

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Пихтєєвої Олени Дмитрівни «Патогенетичні механізми системної токсичності при використанні гіпертермічної інтраопераційної інтраперитонеальної хіміоперфузії з цисплатином при канцероматозі очеревини (клініко-експериментальне дослідження)», подану до захисту до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота Пихтєєвої Олени Дмитрівни присвячена вирішенню надзвичайно актуальної проблеми для медицини, патологічної фізіології, клінічної патологічної фізіології, онкології та низки споріднених дисциплін – з'ясуванню патогенетичних механізмів системної токсичності цисплатину при новому сучасному методі хіміотерапії – гіпертермічній інтраперитонеальній хіміоперфузії (HIPEC) – в клінічних та експериментальних умовах і обґрунтуванню на підставі отриманих даних підходів щодо зниження системної токсичності цитостатиків на основі платини в умовах гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії при перитонеальному канцероматозі.

При обґрунтуванні теми та напрямку наукової роботи дисертант відзначає зростання онкологічної захворюваності в світі, країнах Європи та в Україні. При цьому вона відзначає, що Україна займає друге місце в Європі за темпами поширення раку. Відомо, що канцероматоз очеревини є одним з частих варіантів прогресування злоякісних новоутворень різних локалізацій.

У цьому аспекті слід зазначити, що хоча хіміотерапія теоретично повинна руйнувати тільки злоякісні клітини, хіміотерапевтичні агенти обов'язково вражають інші органи і тканини, перш за все епітеліальні клітини

(як клітини з найбільш «швидким» метаболізмом) життєво важливих органів – печінки, нирок та кісткового мозку. Тому, звичайно, актуальними є намагання авторки наукової роботи провести низку спостережень задля дослідження патогенетичних механізмів цисплатин-спричненої токсичності при проведенні хіміотерапії та розробки на цій підставі методів протекції за умов канцерогенезу.

Автор дисертації відзначає, що зниження системної токсичної дії хіміопрепаратів з максимальним збереженням протипухлинної дії є найважливішим, і це можна вирішити двома шляхами: розробкою нових класів препаратів та/або нових способів використання відомих цитостатиків. При обґрунтуванні напрямку наукової роботи дисертант виходила з щоденного використання гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy), яка вже тривалий час застосовується в Одесі в якості ад'ювантної хіміотерапії при перитонеальному канцероматозі. В якості протипухлинних препаратів були обрані цисплатин та похідні платини.

При цьому авторка дисертації виходила з припущення того, що за умов гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії суттєво знижується системна токсичність у порівнянні з традиційною хіміотерапією. Але за клінічних умов застосування вказаного метода хіміотерапії виявлялася токсичність, як і при традиційній системній хіміотерапії. Такий факт і слугував логічною підставою для проведення низки обстежень, спрямованих на визначення патофізіологічних механізмів індукованої препаратами платини токсичності. Це суттєво допомогло в подальшому при формулюванні мети дисертаційного дослідження, об'єкту, предмету та завдань дослідження.

Отже, багато питань щодо визначення патофізіологічних механізмів лікувальної і токсичної дії препаратів платини при застосуванні методу гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії є недостатньо вивченими. Також потребують патофізіологічного обґрунтування підходи щодо зниження системної токсичності цитостатиків в умовах гіпертермічної

інтраперитонеальної хіміоперфузії. Низка чинників (підвищена температура, перемішування при хіміоперфузії, пошкодження поверхневих епітеліальних клітин внутрішніх органів) може сприяти дещо іншим механізмам транспорту, всмоктування і міжорганного розподілу хіміотерапевтичного препарату у порівнянні з традиційними методами введення, що також, за думкою дисертантки, обумовлює актуальність проведеного дослідження.

Таким чином, вважаю, що дисертаційна робота О.Д. Пихтеевої є актуальною та важливою для патологічної фізіології, клінічної патологічної фізіології, онкології, токсикології та низки споріднених клінічних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт, які виконувалися в ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України на тему «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ держреєстрації 0116U008822) та «Розробка та обґрунтування підходів щодо зниження шкідливого впливу важких металів на довкілля та здоров'я населення при утилізації побутових та промислових відходів» (№ держреєстрації 0118U001848). Дисертант є співвиконавцем вказаних наукових тем.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що результатами комплексних експериментальних та клінічних досліджень авторкою вперше обґрунтована системна токсичність цисплатину в умовах гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії, встановлені кількісні токсико-кінетичні закономірності процесів накопичення та виведення платини при гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії в клінічних умовах.

