

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Воронич-Семченко Наталії Миколаївни на дисертаційну роботу
Орлової Віри Олександрівни на тему: «Експериментальне
обґрунтування доцільності використання засобів рослинного
походження для фармакокорекції гіпофункції щитоподібної залози»,
подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.605.03 при
Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на
здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за
спеціальністю 14.03.05 – фармакологія**

Актуальність теми дисертації. Одним із пріоритетних медико-соціальних напрямків охорони здоров'я є подолання йододефіциту, який навіть при легкому ступеню виступає пусковим механізмом цілої низки захворювань щитоподібної залози та коморбідної патології. Постійне зростання йодобумовленої патології є наслідком погіршення екологічної ситуації, недостатньої ефективності профілактики та ранньої діагностики йододефіцитних захворювань.

Для України важливість боротьби з йододефіцитом зумовлена тим, що значна територія країни є ендемічною щодо зобу. Більшість зареєстрованої у населення України гіпофункції щитоподібної залози пов'язана з дефіцитом йоду в довкіллі та недостатнім надходженням до організму йоду. Ці дані стосуються, головним чином, виражених йододефіцитних захворювань і не включають широко розповсюджені донозологічні стадії хвороби. Своєчасна діагностика субклінічного гіпотиреозу суттєво збільшить кількість хворих. Проте йододефіцит в організмі може формуватися і в неендемічному регіоні при порушенні засвоєння мікроелемента. Дія основного етіологічного фактора може знизитись або потенціюватися під впливом інших чинників – якості санітарно-гігієнічних умов проживання та харчування (вмісту

зобоганих мікронутрієнтів, зокрема, тіоцинатів та ін. в овочах та джерелах водопостачання), ксенобіотиків антропогенного походження (пестицидів, промислових токсичних речовин), дисбалансу інших макро- та мікроелементів (у т.ч. селену, заліза, цинку, міді, кобальту), дефіцит чи токсичний вплив яких можуть порушувати включення йоду в синтез тиреоїдних гормонів. Тому оптимальним шляхом профілактики гіпотиреоїдної дисфункції є збагачення продуктів харчування не тільки йодом, а й іншими мікроелементами. Зважаючи на це, у методах індивідуальної профілактики тиреоїдної патології привертає увагу споживання бурих морських водоростей (ламінарії, цистозіри, фукуса), які містять не тільки йод, але й інші есенціальні мікроелементи. Такі дані є обмеженими, а проблема надзвичайно актуальна.

Увагу наукового керівника та автора роботи привернула ламінарія цукриста (*Laminaria saccharina* L.). У ламінарії йод знаходиться в неорганічній та органічній формах. Треба акцентувати, що мікроелемент у складі йодтирозинів навіть краще засвоюється залозою і органіфікується, ніж йодиди. Крім того, ламінарія містить мікроелементи (селен, залізо, мідь та ін.), що відіграють вагому роль у збереженні тиреоїдного гомеостазу. Так, селен як кофактор входить до складу ферментів йодтиронін-5-дейодиназ (I, II, III), які каталізують відщеплення йоду від тироксину (T₄) та утворення трийодтироніну (T₃). T₄-5-дейодиназа I переважає в печінці, нирках та щитоподібній залозі і служить основним регулятором утворення циркулюючого в крові T₃; T₄-5-дейодиназа II переважно каталізує утворення T₃ в ЦНС; T₄-5-дейодиназа III виявляє свою активність у мозку, шкірі та плаценті, підвищує дейодування T₄ з утворенням реверсивного T₃. На метаболізм тиреоїдних гормонів також впливає тіоредоксин редуктаза, а виявлений у щитоподібній залозі селенопротеїн p15 руйнує H₂O₂, приймає участь в інгібуванні росту клітин та апоптозу. Мідь приймає участь у перетворенні неорганічного йоду в його органічні сполуки, входить до активних центрів ензимів, що беруть участь у метаболізмі йоду (йодидпероксидази, тирозинази, тиреопероксидази та інших протеїназ),

залучена в процес синтезу тиреотропного гормону аденогіпофіза (ТТГ) як компонент протеїнази. Залізо приймає участь у перетворенні амінокислоти L-фенілаланіну в L-тирозин, входить до активного центру тиреопероксидази, каталізує реакції окиснення й органіфікації йоду в процесі синтезу тиреоїдних гормонів. За умов залізодефіциту порушується периферична дейодизація T₄.

