

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора, керівника відділу
клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут
геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»

Поворознюка Владислава Володимировича

на дисертаційну роботу

Носівця Дмитра Сергійовича

«Фармакологічний аналіз знеболення та хондропротекції за умов
експериментального остеоартрозу на тлі гіпотиреозу»

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

Актуальність теми дисертації

Основним завданням сучасної фармакологічної науки, як відомо, є розробка та створення нових лікарських засобів, проте не менш важливим напрямком є досконале вивчення особливостей вже існуючих лікарських засобів та раціонального їх комбінування з метою посилення ефективності та зменшення токсичності. Ця парадигма лежить в основі раціональної комбінованої фармакотерапії захворювань, які супроводжуються запальним та больовим синдромом. Проблема фармакологічного контролю таких захворювань залишається актуальним практичним та науково-теоретичним завданням. Це пояснюється в першу чергу, широкою розповсюдженістю цих захворювань серед населення розвинутих країн.

Загальновідомо, що для осіб молодого, працездатного і літнього віку характерний розвиток патологічних змін з боку кістково-м'язової системи, таких як остеоартроз дрібних і великих суглобів і хребта. Ще в 2001 році почалася Всесвітня декада захворювань кістково-м'язової системи, основна увага

приділяється остеопорозу, остеоартрозу, болю в спині, ревматоїдному артриті. Ці захворювання вибрані не випадково, оскільки вони мають велике медико-соціальне значення і частота кожного з них асоціюється з віком.

Вибір ефективної фармакотерапії ревматичних та інших захворювань опорно-рухового апарату, незважаючи на наявність потужних методів сучасної діагностики і лікування, представляє одну з найбільш складних завдань сучасної клінічної медицини. Хронічний больовий синдром є причиною для тривалого прийому НПЗЗ, крім того, переважна більшість споживачів цих засобів – люди похилого та старого віку, як правило із наявністю коморбідної патології. Все це значно збільшує ризик ускладнень фармакотерапії, тому препарати групи НПЗЗ є лідерами не тільки на фармацевтичному ринку продаж, але і за частотою розвитку побічних реакцій. Незважаючи на накопичений багаторічний досвід практичного застосування НПЗЗ, проблема фармакотерапії больового синдрому досі є предметом наукового пошуку. Традиційні препарати НПЗЗ налічують велику кількість лікарських засобів як брендівих, так і генеричних, а також їх комбінацій, що може свідчити як про актуальність цієї проблеми, так і про відсутність дійсно дієвих препаратів.

Тому абсолютно зрозуміло, що тема дисертаційного дослідження Д. С. Носівця є сучасною та актуальною. Вищезазначене вказує на існування актуальної сучасної проблеми медицини, яка пов'язана з пошуком нових підходів до фармакотерапії больового синдрому та медикаментозного захисту суглобів у хворих на остеоартроз та гіпотиреоз. Дисертаційна робота Д. С. Носівця присвячена визначенню ефективності використання знеболювальних та хондропротекторних засобів за умов замісної гормональної терапії гіпотиреозу, що може слугувати теоретичними передумовами оптимізації лікування коморбідного стану. Зокрема, вивчались аспекти, які зможуть стати експериментальним підґрунтям для подальших досліджень та передумовою обґрунтування раціональних заходів щодо медикаментозної фармакотерапії болю та запалення і забезпечення адекватної хондропротекції у хворих на остеоартроз при супутньому гіпотиреозі. Досягнення мети автор

пропонує шляхом виконання низки завдань, кожне з яких сформульовано чітко та логічно.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» та є фрагментами НДР «Експериментально-теоретичне обґрунтування особливостей знеболювальної та нейропротекторної медикаментозної терапії в умовах моделюємої патології» (№ держреєстрації 0104U006269) (термін виконання: 2014-2018 рр.) та «Фармакологічний аналіз органотенотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів» (№ держреєстрації 0118U006631) (термін виконання: 2018-2022 рр.). Дисертант є відповідальним виконавцем зазначених тем.

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

Робота ґрунтується на аналізі експериментальних досліджень, які були виконані на 720 білих статевозрілих нелінійних щурах обох статей вагою 230-250 г з відтвореними в експерименті остеоартрозом та гіпотиреозом. В роботі використані адекватні поставленим задачам методи дослідження: фармакологічні, електрофізіологічні, біохімічні, фармакокінетичні, гістоморфологічні та математико-статистичні. Основні положення та висновки дисертації аргументовані та обґрунтовані представленими матеріалами.