Авторкою наукової роботи, ґрунтуючись на визначенні в тканині печінки і нирок вмісту продуктів перекісного окислення ліпідів та основних ферментів антикоагулянтної системи після перфузії розчину цисплатину кімнатної температури та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії,

відповідно, виявлена закономірність у спрямованості відхилень від контролю – підвищення малонового діальдегіду і зниження активності ферментів антиоксидантної системи, проте більш виражений ступінь ПОЛ-АОС дисбалансу за рахунок потенціювання токсичної дії цисплатину відбувався після гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії.

Дисертанткою вперше показано, що зміни мікроелементного гомеостазу при відтворенні гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії з цисплатином у паренхімі нирок і печінки щурів не тотожні, що відображає органоспецифічність стосовно їх балансу (вміст міді, кадмію, свинцю) і прямопов'язано з нефротоксичністю цисплатином.

При цьому вперше визначено, що в печінці і нирках у відповідь на внутрішньоочеревинне введення цисплатину відбувається адаптивне зростання середнього вмісту металотіонеїнів за рахунок активації транскрипційних факторів у відповідь на надходження в клітину токсичних металів, проте це призводить не тільки до зниження токсичної дії платини, а й до зниження її протипухлинної активності.

У дисертації вперше встановлено, що при відтворенні гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії з цисплатином у паренхімі печінки та нирок щурів виявляються ознаки дистрофії, вираженість яких безпосередньо залежить від температури перфузійного розчину (застосування гарячого розчину цисплатину більше пошкоджує печінку, холодного – нирки). Вперше досліджено вплив високої температури на морфологічний стан нирок при експериментальному моделюванні дії цисплатину при НІРЕС *in vivo* та *in vitro*.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Дисертанткою поглиблені існуючі уявлення про участь металопротеїнів у формуванні платинорезистентності при експериментальному моделюванні гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії.

Вперше експериментально обґрунтовані обмеження щодо зниження системної токсичності платини без зниження протипухлинної дії.

Вперше запропонована та патофізіологічно обґрунтована профілактично-лікувальна програма для зниження ризику нефротоксикозів при гіпертермічній інтраперитонеальній хіміоперфузії.

Практичне значення результатів дослідження.

Практична значущість результатів дослідження полягає у поглибленні знань стосовно механізмів системної токсичності цисплатину при використанні інтраперитонеальної хіміоперфузії, що дозволяє прогнозувати системну токсичність в залежності від стану організму хворого, наявності та відсутності мікроелементозів та визначати обсяг нефро- та гепатопротекторних дій для запобігання розвитку важких ускладнень.

Практична значимість отриманих результатів підтверджується впровадженнями основних положень дисертаційної роботи О.Д. Пихтєєвої до навчального процесу на кафедрах патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Одеського національного медичного університету, Харківського національного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету. Отримані наукові дані використовуються в науково-практичній діяльності ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України (м. Одеса).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Обґрунтованість і достовірність положень, висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи базується на результатах експериментальних досліджень, які були виконані на щурах-самцях лінії Вістар. Всі маніпуляції з тваринами виконувались згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (ETS №123, Страсбург, 18.03.1986), «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Academies Press, USA, 2011), з дотриманням норм Закону України «Про

захист тварин від жорстокого поводження» №27, ст. 230, від 2006 р.

У дисертаційній роботі наведені також результати клінічного лікування та клініко-лабораторного обстеження 15 хворих, яким проводили гіпертермічну інтраперитонеальну хіміоперфузію з цисплатином в якості основного хіміотерапевтичного засобу при перитонеальному канцероматозі під час або після циторедуктивної операції.

Для отримання основних результатів та формулювання висновків дисертанткою були застосовані адекватні сформульованій меті дослідження патофізіологічні, токсикологічні, біохімічні, хіміко-аналітичні та морфологічні методи.

Проведений статистичний аналіз виділених дисертанткою експериментальних груп щурів за основними показниками реакції системи крові засвідчує релевантність груп та можливість статистичної оцінки та співставлення отриманих результатів. У дисертаційній роботі використані сучасні загальноприйняті методи статистичної обробки отриманих результатів. До уваги дисертант приймав лише статистично відмінні розбіжності.

Дисертація є рукописом, викладена на 184 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації українською і англійською мовами, вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Основний текст займає 123 сторінки. Матеріали дисертації ілюстровано 18 таблицями та 29 рисунками. Перелік використаних літературних джерел містить 290 найменувань вітчизняних і зарубіжних авторів (обсягом 33 сторінки), з яких 80 – кирилицею, 210 – латиницею.