Відомо, що механізми синтезу тиреоїдних гормонів та негативного впливу гіпофункції щитоподібної залози у значній мірі реалізуються через зміни реакцій киснезалежного метаболізму. Зазначені вище мікроелементи входять до складу простетичних груп антиоксидантних ензимів (церулоплазміну, супероксиддисмутази – СОД, трансферину та ін.), тому представляє інтерес вивчення балансу про- та антиоксидантного гомеостазу при застосуванні лікарських форм ламінарії цукристої.

Таким чином, наукова робота Орлової Віри Олександрівни, що присвячена багатоплановому вивченню фармакологічних механізмів корекції гіпофункції щитоподібної залози шляхом використання засобів рослинного походження, є надзвичайно актуальною, важливою, перспективною та має вагомє медико-соціальне й практичне значення. Результати роботи спонукатимуть запровадженню нових вітчизняних лікарських форм ламінарії цукристої (водних екстрактів та спиртових настоек), що можуть послужити основою для розширення превентивних заходів розвитку тиреоїдної патології, особливо у дітей та людей похилого віку.

Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000956), співвиконавцем якої є здобувач. Тема і план дисертації затверджені Вченою радою Національного фармацевтичного університету МОЗ України (протокол № 10 від 28.05.2014 р.).

Достовірність і новизна наукових положень, висновків і практичних рекомендацій. У дисертаційній роботі вперше проведено фармакологічне дослідження нових засобів рослинного походження у галенових лікарських формах (водний екстракт ламінарії – ВЕЛ та настойки ламінарії спиртові 5%, 10% і 30%), як потенційних лікарських препаратів для фармакологічної корекції гіпофункції щитоподібної залози та профілактики йододефіцитних станів. Отримані нові дані щодо тиреостимулюючої дії водного екстракту та настойки спиртової ламінарії цукристої. Визначена залежність тиреостимулюючої дії досліджуваних об'єктів від вмісту в їхньому складі йоду. Для ВЕЛ встановлена пряма залежність «доза-ефект» по відношенню до синтезу та секреції тиреоїдних гормонів; для спиртових настоек – відсутня лінійна залежність від дози, а також виявлені ознаки токсичності з підвищенням концентрації етилового спирту.

Визначена умовноефективна доза ВЕЛ (1,06 мкг йоду/100 г маси тіла) та належність до VI класу токсичності за класифікацією Сидорова К.К. (1973) при внутрішньошлунковому введенні. Поглиблено дані щодо впливу ВЕЛ на структурно-функціональні особливості щитоподібної залози, гіпофізарно-тиреоїдну систему. За ефективністю впливу на ланки гіпофізарно-тиреоїдної осі ВЕЛ не поступається препарату порівняння синтетичного походження Йодомарину. Науковий інтерес представляють дані щодо ефективності застосування ВЕЛ у комплексній терапії з L-тироксином.

Поглиблені наукові поняття щодо екстратиреоїдних впливів ВЕЛ у щурів з експериментальним гіпотиреозом. Зокрема, встановлено характер змін метаболізму білків, вуглеводів, ліпідів та активності маркерних ферментів печінки. Доведено вплив ВЕЛ на ліпідний спектр крові, що характеризується протиатерогенним ефектом.

Визначено вплив ВЕЛ на перебіг киснезалежних процесів та поглиблено дані щодо механізму антиоксидантних ефектів зазначеної лікарської форми, у тому числі у порівнянні з ефективністю терапії йодидом

калію (препарат Йодомарин 100 виробництва Берлін-ХЕМІ АГ, Німеччина) у тварин із гіпотиреозом різного генезу.

Беззаперечним підтвердженням новизни дослідження є отриманий патент на корисну модель (Кравченко В.М., Кононенко А.Г., Щербак О.А., Орлова В.О., Карпенко Н.О., Коренева Є.М. Спосіб моделювання експериментального гіпотиреозу у лабораторних тварин: пат. України на корисну модель № 109608. У 2016 02673; заявл. 17.03.2016; опубл. 25.08.2016, Бюл. № 16. 5 с.). Відповідна копія представлена у додатку Б роботи.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Робота має чітко виражений фундаментальний характер і обґрунтовану конкретну практичну спрямованість. Отримані результати дослідження мають важливе значення для фармакології, фармації та тиреодології, оскільки характеризують фармакологічні ефекти ВЕЛ, зокрема, вплив на перебіг метаболічних процесів і структурно-функціональний стан щитоподібної залози, про-/антиоксидантний баланс печінки.

