

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента Шевченка Олександра Миколайовича,**  
**доктора медичних наук, професора,**  
**професора кафедри загальної та клінічної патофізіології імені**  
**Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету**  
**МОЗ України,**  
**на дисертаційну роботу Орла Костянтина Сергійовича на тему:**  
**«Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при остеоартрозі**  
**та способи їх корекції»,**  
**представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук**  
**до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03**  
**при Харківському національному медичному університеті МОЗ України**  
**за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія**

### **Актуальність теми**

Остеоартроз – це комплексне захворювання, при якому до процесу долучаються усі структурні компоненти суглоба. Це одна із найбільш частих патологій кістково-суглобової системи. У найближчі 15 років, за прогнозами ВООЗ, він стане за частотою 4-ю причиною інвалідності серед жінок та 8-ю серед чоловіків. На сьогоднішній день остеоартроз розглядають як гетерогенну групу захворювань, різних за своєю етіологією, проте зі спільними морфологічними, функціональними та клінічними проявами, серед яких – пошкодження хряща, зв'язок, субхондральної кістки, капсули, синовіальної оболонки та білясуглобових м'язів.

Останнім часом велика увага приділяється дослідженню ендотеліальної дисфункції у хворих на остеоартроз. Пусковим механізмом для даних патологічних зрушень є хронічне запалення.

Враховуючи важливість соціально-економічних аспектів даної патології, актуальним є пошук нових способів корекції остеоартрозів. Таким чином дисертаційна робота Орла Костянтина Сергійовича «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при остеоартрозі та способи їх корекції» є актуальною та відповідає сучасним потребам медичної науки та практики.

## **Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами**

Представлена робота є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень, здійснених ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (м. Одеса) в межах виконання науково-дослідної роботи «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822, строки виконання 2016–2019 рр.). Фрагменти цієї роботи присвячені визначенню патофізіологічних механізмів розвитку експериментального остеоартрозу і спричиненої ним дисфункції ендотелію та розробленню патогенетично обґрунтованих методів корекції. Дисертант був співвиконавцем зазначеної теми. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» 18.09.2014 р. (протокол №9).

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Уперше надано комплексну оцінку дисфункції ендотелію при остеоартрозі в результаті дослідження концентрації у крові ендотеліну-1 та фактора Віллебранда, а також досліджено зрушення вазоконстрикторного потенціалу.

Вивчено активність ендотеліальної та індукцибельної NO-синтаз, рівень NOx в динаміці ендотеліальної дисфункції на тлі експериментального остеоартрозу.

Уперше на тлі розвитку патологічного процесу та його корекції здійснено порівняльну характеристику активності ендотеліальної та індукцибельної NO-синтаз.

Показано наявність дисбалансу інтерлейкіна 1 $\beta$  та інтерлейкіна 10 у патогенезі розвитку запального процесу.

Здійснено корекцію ендотеліальної дисфункції при експериментальному остеоартрозі за допомогою аміногуадину.

Уперше встановлено позитивний ефект використання L-аргініну з метою корекції порушення функціонування ендотелію.

Представлено порівняльну характеристику ефективності корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою інгібітора індукційної NO-синтази та донатора оксиду азоту.

### **Теоретичне та практичне значення роботи**

Результати, які отримано внаслідок проведеного експерименту, дають можливість патогенетично обґрунтувати нові підходи до корекції патологічних зрушень за остеоартрозу.

Результати досліджень розширюють уявлення про патогенез дисфункції ендотелію за остеоартрозу і дають передумови до впровадження їх у медичну практику. Представлені дані є підґрунтям для з'ясування методів профілактики розвитку гіпоксії суглобів та прогресування дисфункції ендотелію.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України, Харківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрах патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі нормальної і патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, а також використовуються застосовуються в науково-дослідній роботі ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України».

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

Завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті. Побудова і організація роботи логічні та послідовні.

