

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора біологічних наук, головного наукового співробітника відділу медичної хімії ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"

Ядловського Олега Євгеновича на дисертаційну роботу

Носівця Дмитра Сергійовича

**“ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗНЕБОЛЕННЯ ТА ХОНДРОПРОТЕКЦІЇ
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ ГІПОТИРЕОЗУ ТА
ОСТЕОАРТРОЗУ”**

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

Актуальність теми дисертації обумовлена широкою розповсюдженістю гіпотиреозу та остеоартрозу, яка носить характер глобальної епідемії, залишається серйозною медико-соціальною проблемою та привертає увагу вчених всього світу. Відомо, що це пов'язано з латентним і тривалим протіканням гіпотиреозу, на тлі якого можливий розвиток різноманітних ускладнень, які призводять до високої летальності та інвалідизації пацієнтів. Автором дослідження створена спроба розв'язати дану проблему в аспекті коморбідності гормональних порушень. З огляду на вищевикладене, дисертантом правильно визначена наукова та практична значимість системних, поглиблених, порівняльних фармакологічних досліджень механізмів знеболювальної та протизапальної активності НПЗЗ та парацетамолу на фоні експериментальних моделей гіпотиреозу та остеоартрозу, пріоритети хондропротекції за умов цих патологічних станів. Напрямок дисертаційного дослідження здобувачем обрано дослідження болетамуючої, протизапальної та хондропротекторної терапії за умов еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу.

Все вищевказане визначає наукову та практичну значимість поглиблених фармакологічних досліджень механізмів больової та протизапальної активності відомих НПЗЗ, як при самотійному, так і при поєднаному використанні з хондропротекторами та засобами базової замісної терапії, що може слугувати теоретичними передумовами оптимізації фармакотерапії дегенеративно-дистрофічних змін у хворих на гіпотиреоз та остеоартроз.

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 органів та ендотеліопротекції 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 проведених експериментальних досліджень, виконаних на 820 білих нелінійних статевозрілих щурах масою 230-250 г з змодельованими гіпотиреозом та/чи остеоартрозом. В роботі використані адекватні поставленим задачам методи дослідження: поведінкові, біохімічні, гістоморфологічні, електрофізіологічні та статистичні. Основні положення та висновки дисертації аргументовані та обґрунтовані представленими матеріалами. Дослідження були 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. Вищенаведене 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 експериментальні порівняльні дослідження анальгетичної, протизапальної активності диклофенаку натрію, ібупрофену, мелоксикаму, німесулід, целекоксибу, парацетамолу та хондропротекторної активності хондроїтину сульфату, при їх застосуванні за умов коморбідної патології гіпотиреозу та остеоартрозу.

Виконані дисертантом 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 тканини, підвищення порогу больової чутливості та виділення прозапальних цитокінів, що унеможлиблює відновлення патологічних змін призначенням тільки базової замісної гормональної терапії або протиревматичних засобів.

Здобувачем було вперше проаналізовано остеотропні та 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.

В експерименті автором доведено та обґрунтовано значення застосування L-тироксину, НПЗЗ та засобу хондропротекторної терапії для корекції патологічних змін за умов експериментального гіпотиреозу та остеоартрозу.

Дисертантом вперше в умовах експерименту встановлено, що введення середньотерапевтичних доз диклофенаку натрію (10 мг/кг), ібупрофену (5 мг/кг), мелоксикаму (10 мг/кг), німесулід (80 мг/кг), целекоксибу (50 мг/кг) та парацетамолу (150 мг/кг) за рівнем ТТГ, Т3 та Т4 не впливає на функціональний стан щитоподібної залози, проте призначення максимальних терапевтичних доз виявило негативний вплив ібупрофену (100 мг/кг) на рівень ТТГ, Т3 та Т4.

Здобувачем вперше встановлено, що за ступенем впливу на запальні процеси у суглобі за умов експериментальних патологій, досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Автором доведено, що вивчення гістоморфологічного стану хрящової тканини дозволило довести необхідність доповнення базової замісної терапії L-тироксином призначенням диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату.

