

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України

Волощук Наталії Іванівни на дисертаційну роботу

Носівця Дмитра Сергійовича

“Фармакологічний аналіз знеболення та хондропротекції за умов експериментального остеоартрозу на тлі гіпотиреозу”

представлену для офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми дисертації

Проблема коморбідності та поліморбідності цілком обґрунтовано вважається однією із ключових сучасної світової медицини. Коморбідність передбачає визначення спільних клінічних, патофізіологічних, біохімічних ланок, задля досягнення розуміння взаємодії патологічних процесів та здійснення найбільш ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів. Коморбідність є також однією з найважливіших причин вимушеної поліпрагмазії та пов'язаними з нею побічними ефектами і ускладненнями від застосованих лікарських засобів.

У цьому контексті виникає потреба поглибленого дослідження патології щитоподібної залози (ЩЗ), особливо гіпотиреозу, частота якого останніми десятиріччями зросла з 0,5 до 2–3 % на популяційному рівні. Відомо, що при гіпотиреозі страждають всі функції органів і систем, гірше перебігають та піддаються лікуванню раніше набуті захворювання. Навіть незначний дефіцит тиреоїдних гормонів в організмі сприяє посиленню метаболічних розладів, притаманних будь-якому захворюванню чи групі хвороб.

Остеоартроз (ОА) — одне з найбільш поширених вікзалежних захворювань суглобів дегенеративно- дистрофічного характеру з запальним компонентом,

якому притаманний високий рівень коморбідності з переважним ураженням різними формами судинних атеросклеротичних захворювань (кардіальної, церебральної локалізації) та системи травлення, раніше набутими чи медикаментозно індукованими. Однак дослідженню патології ЩЗ, особливо гіпотиреозу, при цьому захворюванні та вдосконаленню лікувальної стратегії приділена явно недостатня увага.

Сучасні стандарти лікування остеоартрозу (EULAR - European League Against Rheumatism, OARSI - Osteoarthritis Research Society International та ESCEO - The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) рекомендують до використання препарати з симптом-модифікуючим впливом на кісткову та хрящову тканину, проте ефективність та безпечність їх призначення на фоні гіпотиреозу досліджена недостатньо. Також відкритою проблемою є безпека сучасних ненаркотичних анальгетиків, які не завжди задовольняють запити клініцистів та мають низку побічних реакцій (гастро-, нефро- та гепато-, гемато- та імунотоксичність тощо). Тому пошук, розробка та вивчення лікарських засобів для лікування больового синдрому різного походження, особливо на фоні коморбідної патології залишається одним з пріоритетних завдань сучасної фармакології.

Все вищесказане свідчить, що напрямок дисертаційного дослідження Носівця Дмитра Сергійовича є своєчасним і безумовно актуальним. Автором було визначено мету роботи: провести фармакологічний аналіз ефективності знеболення та хондропротекції для експериментального обґрунтування оптимізованого застосування анальгетичних та хондропротекторних засобів за умов остеоартрозу на тлі гіпотиреозу. 7 завдань, які чітко та лаконічно сформульовані дисертантом, покроково розкривають етапи роботи, а їх реалізація дозволяє досягти поставленої мети.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України” та є фрагментом ІДР «Експериментально-теоретичне

обґрунтування особливостей знеболювальної та нейропротекторної медикаментозної терапії в умовах моделюємої патології» (№ держреєстрації 0104U006269) та «Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів» (№ держреєстрації 0118U006631), в яких автор є співвиконавцем.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій,
сформульованих у дисертації, їх достовірність**

Дисертаційна робота Носівця Дмитра Сергійовича виконана на високому сучасному науково-методичному рівні. У дослідженні використано достатню кількість лабораторних тварин (720 білих статевозрілих нелінійних щурів обох статей), адекватних поставлених меті методів дослідження. Наукові положення і висновки базуються на методичних засадах, адекватних поставленим задачам, є експериментально обґрунтованими та логічно витікають із отриманих результатів власних досліджень.