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

Здобувачем вперше в експерименті проведені системні порівняльні дослідження аналгетичної, протизапальної (диклофенак натрію, ібупрофен, мелоксикам, німесулід, целекоксиб, парацетамол) та хондропротекторної (хондроїтину сульфат) терапії за умов призначення засобу замісної гормональної терапії (L-тироксину) на тлі коморбідної патології – остеоартрозу та гіпотиреозу.

Дисертантом вперше досліджені структурні зміни кістково-хрящової тканини на тлі гіпофункції щитоподібної залози, що свідчать про вплив гормональної недостатності на хрящову тканину та висвітлюють необхідність медикаментозної корекції патологічних порушень.

Автором доповнено дані щодо особливостей больової перцепції за експериментальних патологічних станів та під впливом НПЗЗ та парацетамолу. Встановлено, що експериментальний остеоартроз супроводжується зниженням порогу больової чутливості на 24% ($p < 0,05$), тоді як за наявності коморбідної патології зниження порогу больового відчуття є меншим і сягає 17% ($p < 0,05$). За умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу селективні та переважні інгібітори ЦОГ-2 значно втратили свою знеболювальну активність у порівнянні з аналгетиками - невібірковими інгібіторами ЦОГ, особливо диклофенаком натрію. Найбільш слабку аналгетичну дію виявляв парацетамол. Замісна гормонотерапія L-тироксином відновлювала антиноцицептивну активність НПЗЗ та парацетамолу.

В роботі показано, що сумісне призначення НПЗЗ та парацетамолу з препаратом замісної гормональної терапії L-тироксином сприяє позитивним змінам рухової та дослідницької активності щурів за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу та чинить різний вплив на показники спонтанної поведінкової активності.

Здобувачем вперше оцінена протизапальна та хондропротекторна активність НПЗЗ та парацетамолу за рівнем маркерів IL 1, IL 6, IL 8, ММП-3, ММП-9, ММП-13, ФНП, СРП, КЛФ, СТХ I, СТХ II та встановлена

спроможність досліджуваних препаратів до впливу на запальні та дегенеративно-дистрофічні процеси у хрящовій тканині та тканині суглобу за коморбідного стану.

Автором визначені препарати групи НПЗЗ, що впливають на концентрацію ТТГ, Т3 та Т4 у сироватці крові при остеоартрозі та гіпотиреозі. Так, ібупрофен, мелоксикам та німесулід знижували рівень ТТГ у сироватці крові щурів у 1,47; 1,29 та 1,40 рази відповідно ($p < 0,05$) та підвищували рівень Т4 у 1,23; 1,27 та 1,26 рази відповідно ($p < 0,05$).

Дисертантом встановлена здатність хондроїтину сульфату відновлювати морфометричні розміри уражених суглобів, показники рухової, дослідницької та вегетативної активності у щурів, проявляти помірну знеболювальну дію та позитивно впливати на біохімічні показники (рівні серомукоїдів, сіалових кислот, глікозаміногліканів, оксипроліну, сироваткового маркеру СТХ II) за коморбідного стану.

В роботі вперше при остеоартрозі, коморбідного з гіпотиреозом обґрунтовано комбіноване застосування L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату. Саме за комбінованого застосування цих препаратів виявлені знеболювальні та протизапальні ефекти, а також активна регенерація як хрящової, так і кісткової тканини з формуванням ділянок неоваскулогенезу у пошкодженому суглобі. Доведено, що аналгетична активність за комбінованого застосування диклофенаку натрію з хондроїтином сульфатом та L-тироксином при одноразовому внутрішньошлунковому введенні на різних моделях больової перцепції вища за знеболювальну дію окремих препаратів.

Здобувачем встановлена відсутність біофармацевтичної взаємодії між препаратами, що використовувалися для знеболання та зменшення запальних симптомів, на тлі остеоартрозу, асоційованого з гіпотиреозом.

Наукову новизну підтверджено впровадженням досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я «Рациональне лікування остеоартрозу суглобів при супутньому гіпотиреозі» (реєстр № 276/6/19) та патентом України на корисну модель «Спосіб лікування остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі» № 137435.

Теоретичне значення отриманих результатів

Результати роботи є передумовою для обґрунтування раціональних підходів до фармакотерапії болю і запалення та забезпечення адекватної хондропротекції у хворих на остеоартроз при супутньому гіпотиреозі.

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 остеоартрозу та гіпотиреозу (патент України на корисну модель № 137435).