У **вступі** дисертантка чітко і лаконічно окреслює актуальність обраної теми дисертаційної роботи. Онкологічні захворювання є однією з частих причин інвалідизації та передчасної смерті людей. За даними Національного канцер реєстру України (НКР) загальний показник захворюваності на

злюкисні новоутворення (ЗН) складав 375,7 на 100 тис. населення, в тому числі 389,9 у чоловіків та 363,4 у жінок. На жаль прогнозується, що за найближчі 20 років число нових випадків захворювання зросте приблизно на 70 %. Одним із частих варіантів прогресування злюкисних новоутворень різних локалізацій є канцероматоз очеревини. Сучасні методи лікування, які включають хірургічне втручання та/або радіотерапію та/або хіміотерапію, здатні значно продовжити термін життя, але при цьому різко погіршується його якість. Актуальною є задача зниження системної токсичності хіміопрепаратів із максимальним збереженням протипухлинної дії. Оскільки препарати платини широко використовуються в Україні і в світі в якості хіміотерапевтичного препарату завдяки відносно невисокій вартості та високій ефективності, висока токсичність при традиційному (внутрішньовенному) способі введення цього препарату добре вивчена і доказана. Вважається, що при НІРЕС суттєво знижується системна токсичність препаратів платини у порівнянні з традиційною хіміотерапією. Оскільки це достатньо новий спосіб хіміотерапії, питання патофізіологічних механізмів лікувальної і токсичної дії препаратів платини при ньому в Україні і в світі недостатньо вивчені. Також потребують патофізіологічного обґрунтування підходи щодо зниження системної токсичності цитостатиків в умовах гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії.

Мета і завдання дослідження сформульовані обґрунтовано, логічно і чітко. Мета роботи: з'ясування патогенетичних механізмів системної токсичності цисплатину при гіпертермічній інтраперитонеальній хіміоперфузії в клінічних та експериментальних умовах і обґрунтування на підставі отриманих даних підходів щодо зниження системної токсичності цитостатиків на основі платини в умовах гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії при перитонеальному канцероматозі.

Матеріали дисертації, крім публікацій в фахових журналах, були представлені на ряді наукових конференцій (конференції молодих вчених ОНМедУ «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»,

присвяченій 85-річчю з дня заснування Студентського наукового товариства ОНМедУ (22 квітня 2015 р., м. Одеса), XV читаннях ім. В.В. Підвисоцького (26–27 травня 2016 р., м. Одеса), науково-практичному семінарі Першої Таврійської школи з питань онкології «Сучасні можливості, проблеми і перспективи онкологічної допомоги» (26–26 серпня 2016 р., м. Херсон), XVI читаннях ім. В.В. Підвисоцького (18–19 травня 2017 р., м. Одеса), XVII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (18–19 травня 2018 р., м. Одеса), науково-практичній конференції «Бабенківські читання», присвяченій пам'яті академіка Г.О. Бабенка (29–30 жовтня 2015 р., 26–27 жовтня 2017 р., м. Івано-Франківськ), V Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (21–22 квітня 2017 р., м. Суми), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної мікроелементології», присвяченій пам'яті академіка Ю.І. Кундієва (4–5 жовтня 2018 р., м. Київ), XVIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (21–22 травня 2019 р., м. Одеса), що дозволяє заключити про достатню апробацію отриманих результатів.

В аналітичному огляді літератури (**Розділ 1. Патофізіологічний підхід щодо забезпечення ефективності та безпечності використання гіпертермічної хіміоперфузії з цисплатином при канцероматозі очеревини**) дисертантка наводить дані публікацій стосовно патофізіологічних механізмів виникнення перитонеального канцероматозу, методології та принципів використання НІРЕС при канцероматозі очеревини. Значна увага приділена особливостям протипухлинної та загальнотоксичної дії препаратів платини, в тому числі побічній дії, показанням та протипоказанням використання НІРЕС з препаратами платини. Авторка показала, що НІРЕС препаратами платини при перитонеальному канцероматозі є сучасним високотехнологічним методом хіміотерапії та дозволяє досягти більш високих локальних концентрацій платини, але токсикокінетика і токсикодинаміка платини і особливості системної токсичної дії при такому способі використання вивчені недостатньо. Існують суперечливі дані щодо механізмів транспорту та участі

транспортних білків в формуванні платинорезистентності пухлин.