Фактичний матеріал повною мірою ілюстрований таблицями та рисунками. Достатня кількість сучасних методів дослідження *in vivo* (фармакологічні, біохімічні, електрофізіологічні, фізико-хімічні, гістоморфологічні), а також статистичний аналіз, дозволили отримати результати, достовірність яких, не викликає сумнівів.

Усі дослідження проведені з дотриманням біоетичних норм та узгоджені Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» на початку та після проведення досліджень (протокол №1 від 18.01.2015 р. та протокол №5 від 02.09.2020 р.). Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним обладнанням.

Усе це дає підстави вважати, що наукові положення та висновки дисертації Носівця Д.С. є цілком обґрунтованими та узгодженими з метою та задачами дослідження.

Наукова новизна дослідження та власних результатів

Дисертантом вперше в експерименті проведені системні порівняльні дослідження аналгетичної, протизапальної (диклофенак натрію, ібупрофен, мелоксикам, німесулід, целекоксиб, парацетамол) та хондропротекторної (хондроїтину сульфат) терапії за умов коморбідної патології гіпотиреозу та остеоартрозу.

Проведені здобувачем дослідження дозволили вперше встановити, що різноманітні за своїм етіопатогенетичним походженням патологічні стани — гіпотиреоз та остеоартрит — впливають на гістоморфологічну структуру хрящової тканини, больовий поріг та рівень прозапальних цитокінів таким чином, що в цих умовах визначається дегенерація хрящової тканин, підвищення порогу больової чутливості та виділення прозапальних цитокінів, що унеможливило відновлення патологічних змін призначенням тільки базової замісної гормональної терапії або протиревматичних засобів.

Автором вперше проаналізовані остеотропні і хондротропні властивості НПЗЗ, парацетамолу та хондроїтину сульфату за рівнем маркеру СТХ I та СТХ II на моделі внутрішньосуглобового введення моноіодоцтової кислоти за умов гіпотиреозу та системного призначення L-тироксину. За ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у хрящовій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: німесулід > целекоксиб > мелоксикам > ібупрофен > диклофенак натрію > парацетамол. За ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Дисертантом доведено ключове значення призначення L-тироксину, НПЗЗ та засобу хондропротекторної терапії для корекції патологічних змін за умов експериментального гіпотиреозу та остеоартрозу.

Наукову новизну підтверджено патентом на корисну модель «Спосіб лікування остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі» (Патент України на корисну модель № 137435) та впровадженням досягнень медичної науки у сферу охорони

здоров'я «Рациональне лікування остеоартрозу суглобів при супутньому гіпотиреозі» (реєстр № 276/6/19).

Теоретичне значення отриманих результатів

Виконана робота є фундаментальним дослідженням. Отримані в ній дані значно поглиблюють існуючі уявлення про розвиток больового синдрому за хронічної патології опорно-рухового апарату при супутньому порушенні функції щитовидної залози. На підставі проведеного дослідження визначена найбільш раціональна комбінація лікарських засобів та доведена ефективність та доцільність використання L-тироксину (50-100 мг) і диклофенаку натрію (до 150 мг) для усунення явищ болю та запалення. Крім того, для раціональної хондропротекції доведена доцільність використання хондроїтину сульфату (2 мл/добу) при коморбідній патології.

Практичне значення отриманих результатів

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення, оскільки дані стосовно фармакологічної активності НПЗЗ, парацетамолу та хондроїтину сульфату є передумовою обґрунтування раціональних підходів щодо медикаментозної фармакотерапії болю та запалення і забезпечення адекватної хондропротекції у хворих на остеоартроз при супутньому гіпотиреозі.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджені в наукову роботу кафедр фармакології Запорізького державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Національного фармацевтичного університету (м. Харків) та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

За результатами власних досліджень автор опублікував Інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я -

1. Ефективне застосування комбінованих нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні остеоартрозу та супутньому гіпотиреозі (№ 65-2019).