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у тому, що за результатами виконаного дослідження ПраТ «Фітофарм» здійснено впровадження лікарського препарату «Артеджа Ін'екції» у виробництво, що забезпечує його обіг на фармацевтичному ринку України (реєстраційне посвідчення № UA/15621/01/01).

Інформаційними листами про нововведення у системі охорони здоров'я № 65 від 2019 р. «Ефективне застосування комбінованих нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні остеоартрозу та супутньому гіпотиреозі», № 66 від 2019 р. «Особливості використання хондроїтину сульфату при лікуванні остеоартрозу на тлі гіпотиреозу» та № 67 від 2019 р. «Раціональне застосування нестероїдних протизапальних засобів та хондропротекторів при лікуванні остеоартрозу на фоні гіпотиреозу» надаються дані щодо раціонального призначення та особливостей застосування комбінації диклофенаку натрію, хондроїтину сульфату та L-тироксину за ОА та супутнього ГТТ для підвищення ефективності лікування та профілактики розвитку ускладнень.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть

використовуватися у науковому процесі та при викладанні курсу фармакології студентам медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджені в наукову та педагогічну 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 опубліковані 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).

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.

Результати досліджень, що викладені у дисертації, знайшли відображення у 53 наукових працях, з них: 22 статті у фахових наукових журналах, рекомендованих МОН України (з них 6 - закордонних), 1 монографія, 1 патент України на корисну модель, 1 нововведення, 23 роботи у матеріалах з'їздів, конференцій, конгресів, видано 3 інформаційні листи.

Матеріали дисертаційної роботи представлені на: XIII Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии (Санкт-Петербург, 2013), XVI Міжнародній конференції «Современные стратегия и тактика в неврологии» (Трускавець, 2014), XIX Міжнародному медичному конгресі

студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2015), науково-практичній конференції «Філатовські читання - 2016» (Одеса, 2016), V Національному з'їзді фармакологів України (Запоріжжя, 2017), I Міжнародному конгресі асоціації ревмоортопедів (Воронеж, 2017), IX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (Вінниця, 2017), International scientific and practical conference «Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine» (Wloclawek, Republic of Poland, 2018), научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Н.П. Демичева (Астрахань, 2019), міжвузівській науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів» (Харків, 2019), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (Івано-Франківськ, 2019), LXXIII Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2019» (Мінськ, Білорусь, 2019), науково-освітній конференції «Научные достижения и современные технологии в российской травматологии и ортопедии» (Омск, 2019), International scientific conference «Medicine under the modern conditions of integration development of European countries» (Lublin, Republic of Poland, 2019), III Міжнародному конгресі асоціації ревмоортопедів (Воронеж, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Илизаровские чтения» «Осложнения в ортопедии и травматологии. Клинические и экспериментальные аспекты» (Курган, 2019), науково-практичній конференції «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» (Харків, 2019), X Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці з позицій доказової медицини» (Вінниця, 2019), науково-практичній інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині» (Чернівці, 2019), IV Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських

засобів» (Харків, 2020), Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Сучасний стан та перспективи розвитку природничих дисциплін в медичній освіті» (Кропивницький, 2020), V Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (Харків, 2021), II Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Сучасний стан та перспективи розвитку природничих дисциплін в медичній освіті» (Кропивницький, 2021).

Структура та зміст дисертації

Дисертація Носівця Д. С. 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** (розділ 1) 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. Досить серйозну розмову знаходимо в огляді та аналізі коморбідної патології, 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.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» Носівець Дмитро Сергійович представив дизайн дослідження та описав використані ним у ході виконання роботи фармакологічні, електрофізіологічні, біохімічні, фармакокінетичні, гістоморфологічні та математико-статистичні методи дослідження, 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, на основі якого в роботі побудовано таблиці і рисунки-діаграми, які обґрунтовують описані в дисертаційній роботі положення і висновки.

Розділ 3 присвячений викладанню результатів аналгетичної активності НПЗЗ та парацетамолу при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі. Оцінений вплив НПЗЗ та парацетамолу на біль за умов експериментального остеоартрозу, гіпотиреозу та коморбідної патології. Аналгетична дія досліджувальних препаратів проведена на моделях больового синдрому, викликаних електричним та термічним подразненням кореня хвоста щурів. Больову реакцію вісцерального походження вивчали на моделі «оцтовокислих корчів».