Наукова новизна підтверджена галузевим нововведенням «Рациональне лікування остеоартрозу суглобів при супутньому гіпотиреозі» (реєстр № 276/6/19) та Патентом України № 137435 «Спосіб лікування остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі».

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів

Отримані дисертантом результати є експериментальною передумовою для обґрунтування раціональної фармакотерапії болю і запалення та забезпечення адекватної хондропротекції у хворих на остеоартрит ускладнений гіпотиреозом. 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). 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 ГІТ (патент України на корисну модель № 137435). 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. «Рациональне 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 ГІТ для підвищення ефективності лікування та профілактики розвитку ускладнень.

Результати проведених досліджень впроваджено в науково-педагогічну діяльність 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» та таким чином можуть використовуватися у науковому процесі та при викладанні курсу фармакології студентам медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти.

Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях

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

За матеріалами дисертації опубліковано у 54 наукових працях, з них: 23 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.

Основні результати власних досліджень, представлених автором у дисертаційній роботі було апробовано на: 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), науково-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 викладена автором на 348 сторінках (основний обсяг становить 245 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 34 таблицями та 68 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** здобувач наводить сучасні уявлення щодо патогенезу остеоартрозу, дає оцінку сучасному стану фармакотерапії

патології, у тому числі больового синдрому. Наводить особливості протікання остеоартрозу, ускладненого гіпотиреозом, обґрунтовує необхідність застосування хондропротекторів, для лікування даної патології. Окремо дисертантом обговорюється роль НПЗЗ та парацетамолу для терапії даного коморбідного стану. 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» дисертант 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. Окремо слід навести біофармацевтичні дослідження, які покращують доказову базу експериментальних досліджень *in vivo*. 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 фармакологічної активності анагетичної дії НПЗЗ, парацетамолу, а також L-тироксину при остеоартрозі та коморбідній патології. Оцінений вплив НПЗЗ, парацетамолу та хондроїтину сульфату на біль за умов експериментального остеоартрозу, гіпотиреозу та коморбідної патології. Автором виявлено особливості анальгезії найбільш вживаних знеболюючих препаратів при даній патології, а порівняльний аналіз результатів дозволив визначити лікарський засіб, який зберігає свою фармакологічну активність, як при остеоартрозі, так і при остеоартрозі з гіпотиреозом — диклофенак натрію, який також можна рекомендувати для використання при коморбідній патології на фоні призначення L-тироксину.

У **розділі 4** здобувач поглиблено вивчає 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. Проведені дослідження дозволили визначити препарат-лідер за

знеболюючою дією та здатністю відновлювати рухову та дослідницьку активність у тварин з остеоартрозом та супутнім гіпотеріозом, яким є диклофенак натрію.

Розділ 5 оцінює біохімічні зміни за умов експериментального гіпотиреозу та остеоартриту на тлі фармакотерапії НПЗЗ, парацетамолом та L-тироксинам. 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 досліджує 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 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 досліджувальних препаратів на експериментальну патологію.

Розділ 6 присвячений оцінці впливу НПЗЗ, парацетамолу та хондроїтину сульфату на функціональний стан щитоподібної залози. Для вирішення встановленого запитання автором використані два різновиди терапевтичних доз - середня та максимальна. Дисертантом на підставі проведеного дослідження було встановлено, що зміни рівня ТТГ, Т3 та Т4 залежать від групи дослідження та у максимальних терапевтичних дозах проявляється токсична дія ібупрофену. Вцілому результати проведеного дисертантом дослідження дозволили встановити, що на середньо ефективних дозах визначена лише тенденція до зниження рівня гормонів щитовидної залози (Т3 та Т4) та ТТГ у сироватці крові щурів при внутрішньощлунковому введенні досліджуваних препаратів ($p > 0,05$), а при збільшенні середньо ефективних доз отримані різноманітні дані за рівнем впливу на концентрацію ТТГ, Т3 та Т4 у сироватці крові щурів.