2. Особливості використання хондроїтину сульфату при лікуванні остеоартрозу на тлі гіпотиреозу. (№ 66-2019).

3. Раціональне застосування нестероїдних протизапальних засобів та хондропротекторів при лікуванні остеоартрозу на фоні гіпотиреозу (№ 67-2019).

На підставі проведеного дослідження визначена раціональна комбінація лікарських засобів для перорального застосування із знеболювальною та хондропротекторною діями, яка включає L-тироксин дозою 50-100 мг, диклофенак натрію дозою 150 мг та хондроїтину сульфат дозою 2 мл на добу при коморбідній патології ОА та ГТТ (патент України на корисну модель № 137435).

За результатами виконаного дослідження ПрАТ «Фітофарм» здійснено впровадження лікарського препарату «Артеджа Ін'єкції» у виробництво, що забезпечує його обіг на фармацевтичному ринку України (реєстраційне посвідчення № UA/15621/01/01).

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати становлять істотний практичний інтерес для сучасної фармакології болю та медикаментозного знеболення при коморбідній патології. Подальший розвиток напрямку, започаткованого дисертантом, а саме – глибоке та всебічне дослідження коморбідності захворювань, що вимагає знеболення та хондропротекції, стане важливим кроком на шляху вдосконалення персоналізованого лікування пацієнтів із поєднаною патологією та може покращити масштабні соціально-економічні наслідки популяційного характеру.

Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю відображені у публікаціях в наукових журналах та матеріалах наукових форумів.

За матеріалами дисертації опубліковано 53 наукових праць, у тому числі 22 робіт у наукових фахових виданнях України (2 - Scopus, 4 - Web of Science), 1 монографія, 1 патент України на корисну модель, 1 нововведення, 23 тез у матеріалах з'їздів, конференцій, конгресів, видано 3 інформаційні листи.

Основний зміст дисертації та його оцінка

Дисертація викладена на 383 сторінках (основний обсяг становить 275 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури (всього 467 найменувань, з них 158 кирилицею та 309 латиницею), додатків. Робота проілюстрована 28 таблицями та 92 рисунками.

Дисертаційна робота оформлена згідно вимог наказу №40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» і починається з анотації викладеної державною та англійською мовами.

У **вступі** дисертантом логічно і послідовно обґрунтована доцільність проведення власного дослідження, викладена мета та завдання, окреслені предмет та об'єкт дослідження. Сформульована наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, відображений власний внесок та наведена інформація щодо апробації результатів досліджень.

В **огляді літератури** (39 сторінок, 4 підрозділи) здобувач дає оцінку сучасному стану лікування больового синдрому при гіпотиреозі та остеоартрозі, переваги та недоліки можливостей цієї терапії, аналізує фармакологічні властивості лікарських засобів основних груп, шляхи оптимізації фармакотерапії. Окрему увагу в огляді літератури приділено сучасним стратегіям фармакотерапії гіпотиреозу та питанням взаємодії лікарських засобів при наявності коморбідної патології за умов супутнього гіпотиреозу, що визначило перспективи та пошук проведеного дослідження. Саме такий аналіз дозволив дисертанту сформулювати мету і завдання дослідження, в подробицях розписати як, чим і де буде виконуватися дисертаційна робота. Огляд літератури показує загальний високий рівень підготовки дисертанта та глибоке розуміння існуючих проблем.

У **другому розділі** «Матеріали та методи дослідження», який займає обсяг 16 сторінок, Носівець Д.С. представив дизайн дослідження та описав використані ним у ході виконання роботи фармакологічні, біохімічні, електрофізіологічні, фізико-хімічні, гістоморфологічні методи, а також статистичний аналіз, які

дозволили отримати нові наукові дані. Здобувачем наведено схему експерименту, описано методики моделювання патологічних станів, способи оцінки болю та запалення. Методи дослідження фармакологічної активності НПЗЗ у даній роботі підкріплюються сучасними біохімічними та гістоморфологічними методами. Отримані результати представлені і підкріплені статистичним аналізом, виконаним з використанням пакету програм STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR 909E415822FA) із застосуванням параметричних та непараметричних методів порівняння, на основі якого в роботі побудовано таблиці і рисунки-діаграми, які обґрунтовують описані в дисертаційній роботі положення і висновки.