Розділ «**Матеріали і методи дослідження**» складається з описання двох блоків досліджень: клінічних і експериментальних. Блок клінічних досліджень містить описання методів обстеження пацієнтів, яким проводили НІРЕС з цисплатином в якості основного хіміотерапевтичного засобу при канцероматозі очеревини під час або після циторедуктивної операції. Всього обстежено 15 пацієнтів, що проходили НІРЕС з цисплатином при перитонеальному канцероматозі. У пацієнтів відбирали венозну кров і сечу за добу перед втручанням, під час проведення НІРЕС (приблизно через 60 хвилин після початку), через добу (при переведенні з відділення інтенсивної терапії), через 7 діб, а також додатково відбирали сечу на 3 та 7 добу. Важливо, що крім стандартних досліджень (розгорнутий загальний аналіз сечі та крові, загальний білок, креатинін, тимолова проба, визначання АлАТ, АсАТ) в крові та сечі вимірювали вміст платини та основних есенціальних (цинк, мідь, марганець) та токсичних (кадмій, свинець) елементів.

У розділі 3 «Клінічні дослідження» на основі власних досліджень показано, що при перитонеальному канцероматозі НІРЕС більш ефективний, ніж системна хіміотерапія, але, всупереч існуючим даним, в крові під час проведення НІРЕС визначається підвищення вмісту платини в середньому до $7,8 \text{ мг/дм}^3$ (від $5,1$ до $11,7 \text{ мг/дм}^3$). Вміст платини в крові швидко знижується вже через добу, а через 5 діб досягає до операційного рівня. Крім того показано, що на організм людей з перитонеальним канцероматозом при НІРЕС відбувається значний системний вплив цисплатину та підвищеної температури, який, зокрема, проявляється зниженням функції печінки та нирок, зниженням загального самопочуття пацієнтів (слабкість, нудота, блювання) у першу післяопераційну добу.

На підставі оригінальних досліджень авторка робить висновок, що аналіз крові на вміст цинку та міді напередодні операції дозволяє прогнозувати чутливість пацієнта до терапії цисплатином — знижений вміст міді сприяє підвищенню чутливості до хіміотерапії сполуками платини. Крім того, через

добу після НІРЕС у пацієнтів суттєво змінюється мікроелементний гомеостаз, а саме: в крові достовірно знижується вміст цинку, міді та марганцю ($p < 0,05$) і фізіологічно важливе співвідношення концентрацій Zn/Cu (в бік нестачі міді). Достовірно зростає виведення заліза з сечею. Виведення цинку з сечею у всіх пацієнтів значно перевищує максимально припустиме значення, у деяких — в 5-7 разів. Після НІРЕС виведення цинку має тенденцію до збільшення. Патофізіологічною причиною мобілізації цинку з клітинних депо, ймовірно, є ціла низка процесів, що викликані одночасною дією хімічних (цисплатин) та фізичних (підвищена температура) факторів. Отримані дані вказують на необхідність проведення нефро- та гепатопротекторних процедур до, під час та після проведення НІРЕС з препаратами платини.

На прояви системної токсичності цисплатину при НІРЕС у онкологічних пацієнтів впливає загальний стан, вік, обсяг циторедуктивної операції, наявність інтеркурентних неонкологічних захворювань, що знижує можливість узагальнення отриманих в клініці результатів. Олена Дмитрівна розуміє, що невелика кількість прооперованих пацієнтів, яким було виконано НІРЕС з цисплатином, вимагає для перевірки і уточнення спостережуваних ефектів проведення модельного експерименту на лабораторних тваринах.

В експериментальному 4 розділі «Моделювання НІРЕС на щурах» показано, що при в/о перфузії холодного (20°C) і гарячого (44°C) розчинів цисплатину в загальній дозі 4 мг/кг протягом 60 хв. відбувається підвищення вмісту платини в крові, печінці, нирках, селезінці. Це означає, що платина в таких умовах здатна потрапляти у кровоток та спричиняти токсичну дію. Крім того, в печінці та нирках при цьому відбуваються зміни біохімічних показників, які можливо носять адаптаційний характер, та слабо виражені морфологічні зміни в нирках та печінці, які залежать від температури розчину. Застосування цисплатину супроводжується дистрофічними змінами паренхіми печінки і нирок. При цьому температура розчину цисплатину визначає особливості реакції нирок і печінки: при застосуванні гарячого цисплатину більше страждає печінка, а холодного — нирки. Наявність платини в

очеревині, нирках та печінці свідчать про те, що можливо прогнозувати відстрочені ефекти загальнотоксичної дії цисплатину, які будуть розвиватися з часом при перерозподілі накопиченої платини.

Авторка показала, що при введенні цисплатину відбувається швидке зростання загального вмісту металотіонеїнів у печінці та нирках, що має захисну і адаптаційну дію організму до введення високотоксичних сполук платини. Концентрація металотіонеїнів максимальна в нирках, але (з урахуванням маси органів), загальний вміст металотіонеїнів вище в печінці, що підтверджує дані про те, що саме в печінці відбувається основний синтез металотіонеїнів для протистояння проявам токсичної дії сполук важких металів взагалі та зокрема цисплатин. Найбільш важливий, на мій погляд, висновок, що підвищення температури при НІРЕС підсилює не тільки терапевтичну дію цисплатину (що було показано раніше), а й токсичну дію цисплатину на нирки та печінку.