Результати досліджень обґрунтовують доцільність подальшого доклінічного вивчення, розробки і промислового виробництва нової лікарської форми – ВЕЛ з тиреостимулюючими властивостями. Впровадження застосування ВЕЛ у практичній медицині сприятиме підвищенню ефективності лікування йододефіцитних станів та розширенню превентивних заходів гіпотиреоїдної дисфункції, у тому числі у дітей та осіб похилого віку, а також дозволить знизити гепатобіліарні ризики, розвиток вторинної дисліпідемії та атеросклерозу.

Автором запропоновано спосіб моделювання експериментального гіпотиреозу у лабораторних тварин (патент на корисну модель №109608, 2016 р., Україна).

Результати дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідну роботу кафедр біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого

державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», фармації Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», лабораторій відділу експериментальної фармакології та токсикології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», а також результати дисертаційного дослідження надані ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» м. Житомир для включення до Модулю 4 «Доклінічні дослідження» реєстраційного досьє на лікарський засіб «Екстракт ламінарії», що підтверджено п'ятьма актами впровадження, які розміщені у додатку Б.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень і висновків, сформульованих у дисертації. У дисертації представлені фактичні дані та теоретичні узагальнення, які є власним науковим здобутком автора. Дизайн досліджень включав такі етапи: I – Скринінгові дослідження водного екстракту, настоек спиртових 5 %, 10 % і 30 % ламінарії цукристої на наявність тиреотропної дії. Визначення умовно-ефективної дози та гострої токсичності ВЕЛ; II – Вивчення специфічної тиреостимулюючої дії ВЕЛ на моделях експериментального гіпотиреозу (індукованого мерказолілом та перхлоратом натрію) у порівнянні з Йодомарином; III – Дослідження впливу ВЕЛ на метаболічні процеси за умов двох моделей експериментального гіпотиреозу у порівнянні з Йодомарином; IV – Вивчення про-/антиоксидантних властивостей ВЕЛ за показниками перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту у тварин із експериментальним гіпотиреозом (мерказоліл- та перхлоратіндукованого генезу) у порівнянні з Йодомарином.

В експериментальних дослідженнях з метою визначення наявності тиреотропних властивостей були використані нові лікарські форми ламінарії

цукристої (водні екстракти та спиртові настойки), що виготовлені на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків Національного фармацевтичного університету (ІПКСФ), д. фарм. н. Владимировою І.М. Вивченню були піддані ламінарія цукриста у вигляді водного екстракту (1:10), 5 %, 10 %, 30 % настоек спиртових (1:5). Усі лікарські форми виготовлені та стандартизовані за вмістом йоду відповідно до вимог Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї.

В основі наукової роботи Орлової В.О. лежать результати експериментальних досліджень на 216 безпородних білих щурах обох статей, з них 99 тварин масою 80-100 г використані для проведення скринінгових фармакологічних досліджень та 117 тварин масою 180-200 г – для проведення досліджень на експериментальних моделях гіпотиреозу.

Тварин утримували в однакових умовах, на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних вимог віварію Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (посвідчення № 058/15 від 08.12.2015 р.; чинне до 07.12.2019 р.). Усі експерименти здійснені у відповідності до загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) та Законом України № 3447-IV від 21.02.2006 р. зі змінами «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 10 від 18.10.2017 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Усі цифрові дані піддавались ретельному статистичному аналізу з використанням комп'ютерних програм «Statistica 6,0» та MS Excel 2007.

Обчислення основних статистичних показників проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричних методів з використанням критерію Ньюмана-Кельса при рівні достовірності $p \leq 0,05$.