Третій розділ *«Аналгетична активність НПЗЗ та парацетамолу при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі»* (26 сторінок, 3 підрозділи, 3 таблиці та 5 рисунків). Оцінений вплив НПЗЗ, парацетамолу та хондроїтину сульфату на больову перцепцію за умов експериментального остеоартрозу, гіпотиреозу та коморбідної патології. Аналгетична дія досліджувальних препаратів оцінена на моделях больового синдрому, викликаних електричним та термічним подразненням хвоста щурів. Больову реакцію вісцерального походження вивчали на моделі «оцтовокислих корчів». Доведено, що коморбідна патологія змінює знеболювальні властивості НПЗЗ та парацетамолу. Відповідно до ступеню знеболюючої дії на моделі електричного подразнення за коморбідної патології, досліджені препарати автором розташовані в наступному порядку: диклофенак натрію (+164%) \geq німесулід (+104%) \geq ібупрофен (+101%) \geq мелоксикам (+99%) \geq целекоксиб (+59%) \geq парацетамол (+33%).

За умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу найбільш слабким аналгетиком показав себе парацетамол. За експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу селективні та переважні інгібітори ЦОГ-2 значно втратили свою знеболювальну активність у порівнянні з аналгетиками - невідбирковими інгібіторами ЦОГ, особливо диклофенаком натрію.

Визначено, що призначення препарату замісної терапії гіпотиреозу - L-тироксину на фоні експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу у щурів

позитивно впливає на антиноцицептивну активність НПЗЗ та парацетамолу, підвищуючи її в порівнянні з нелікованими щурами. Так, за інтенсивністю антиноцицептивного потенціалу досліджені пренарати розташувалися наступним чином: диклофенак натрію (+212%) \geq ібупрофен (+144%) \geq пімесулід (+134%) \geq парацетамол (+116%) \geq мелоксикам (+104%) \geq целекоксиб (+93%).

Проведений порівняльний аналіз результатів дозволив автору визначити лікарський засіб, який зберігає свою фармакологічну активність, як при остеоартрозі, так і при остеоартрозі з гіпотиреозом — диклофенак натрію, який він рекомендує для використання при коморбідній патології на фоні призначення L-тироксину.

У четвертому розділі *«Дослідження впливу НПЗЗ, парацетамолу та L-тироксину на руховий, дослідницький та емоційний статус щурів у тесті «відкрите поле» за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу»*, який займає обсяг 17 сторінок, містить 1 таблицю та 11 рисунків здобувач поглиблено вивчив вплив НПЗЗ, парацетамолу та хондроїтину сульфату на руховий, дослідницький та емоційний статус щурів у тесті «відкрите поле» за умов експериментального гіпотиреозу та остеоартрозу. Дисертантом встановлено, що експериментальний гіпотиреоз та остеоартроз сприяють погіршенню рухової та дослідницької активності щурів на тлі наростання патологічних змін з боку функціонального дефіциту щитоподібної залози та опорно-рухового апарату. Автором встановлено, що базова замісна фармакотерапія L-тироксином сприяє відновленню рухової та дослідницької активності щурів за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу, а комбінація НПЗЗ з базовою замісною фармакотерапією L-тироксином сприяє змінам рухової та дослідницької активності щурів за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу та має різний вплив на показники спонтанної поведінкової активності. Призначення диклофенаку натрію сумісно з L-тироксином сприяє більш ефективному відновленню рухової та дослідницької активності у порівнянні з призначенням тільки L-тироксину, а вегетативний компонент емоційних реакцій у щурів III та IV груп на 47 добу характеризувався

пригніченням емоційної лабільності ($p < 0,05$). Проведені дослідження дозволили визначити препарат-лідер за знеболюючою дією та здатністю відновлювати рухову та дослідницьку активність у щурів з ОА та супутнім ГПГ – диклофенак натрію.