У розділі 4 здобувач поглиблено вивчає вплив НПЗЗ, парацетамолу та L-тироксину на руховий, дослідницький та емоційний статус щурів у тесті «відкрите поле» за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу. 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-тироксинам сприяє відновленню рухової та дослідницької активності щурів за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу, а комбінація НПЗЗ з базовою замісною фармакотерапією

L-тироксинам сприяє змінам рухової та дослідницької активності щурів за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу та має різний вплив на показники спонтанної поведінкової активності.

Розділ 5 висвітлює дослідження рівня цитокінів при призначенні НПЗЗ, парацетамолу та L-тироксину за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу. Дисертант на підставі біохімічних змін у сироватці крові щурів інтерлейкінів 1, 6 та 8, матриксних металопротеїназ 3, 9 та 13, маркерів СТХ I та СТХ II, фактору некрозу пухлин, С-реактивного протеїну та кісткової лужної фосфатази досліджує фармакологічні властивості препаратів на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу. Автором доведено, що за інтенсивністю впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій тканині, що визначалося за рівнем маркеру розпаду колагену I типу (СТХ I) у сироватці крові щурів, досліджені препарати розташувались наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол ($p < 0,05$), а за рівнем колагену II типу (СТХ II) – німесулід > целекоксиб > мелоксикам > ібупрофен > диклофенак натрію > парацетамол ($p < 0,05$).

Аналіз результатів щодо ступеня впливу на активність остеобластів у кістковій тканині, що оцінені за рівнем кісткової лужної фосфатази (КЛФ) у сироватці крові щурів, дозволив розташувати препарати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > мелоксикам > німесулід > целекоксиб > парацетамол. При цьому лише у групах з призначенням парацетамолу (IX і X) зниження рівня КЛФ мало характер тенденції ($p > 0,05$).

Таким чином, проведені здобувачем дослідження дозволили оцінити НПЗЗ та парацетамол за рівнем протизапальної активності і впливом на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій та хрящовій тканині та визначити препарат-лідер – диклофенак натрію.

Розділ 6 присвячений оцінці впливу НПЗЗ та парацетамолу на функціональний стан щитоподібної залози при експериментальному остеоартрозі на тлі гіпотиреозу.

Для вирішення питання щодо впливу НПЗЗ та парацетамолу на функціональний стан ЩЗ, який визначали за рівнем гормонів ТТГ, Т3 та Т4, кожний з досліджуваних препаратів вводили у двох дозах. Перша група доз – такі, що були використані на попередніх етапах дослідження та відповідали середнім ефективним дозам за анальгетичною активністю, і були запозичені з літератури та неодноразово використовувались при проведенні доклінічних досліджень. Друга група доз була визначена шляхом екстраполяції доз людини на щурів із використанням коефіцієнту видової чутливості.

Результати проведеного дослідження дозволили автору встановити, що на середньо ефективних дозах визначена лише тенденція до зниження рівня гормонів ЩЗ (Т3 та Т4) та ТТГ у сироватці крові щурів при внутрішньошлунковому введенні досліджуваних препаратів ($p > 0,05$), а при підвищенні середньо ефективних доз, у межах терапевтичного діапазону, отримані різноманітні дані за рівнем впливу на концентрацію ТТГ, Т3 та Т4 у сироватці крові щурів.

На підставі аналізу отриманих даних були визначені препарати, які істотно змінювали гормональний фон при підвищенні середньо ефективних доз. Такі препарати, як ібупрофен (V група), мелоксикам (VII група) та німесулід (XI група) знижували рівень ТТГ у сироватці крові щурів у 1,47; 1,29 та 1,40 рази ($p < 0,05$) відповідно. Водночас, за їхнього застосування спостерігалось підвищення рівня Т4 у 1,23; 1,27 та 1,26 разів ($p < 0,05$) відповідно.

Для наглядного відображення результатів, описи розділів супроводжуються таблицями та рисунками.

Розділ 7 присвячений вивченню фармакологічної ефективності та біофармацевтичному аналізу взаємодії компонентів комбінованого засобу: диклофенак натрію, хондроїтин сульфат та L-тироксин при експериментальному остеоартрозі на тлі гіпотиреозу.

Автором доведено, що фізико-хімічні та хімічні властивості активних речовин L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при сумісному використанні у комплексній фармакотерапії гіпотиреозу не

забезпечують умов, при яких можуть трапитися їх глибокі деструктивні зміни внаслідок взаємодії.

Дисертантом встановлено, що сумісне призначення L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату забезпечує розвиток поєднаного та односпрямованого впливу комбінації активних речовин диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при порушеннях синтезу у хрящовій тканині для відновлення структури сполучної тканини та для комплексного етіологічного і симптоматичного лікування при гіпофункції щитоподібної залози.