Дослідження проведені на належному науковому та методичному рівнях. Вибрані автором методики (фармакологічні, токсикологічні, масометричні, біохімічні, морфологічні, статистичні) різнопланові, сучасні, дозволяють досягнути мети дослідження та вирішити поставлені завдання. Достовірність результатів та висновків роботи забезпечена репрезентативністю дослідних груп, аргументованістю вибору об'єкта та предметів дослідження, статистичним аналізом цифрових даних, їх літературним обґрунтуванням. У цілому зазначене забезпечило високу інформативність, достовірність і новизну отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, що відповідають меті та завданням дослідження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Наукові положення дисертації повною мірою викладені в опублікованих дисертантом 17 роботах, у тому числі шести статях, з яких дві – у закордонних виданнях, 10 тезах доповідей. Автором отримано один патент України на корисну модель.

Матеріали дисертації не однократно були оприлюднені на наукових форумах різного рівня (у тому числі міжнародних).

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації. Дисертація викладена на 210 сторінках (з них 163 сторінки основного тексту), оформлена згідно з існуючими вимогами. Структура її традиційна. Дисертація містить анотацію, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, двох додатків. Здобуті автором результати відображено в

26 таблицях (із зазначенням результатів статистичного опрацювання) та 16 рисунках. Список літератури містить 260 наукових джерел (у тому числі 150 кирилицею та 110 латиницею), оформлений за державним стандартом. Більше третини посилань (особливо латиницею) опублікована впродовж останніх п'яти років.

У роботі міститься анотація, у якій представлено короткий зміст роботи (українською та англійською мовами), список друкованих праць.

У «Вступі» обґрунтована актуальність та доцільність проведення дослідження, сформульовані мета й завдання, окреслена наукова новизна та практична цінність отриманих результатів, особистий внесок здобувача, наведені дані про апробацію результатів дисертації та публікації. Автором вказано, що співавтором наукових праць дисертанта І.М. Владимировою захищена дисертація на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. на тему: «Стандартизація підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань щитоподібної залози», Харків, 2014. Дисертаційна робота Орлової В.О. не містить матеріалів та висновків докторської дисертації І. М. Владимирової. Вступ займає 8 сторінок.

В огляді літератури (розділ 1) проведено аналіз першоджерел щодо етіології та патогенетичних аспектів йододефіцитних станів. Автор описує метаболічні зміни, про-/антиоксидантний баланс за умов гіпофункції щитоподібної залози. У розділі представлено загальні принципи корекції тиреоїдного гомеостазу, у тому числі характеристика ефективності корекції гіпотиреозу йодидом калію (препарат Йодомарин) та замісної терапії L-тироксином. Розділ кваліфіковано віддзеркалює стан даних актуальності пошуку нових засобів рослинного походження з тиреотропними властивостями. Автор акцентує на перспективному напрямку в терапії патології щитоподібної залози – застосуванні комплексної терапії, що включає фітопрепарати. У розділі обґрунтовано доцільність вивчення

застосування ламінарії в тиреодології, представлено детальний аналіз її хімічного складу, що зумовлює фармакологічні властивості водоростей. У розділі обгрунтовано та визначено питання, які залишаються дискутабельними та потребують подальшого вивчення. Розділ викладений на 21 сторінці, складається з трьох підрозділів.

У розділі 2 «Матеріали та методи досліджень» представлено дизайн, об'єкт та предмети дослідження, етапи та умови експерименту; вивчення тиреотропних властивостей ВЕЛ та настоек ламінарії спиртових 5 %, 10 %, 30 %; визначення умовноефективної дози та гострої токсичності ВЕЛ. У розділі детально описані методики визначення показників тиреоїдного профілю (T_3 , T_4 та ТТГ) у сироватці крові, принципи методик визначення показників обміну білків, жирів та вуглеводів, про-/антиоксидантного балансу із зазначенням використаних реактивів; морфологічні методи (у тому числі морфометрії); статистичні методи опрацювання результатів досліджень. Показники вивчали в динаміці розвитку експериментального гіпотиреозу (шляхом введення мерказолілу або перхлорату натрію) та корекції тиреоїдного гомеостазу. Необхідно відмітити, що здобувач є співавтором патенту на корисну модель, що відображає спосіб моделювання експериментального гіпотиреозу у лабораторних тварин. Розділ викладений на 14 сторінках, ілюстрований 1 рисунком.

Результати власних досліджень описано у трьох розділах.