П'ятий розділ *«Дослідження рівня цитокінів при призначенні НПЗЗ, парацетамолу та L-тироксину за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу»* має обсяг 47 сторінок, має 7 підрозділів, проілюстрований 7 таблицями та 15 рисунками. Дисертант на підставі біохімічних змін у сироватці крові щурів інтерлейкінів 1, 6 та 8, матриксних металлопротеїназ 3, 9 та 13, маркерів СТХ I та СТХ II, фактору некрозу пухлин, С-реактивного протеїну та кісткової лужної фосфатази дослідив фармакологічні властивості препаратів на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу. Автором доведено, що за ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у хрящовій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: німесулід > целекоксиб > мелоксикам > ібупрофен > диклофенак натрію > парацетамол, а за ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол. Здобувачем проаналізовані остеотропні і хондротропні властивості НПЗЗ, парацетамолу та хондроїтину сульфату за рівнем маркеру СТХ I та СТХ II на моделі внутрішньосуглобового введення моноіодоцтової кислоти за умов гіпотиреозу та системного призначення L-тироксину, що дозволило встановити різний вплив досліджуваних препаратів на експериментальну патологію. В сукупності за рівнем протизапальної активності і впливом на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій та хрящовій тканині Носівець Д.С. визначив препарат-лідер – диклофенак натрію.

Шостий розділ *«Вплив НПЗЗ та парацетамолу на функціональний стан щитоподібної залози при експериментальному остеоартрозі на тлі гіпотиреозу»*, 6 сторінок. Для вирішення встановленого запитання автором використані два різновиди терапевтичних доз - середня та максимальна.

Дисертантом на підставі проведеного дослідження було встановлено, що у щурів при внутрішньошлунковому введенні досліджуваних препаратів у середньо ефективних дозах визначена лише тенденція до зниження рівня гормонів Т3, Т4 та ТТГ у сироватці крові щурів ($p > 0,05$). При підвищенні середньо ефективних доз, у межах терапевтичного діапазону, ібупрофен, мелоксикам та німесулід істотно знижують рівень ТТГ у сироватці крові щурів у 1,47; 1,29 та 1,40 рази ($p < 0,05$) відповідно та підвищують рівень Т4 у 1,23; 1,27 та 1,26 рази ($p < 0,05$) відповідно, а диклофенак натрію та целекоксиб знижують рівень ТТГ лише у 1,16 та 1,15 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Сьомий розділ *«Фармакологічна ефективність та біофармацевтичний аналіз взаємодії компонентів комбінованого засобу: диклофенак натрію, хондроїтин сульфат та L-тироксин при експериментальному остеоартрозі на тлі гіпотиреозу»* 43 сторінки, 7 підрозділів, 12 таблиць, 33 рисунки. Присвячений дослідженню впливу хондроїтину сульфату на прояви остеоартрозу на фоні гіпотиреозу для визначення ролі та ступеню можливого впливу цього ЛЗ на патологічні процеси експериментальних захворювань, що моделюються. Призначення ХС сприяє позитивному впливу на перебіг патологічних змін за коморбідного стану, що характеризується відновленням морфометричних розмірів уражених суглобів, показників рухової, дослідницької та вегетативної активності щурів та біохімічних показників. Автор показав, що анальгетичний потенціал композиції, яка містить НІЗЗ, гормональний препарат та хондроїтину сульфат має потужну знеболювальну активність та позитивний вплив на стан суглобового хряща.