У розділі 5 «Моделювання дії цисплатину *in vitro*» в достатньо дотепному експерименті на ізольованих печінці та нирках показано, що на поверхні органів відбувається значна сорбція цисплатину, яка збільшується при підвищенні температури. Олена Дмитрівна дає цьому факту достатньо зважене пояснення, яке доводить глибоке розуміння досліджуваної проблеми.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів проведено дисертанткою достатньо грамотною. Результати проведених досліджень доповнюються даними літератури та аналізом існуючих протоколів застосування нефро- та гепатопротекторних дій при хіміотерапії сполуками платини.

Сформульовані висновки логічно завершують викладення матеріалу, є обґрунтованими отриманими даними.

Вважаю, що дисертаційна робота описана методично вірно, враховуючи чинні вимоги ДАК МОН України.

Повнота викладу результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи широко апробовані на 10 наукових

конференціях та пленумах за фахом роботи. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 18 наукових праць, зокрема, 11 статей у фахових наукових видання, рекомендованих ДАК МОН України (з їх числа – 3 статті у іноземному виданні, яке внесено до наукометричних баз) та 7 тез доповідей у матеріалах наукових форумів та конференцій за фахом дисертації.

Недоліки автореферату щодо його змісту та оформлення.

Принципових зауважень щодо планування дослідження, його актуальності, значення для теоретичної та практичної медицини немає. В дисертаційній роботі зустрічаються окремі стилістичні помилки та повторення, які не є суттєвими на не впливають на загальну позитивну оцінку всієї роботи в цілому.

Авторка виявила себе не лише грамотним практичним лікарем, а і науковим дослідником, здатним сформулювати мету дисертаційного дослідження, окреслити задачі, підібрати адекватні методи дослідження, вміло провести аналіз отриманих результатів і логічно сформулювати висновки. Отримані результати чітко засвідчують, що проведене дисертаційне дослідження здійснене в рамках наукових проблем, притаманних патофізіологічним дослідженням, які проводяться в Україні.

У ході рецензування дисертаційної роботи виникли наступні питання.

1. Чому обстежено лише 15 пацієнтів після гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії?
2. Чому в експериментах на тваринах використані щури без наявності пухлин (практично здорові)?

Рекомендації щодо використання результатів дослідження у практиці.

Матеріали дисертаційної роботи О.Д. Пихтєєвої можуть бути рекомендовані для подальшого поглибленого вивчення у навчальній діяльності вищих медичних закладів при викладанні розділів загальної патофізіології, особливо, патофізіології канцерогенезу.

Клінічна спрямованість висновків дисертаційної роботи в частині

розроблення заходів профілактики та лікування хворих на канцероматоз очеревини для зниження ризику нефротоксикозів при застосуванні гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії дозволяє рекомендувати отримані сукупні результати до практичного використання в онкологічних та урологічних/нефрологічних або терапевтичних закладах та інших відділеннях обласних та міських лікарень, де лікування проходять пацієнти з парієтальним канцероматозом.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Пихтєєвої Олени Дмитрівни на тему «Патогенетичні механізми системної токсичності при використанні гіпертермічної інтраопераційної інтраперитонеальної хіміоперфузії з цисплатином при канцероматозі очеревини (клініко-експериментальне дослідження)» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія виконана на сучасному науковому та методичному рівні при науковому керівництві Заслуженого діяча науки та техніки України, доктора медичних наук, професора Гоженка Анатолія Івановича, є завершеною, кваліфікованою, самостійною науковою працею, присвяченою актуальній науковій проблемі. Дисертантка отримала нові оригінальні факти, глибоко теоретично їх проаналізувала і сформулювала конкретні висновки. Отримані нові, обґрунтовані, достовірні результати, сукупність яких містить нове рішення актуальної проблеми сучасної патологічної фізіології.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним матеріалом, обґрунтованістю висновків, науковою новизною і практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів №656 від 19.08.2015 р. і №1159 від 30.12.2015 р.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор – Пихтєєва Олена Дмитрівна – заслуговує на присудження

наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету
МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Вастьянов Р.С.

Підпис професора Вастьянова Р.С.
засвідчую: Вчений секретар Одеського
національного медичного університету
доктор медичних наук, професор

Аппельханс О.Л.