У розділі 3 представлено результати скринінгового дослідження тиреотропних властивостей водного екстракту та спиртових настоек (5 %, 10 % та 30 %) ламінарії; визначення умовноефективної дози та гострої токсичності ВЕЛ. Тиреоїдний статус оцінювали за вмістом T_3 та T_4 у сироватці крові тварин, а також обчислювали співвідношення T_3/T_4 для характеристики тиреоїдного гомеостазу. Автором встановлено стимулюючий ефект на функціональну здатність щитоподібної залози досліджуваних галенових форм ламінарії цукристої. Для ВЕЛ визначено дозу 1,06 мкг

йоду/100 г маси тіла в 1 мл як умовноефективну та рекомендовану для використання при проведенні досліджень на модельних патологіях гіпотиреозу в експерименті. За результатами досліджень ВЕЛ може бути віднесеним до VI класу токсичності – відносно нешкідливих сполук. За результатами даного фрагменту досліджень для подальших етапів було обрано ВЕЛ. У якості референт-препарата послужив препарат Йодомарин (Берлін-ХЕМІ АГ, Німеччина). При визначенні гострої токсичності ВЕЛ досліджували летальність, визначали в динаміці масу тіла тварин, а після знеживлення - досліджували макроскопічні зміни внутрішніх органів, зважували їх та розраховували коефіцієнти маси органів з урахуванням статевого диморфізму. Розділ структурований на чотири підрозділи, викладений на 14 сторінках, містить 8 таблиць.

У розділі 4 висвітлено результати дослідження фармакотерапевтичної ефективності ВЕЛ у тварин з експериментальним гіпотиреозом, індукованим мерказолілом та перхлоратом натрію в динаміці. Фармакотерапевтичну ефективність ВЕЛ характеризували за показниками тиреоїдного статусу тварин, їх масою тіла та окремих органів (щитоподібної залози, тимусу, селезінки, наднирникових залоз, сім'яників, передміхурової залози). Проведено порівняльний аналіз впливу ВЕЛ, Йодомарину, L-тироксину та їх сумісного введення на рівень тиреоїдних гормонів, структуру щитоподібної залози з урахуванням морфометричних даних (зовнішнього діаметра фолікулів, висоти тироцитів, кількості тироцитів у стінці фолікула). У ході дослідження автором встановлено ефективність корекції тиреоїдного профілю ВЕЛ, доцільність застосування ВЕЛ як додаткового засобу при замісній гормонотерапії гіпотиреозу L-тироксином (їх поєднане застосування зумовлює більш суттєвий терапевтичний ефект щодо даних у тварин, які перебували на монотерапії L-тироксином). Розділ структурований на два підрозділи, викладений на 39 сторінках, містить 10 таблиць та ілюстрований 15 рисунками.

У розділі 5 представлено дані щодо впливу ВЕЛ на метаболізм білків (характеризували за вмістом загального білка, сечовини, креатиніну і альбуміну у сироватці крові), вуглеводів (оцінювали за вмістом глюкози в сироватці крові та глікогену в печінці), ліпідний спектр крові (визначали вміст загальних ліпідів, загального холестеролу, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої та низької щільності у сироватці крові), функціональну здатність печінки (відображали за активністю ферментів АсАТ, АлАТ, креатинкінази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази у сироватці крові), баланс в системі про-/антиоксидантного гомеостазу в печінці (досліджували вміст продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту - ТБК-активних продуктів, активність каталази і СОД, рівень глутатіону в гомогенаті печінки). Даний фрагмент також передбачав проведення порівняльного аналізу екстратиреоїдних впливів ВЕЛ і Йодомарину. У результатах даного фрагменту досліджень привертає увагу посилення протирадикального захисту в гомогенаті печінки на тлі введення ВЕЛ, що суттєво переважає зазначений ефект Йодомарину. Розділ структурований на п'ять підрозділів, викладений на 24 сторінках, містить 6 таблиць.

Автор після кожного розділу наводить висновки представленого фрагменту, а також перелік наукових праць, де опубліковані результати власних досліджень.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» результати наукових досліджень логічно співставляються з даними літератури. У цьому контексті виокремлюється новизна отриманих автором даних, які переконливі, містять наукову і практичну цінність. Необхідно зазначити, що даний розділ написаний послідовно, представлений у вигляді глибокого аналізу отриманих даних. При цьому автор дисертації, узагальнюючи отримані результати, акцентує на переважаючих ефектах досліджуваного ВЕЛ щодо референс-препарату Йодомарину. Розділ викладений на 19 сторінках, містить 1 таблицю.