На підставі біофармацевтичного аналізу за допомогою комп'ютерної програми ACD/pKa DB, проаналізовано можливі взаємодії компонентів комбінованого засобу - диклофенак натрію, хондроїтин сульфат та L-тироксин при експериментальному остеоартрозі на тлі гіпотиреозу. Встановлено, що використання комбінації L-тироксину, диклофенаку натрію та ХС на фоні ОА та ТТГ виключає біофармацевтичну взаємодію між окремими компонентами

комбінації – на всіх етапах фармакокінетики (всмоктування, розподіл, метаболізм та екскреція).

Восьмий розділ *«Морфофункціональний стан кісткової та хрящової тканин колінних суглобів щурів за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу»*, 24 сторінки, 4 підрозділи, ілюстрований 21 рисунком. В ньому автор на підставі проведеного дослідження морфофункціонального стану кісткової та хрящової тканин колінних суглобів щурів за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу показує, що метаболічні порушення при гіпофункції щитоподібної залози негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, стимулюючи процес дегенерації хрящової тканини, що доводить необхідність медикаментозної корекції виниклих порушень та визначає передумови до пошуку оптимальних засобів ефективною і безпечною фармакотерапії. На підставі проведених гістоморфологічних досліджень дисертант показав, що комбіноване застосування диклофенаку натрію, хондроїтину сульфату та L-тироксину сприяє активній регенерації хрящової і кісткової тканини з ділянками неоваскулогенезу, зменшенню ознак реактивного запалення та фіброзу синовіальної оболонки та формуванню молодого хряща, і комбіноване застосування цих препаратів можна рекомендувати до клінічної апробації при ОА та ГТГ.

Розділ 9 *«Узагальнення та обговорення результатів дослідження»* (20 сторінок) наводить результати власних і відомих досліджень, проводить аналіз отриманих результатів, порівнює їх з аналогічними дослідженнями. Отримані здобувачем власні результати кваліфіковано описано та порівняно з іншими даними відомих авторів.

Висновки, зроблені у дисертаційній роботі, в цілому відповідають поставленим завданням і віддзеркалюють отримані результати досліджень, є конкретними і науково обґрунтованими.

Список літератури оформлений згідно чинних законодавчих вимог, аналіз контенту показав, близько 40% цитованих джерел опубліковані за останні 5 років.

В додатках автор наводить перелік публікацій за темою дослідження, перелік наукових форумів та конференцій, де були оприлюднені та апробовані результати наукового дослідження, а також докази інноваційності отриманих результатів та практичного їх впровадження.

Ознайомлення з матеріалами дисертації створює враження цілісності виконаної роботи. Причому, дисертант виявив здатність до глибокого осмислення отриманих результатів та їх ґрунтовного синтезу та аналізу.

Чіткий стиль викладення результатів власних досліджень дозволив здобувачу систематизувати отриманий матеріал та зробити висновки, які повністю відповідають поставленій меті та задачам дослідження.

Відповідність текстів дисертації та автореферату. Дисертація та автореферат викладені з дотриманням наукового стилю з використанням сучасної української мови. Зміст дисертації та автореферату є ідентичним, автореферат достатньо розкриває всі наукові положення дисертації.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, дає привід для дискусії, містить ряд недоліків та зауважень:

1. В таблицях розділу 3 написано «Поріг больової чутливості (В) ...», хоча в самій таблиці значення больового порогу наведено у мА. Рис. 3.2. – взагалі не згадується, і невідомо для чого автор його зробив. Після таблиці 3.3 наступною таблицею іде 3.5. А таблиця 3.4. – відсутня.

2. В розділі 7 наведені результати дослідження активності комбінації, що досліджувалась, і доза хондроїтину становила 35 мг/кг, тоді як в матеріалах та методах наведено дозу 2 мл.

3. На мій погляд, необхідно було би дослідити не стільки стан суглобового хряща, але і стан слизової оболонки шлунка, оскільки мова йде за ШІЗЗ, а, можливо, і інших класо-специфічних небажаний дій.