Розділ 7 присвячено вивченню ефективності застосування комбінації диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при остеоартрозі ускладненому гіпотеріозом. Знеболювальна активність та ефективність фармакотерапії оцінено на різних моделях ноцицептивної стимуляції та за допомогою оцінки біохімічних параметрів. Одночасно ефективність та безпеку даної композиції автором оцінено за допомогою аналізу фізико-хімічних параметрів препаратів. 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.

Розділ 8 присвячений оцінці гістоморфологічних показників хрящової тканини щурів з експериментальним гіпотиреозом та остеоартрозом. Дисертантом доведено, що різноманітні за своїм етіопатогенетичним походженням патологічні стани — гіпотиреоз та остеоартрит — впливають на гістоморфологічну структуру хрящової тканини таким чином, що в цих умовах визначається дегенерація хрящової тканини та виділення прозапальних цитокінів, що унеможлиблює відновлення патологічних змін призначенням тільки базової замісної гормональної терапії або протиревматичних засобів.

У розділі «Узагальнення та обговорення результатів дослідження» наводяться результати власних і відомих досліджень, проводиться аналіз отриманих результатів, проводиться їх порівняння 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.

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.

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

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Дисертаційна робота та автореферат написані згідно існуючим вимогам ДАК. Значних недоліків в роботі не виявлено. Але все ж таки існують деякі зауваження, що суттєво не впливають на науково-практичну цінність роботи, яка в цілому заслуговує позитивної оцінки. В роботі зустрічаються граматичні помилки, невдалі вирази, русизми. У тексті зустрічаються друкарські помилки, у тому числі в окремих таблицях. Іноді не достає цитувань. У літературному огляді на мою думку недостатньо наведено уваги саме меті дисертації – проблемі остеоартрозу, поєднаного гіпотерізом. У розділі «Матеріали та методи досліджень» методики описано дещо детально. В розділах експериментальних досліджень, автор подекуди наводить дані в абсолютних величинах, або приймаючи дані контролю/вихідного значення за

100%, представляючи дані як зміну динаміки росту ефекту, що ускладнює сприймання даних. У ряді випадків в роботі відсутнє або недостатнє цитування, при обговоренні отриманих результатів.

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

1. Яке, на Вашу думку співвідношення ефективність-безпека, для досліджуваних НПЗЗ та парацетамолу при остеоартрозі ускладненому гіпотиреозом (стосовно ульцерогеної дії, гепатотоксичності та ін)?
2. На скільки корелюють отримані в експерименті дані перорального застосування хондроїтину та диклофенаку з ефективністю провадженого в клінічну практику препарату «Артеджа Ін'єкції» у виробництва ПраТ «Фітофарм»?
3. За рахунок чого хондроїтин сульфат виявив аналгезію на моделі оцтовокислих «корчів»?

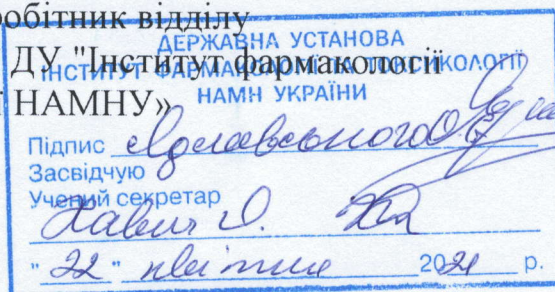
Висновок

Дисертаційна робота Носівця Дмитра Сергійовича “Фармакологічний аналіз знеболення та хондропротекції за умов експериментальних еквівалентів гіпотиреозу та остеоартрозу”, 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 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:

доктор біологічних наук, головний науковий співробітник відділу Медичної хімії та токсикології ДУ “Інститут фармакології та токсикології НАМНУ”



Ядловський О.Є.