Висновки роботи (кількістю дев'ять) обґрунтовані, базуються на результатах власних даних автора та відповідають завданням дослідження, які були поставлені перед здобувачем.

Дисертація містить два додатки, у яких представлені відомості про апробацію результатів та наукові праці, що опубліковані за темою роботи, копії патенту України на корисну модель, акти впроваджень.

Зміст автореферату повною мірою відображає структуру та відповідає основним положенням дисертації.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення, обсягу, науково-теоретичного та практичного значення, висновків у представленій дисертаційній роботі не виявлено.

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, слід вказати на окремі зауваження, які мають несуттєвий характер і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи:

- у розділах власних досліджень (3-5) є елементи обговорення (стор. 78, 102, 117, 120, 121, 123 та ін.), які більш доцільно представити у розділі «Аналіз та обговорення результатів», у якому автор здебільшого об'єктивно аналізує отримані результати, тоді як варто було б більшу увагу зосередити на пріоритетності власних результатів щодо відомих наукових даних;

- у тексті неоднократно зустрічаються нескорочені варіанти термінів, що винесені у перелік умовних позначень, зокрема, трийодтиронін та тироксин замість T_3 та T_4 (стор. 71, 72, 80, 87, 100 та ін.), тиреотропний гормон - ТТГ (стор. 98, 102), щитоподібна залоза – ЩЗ (стор. 98, 105, 108, 113, 145 та ін.);

- на окремих світлинах стрілками не вказані описані структурні зміни (рис. 4.10; 4.12; 4.13; 4.15);

- у роботі зустрічаються технічні огріхи, стилістичні та граматичні помилки, неточності в термінології («дітей молодшого віку» – стор. 43; «коефіцієнт відношення ТГ» – стор. 150).

У цілому зазначені недоліки не є принциповими, а стосуються, головним чином, оформлення роботи, а не її суті та змісту, тому не знижують наукову і практичну цінність дослідження.

При аналізі дисертаційної роботи виникли питання, які потребують уточнення і на які хотілося б почути відповідь дисертанта:

1) Які мікроелементи містить ламінарія цукриста, що приймають участь у підтриманні тиреоїдного гомеостазу, впливають на перебіг киснезалежних процесів? Вкажіть механізми.

2) Чому не визначали вільні трийодтиронін (fT₃) та тироксин (fT₄) для характеристики тиреоїдного гомеостазу?

3) Чи аналізували тиреоїдний статус окремо у самок і самців щурів?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Проведений аналіз дисертаційного дослідження Орлової Віри Олександрівни на тему: «Експериментальне обґрунтування доцільності використання засобів рослинного походження для фармакокорекції гіпофункції щитоподібної залози» свідчить, що у даній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального наукового завдання, яке полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності створення нових засобів рослинного походження (на основі ламінарії цукристої) для фармакологічної корекції гіпофункції щитоподібної залози з метою їх впровадження в медичну практику. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, що виконана на сучасному науковому рівні. Наукові положення та висновки, що представлені в роботі, є новими, результати досліджень у повному обсязі представлені у наукових працях та впроваджені у практичну діяльність.

За актуальністю обраної теми, обсягом та науково-методичним рівнем досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю

результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертація Орлової Віри Олександрівни на тему: «Експериментальне обґрунтування доцільності використання засобів рослинного походження для фармакокорекції гіпофункції щитоподібної залози» є закінченою кваліфікаційною науковою роботою, що відповідає вимогам п. 11 Постанови Кабінету Міністрів України «Порядок присудження наукових ступенів» від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. і №1159 від 30.12.2015 р.), Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 - фармакологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фізіології

ДВНЗ „Івано-Франківський національний
медичний університет”,

д.мед.н., проф.



Н.М. Воронич-Семченко



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ	
СТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ) ДЕРЖАВНОГО ВИЩОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
« 09 »	2019 р.
Підпис	<i>H.M. Voronich-Semchenko</i>
Прізвище	<i>Voronich-Semchenko</i>