4. В розділах дисертації зустрічається цілий ряд стилістичних помилок та невдалих виразів:

- список умовних скорочень повинен бути розташований в алфавітному порядку.
- в розділі 2 автор описує метод «Термічне подразнення кореня хвоста щура» – викликає сумнів, що термічному впливу піддавали саме корінь хвоста.
- автор вважає, що «гіпотиреоз, як патологічний стан посилює перебіг остеоартрозу» с.186
- на стор. 211 дисертант вважає, що саме ним «Встановлено, що L-тироксин (левотироксин) є похідним амінокислоти тирозину».
- на стор. 264 в розділі «Аналіз отриманих результатів» автор пише що «...встановив, що антиноцицептивна дія за комбінованого застосування диклофенаку натрію + хондроїтину сульфату + L-тироксину проявлялась більш виражено. Так, через 30 хвилин після введення даної комбінації ІЗ, поріг болю у тварин знизився у 1,7 рази ($p < 0,05$), на 60-й хвилині він зменшився у 2,21 рази ($p < 0,05$). Хоча зниження порогу больової чутливості свідчить про посилення больового відчуття.
- на цій же сторінці дієвість препарату оцінена внаслідок «...зменшенні імерсії хвоста у 1,67 рази», хоча інтегральним показником цієї моделі є час відсемикування хвоста тварини.
- невдалою є назва розділу 8 «МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТА ХРЯЦТОВОЇ ТКАНИН КОЛІННИХ СУГЛОБІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ГІПОТИРЕОЗУ», оскільки оцінюються не тільки зміни в нелікованому стані, але і за умов лікування комбінацією препаратів, що вивчає автор.

Зазначені недоліки в цілому не стосуються її суті та наукових положень, які виносяться на захист, і не зменшують загальної позитивної оцінки роботи.

У порядку дискусії вважаю за доцільне дисертанту відповісти на наступні запитання:

1. Як Ви вважаєте, чому експериментальний гіпотиреоз супроводжувався підвищенням больового порогу у щурів з остеоартрозом? Як можна пояснити, що селективні та переважні інгібітори ЦОГ-2 за умов поєднаної патології не втрачали свою фармакологічну активність, хоча в патогенезі больового синдрому за зазначеної патології індукція ЦОГ-2 є одним із патохімічних чинників?

2. Чим автор обгрунтовує різні дози досліджуваних препаратів, і чому саме такі дози були обрані автором? Чому в комбінації, яку автор позиціонує в роботі НПЗЗ та гормонпрепарат наведені в мг/кг, тоді як хондроїтину сульфат – в мл? Автор вважає, що препарат саме цієї фірми саме в такій формі випуску може працювати?

3. Нажаль, у розділах власних досліджень, та в узагальненні дисертант не наводить можливих механізмів, завдяки яким досліджувані компоненти (L-тироксин, хондроїтину сульфат) проявляють знеболюючу дію та посилюють ефект диклофенаку натрію. Тому хочеться почути окреме пояснення цього факта. Яким видом фармакодинамічної взаємодії автор може пояснити отримані в роботі результати? Чим довести саме такий вид?


Висновок

Дисертаційна робота Носівця Дмитра Сергійовича *“Фармакологічний аналіз знеболення та хондропротекції за умов експериментального остеоартрозу на тлі гіпотиреозу”*, є завершеною науково-дослідною працею. Дисертація містить нові, раніше незахищені науково обгрунтовані положення з фармакології, які є в сукупності сприяють вирішенню актуальної проблеми фармакології та клінічної медицини - аналіз ефективності знеболення та хондропротекції для експериментального обгрунтування оптимізованого застосування анальгетичних та хондропротекторних засобів за умов остеоартрозу на тлі гіпотиреозу. Отримані в роботі результати слугують експериментальними передумовами для оптимізації медикаментозної терапії больових станів.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання дисертаційної роботи, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, а також відсутністю ознак академічної недобросовісності, дисертаційна робота, яка розглядається, відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. за №567 (зі змінами), а її автор — **Носівець Дмитро Сергійович** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фармакології
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Волощук Н.І.

26.04 2024