Здобувачем визнано, що сумісне призначення диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату в комплексній терапії гіпофункції щитоподібної залози дозволить знизити дозу НПЗЗ, зменшуючи ризик розвитку побічних дій та токсичних ефектів при передозуванні диклофенаком натрію.

Проведене дослідження дозволило встановити, що використання комбінації L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату на фоні остеоартрозу та гіпотиреозу доцільно, як з боку фармакологічної активності - спостерігається більш потужний знеболювальний ефект – позитивна фармакодинаміка, так і з боку відсутності біофармацевтичної взаємодії між препаратами – компонентами комбінації – позитивна фармакокінетика. Призначення хондроїтину сульфату 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.

Розділ 8 присвячений оцінці морфофункціонального стану кісткової та хрящової тканин колінних суглобів щурів за умов експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу.

Дисертантом доведено, що різноманітні за своїм етіопатогенетичним походженням патологічні стани – гіпотиреоз та остеоартроз – впливають на гістоморфологічну структуру хрящової тканини таким чином, що в цих умовах визначається дегенерація хрящової тканин та виділення прозапальних

цитокінів, що унеможливило відновлення патологічних змін призначенням тільки базової замісної гормональної терапії або протиревматичних засобів.

Аналіз гістологічної структури хрящової тканини колінних суглобів щурів, які отримували диклофенак натрію, хондроїтин сульфат та L-тироксин показав, що у зразках тканин добре візуалізуються надхрящі, основна речовина хряща та субхондральна кістка. При призначенні диклофенаку натрію, хондроїтину сульфату та L-тироксину визначена активна регенерація хрящової і кісткової тканини з ділянками неоваскулогенезу, зменшення ознак реактивного запалення та фіброзу синовіальної оболонки, виражена протяжність та товщина молодого хряща. Хрящова і кісткова тканина колінного суглоба щурів за основними параметрами була практично однаковою з інтактними тваринами з тією лише різницею, що мала місце активна регенерація як хрящової, так і кісткової тканини з ділянками неоваскулогенезу.

Таким чином, на підставі проведених гістоморфологічних досліджень встановлено, 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 остеоартрозі та гіпотиреозі.

У розділі «Узагальнення та обговорення результатів дослідження» наводяться та аналізуються результати власних досліджень і проводиться аналіз отриманих результатів. Отримані здобувачем власні результати кваліфіковано описано та інтерпретовано.

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

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

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Дисертаційна робота та автореферат написані згідно існуючим вимогам ДАК. Значних недоліків в роботі не виявлено. Принципових зауважень щодо оформлення дисертації немає. З зауважень до змісту слід відзначити наступні:

Деякі літературні обороти не дуже вдалі. В тексті роботи наведені досить громіздкі таблиці, які б можна було перемістити у додатки.

Список літератури має застарілі посилки. Коли вони принципові і фундаментальні, то це виправдано. Але у інших випадках їх виділення було б обгрунтовано. Під час бесіди зі здобувачем досягнуто порозуміння.

У порядку дискусії під час офіційного захисту вважаю за доцільне дисертанту відповісти на наступні запитання

1. Як ви поясните збільшення показників кісткового метаболізму (СТХ I, КЛФ) у разі моделювання остеоартрозу і чи можуть отримані вами дані щодо впливу НПЗП на кістковий метаболізм бути використані у плануванні знеболювання при переломах.
2. Як ви вважаєте, чи можна за впливом на маркер розпаду колагену II типу (СТХ II) оцінити хондропротекторні властивості НПЗП?
3. На вашу думку, остеоартроз в умовах гіпотиреозу це дві окремі патології, які потенціюють одна одну, чи поєднана патологія: остеоартроз та «гіпотиреозна» артропатія?

Висновок

Дисертаційна робота Носівця Дмитра Сергійовича «Фармакологічний аналіз знеболення та хондропротекції за умов експериментального остеоартрозу на тлі гіпотиреозу», яка виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», є завершеною науково-дослідною працею. Дисертація оформлена належним чином, містить нові, раніше незахищені

науково обґрунтовані положення з фармакології, які є експериментально підтвердженими 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 недоброчесності, дисертаційна робота, яка розглядається, відповідає вимогам пункту 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор – Носівець Дмитро Сергійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент:

Керівник відділу клінічної фізіології
і патології опорно-рухового апарату
ДУ «Інститут геронтології імені
Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

В. В. Поворознюк



Handwritten signature: О. С. Тереховська