У дослідженні було використано 180 білих щурів лінії Вістар. Відповідно до задач роботи тварини були розподілені на 7 груп:

1-а група – інтактна (n=20);

2-а група – щури, яким моделювали остеоартроз без подальшої корекції і виводили з експерименту на першому етапі (n=40);

3-я група – щури, яким моделювали остеоартроз без подальшої корекції і виводили з експерименту на другому етапі (n=40);

4-а група – щури, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та аміногуадину і виводили з експерименту на першому етапі (n=20);

5-а група – щури, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та аміногуадину і виводили з експерименту на другому етапі (n=20);

6-а група – щури, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та 7 % розчину L-аргініну і виводили з експерименту на першому етапі (n=20);

7-а група – щури, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та 7 % розчину L-аргініну і виводили з експерименту на другому етапі (n=20).

Зміст дисертації відповідає темі, повністю розкриває завдання, що ставилися перед дослідником. Основні положення роботи, узагальнення, висновки, що наведені в дисертації, базуються на результатах досліджень, глибокому їх аналізі і співставленні з літературними даними.

Висновки роботи науково обґрунтовано, впливають із результатів дослідження і мають теоретичне та практичне значення.

Обсяг проведених досліджень дозволив автору достовірно дослідити патофізіологічні механізми дисфункції ендотелію при остеоартрозі та в повній мірі обґрунтувати запропоновані способи патогенетичної корекції.

Статистичне опрацювання даних проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

Висновки є лаконічними та обґрунтованими.

## **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація написана українською мовою на 186 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст – 119 сторінок). Вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 9 таблицями та 28 рисунками. Перелік використаних літературних джерел містить 476 найменувань (218 кирилицею і 258 латиницею), що займають 46 сторінок; додатки – на 11 сторінках.

Дисертація виконана на високому методичному та науковому рівні. Викладений матеріал дисертації як за структурою, так і за змістом заслуговує позитивної оцінки.

### **Характеристика розділів роботи**

У вступі автор обґрунтовує актуальність обраної теми, розкриває зв'язок з науковою програмою, формулює мету та задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, наводить кількість публікацій за темою дисертаційної роботи. Дисертант досить повно обґрунтував необхідність проведення дослідження за темою дисертаційної роботи.

У **1-му розділі** автор інформативно розкриває тему етіології та патогенезу остеоартрозу. Детально висвітлює вплив оксиду азоту і механізмів його синтезу на патогенетичні ланки остеоартрозу. Приділяє увагу патогенетичним ланкам розвитку ендотеліальної дисфункції при остеоартрозах.

У **2-му розділі** автор інформативно описує усі матеріали та методи, використані в даному дослідженні. Надана інформативна характеристика експериментальних груп та маркерів дослідження. У достатньому обсязі описані експериментальна модель та способи дозування і введення коригуючих засобів. Обґрунтовано та детально зазначена характеристика обраної експериментальної моделі остеоартрозу. Методи статистичного опрацювання даних зазначено в повній мірі з урахуванням усіх особливостей роботи.

У розділі 3 опубліковано результати дослідження змін про- та протизапального цитокінів, а також індукцибельної синтази оксиду азоту на тлі експериментального остеоартрозу. Описано вплив коригуючих засобів на кожен із зазначених показників. Не лише біохімічно, а і гістологічно підтверджено, що використання донатора оксиду азоту дає більш виражені позитивні результати

У розділі 4 представлено результати дослідження маркерів функціонального стану ендотелію. Проаналізовано зміни рівня фактора Віллебранда, ендотеліну-1, вмісту S-нітрозотіолів та NOx, активності ендотеліальної синтази оксиду азоту в крові щурів на тлі розвитку експериментального остеоартрозу та за його корекції. Доведено ефективність залучення донатора оксиду азоту при аналізі кожного із зазначених показників.

У розділі 5 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» автор чітко узагальнює усі отримані результати, обґрунтовує їх із залученням літературних даних, що свідчить про його вміння фахово аналізувати та обґрунтовувати результати наукових досліджень. Приділена достатня увага досліджуваним показникам не лише з трактуванням отриманих даних, а і з інформацією щодо цих маркерів, одержаною при детальному аналізі літературних джерел. Графіки даного розділу є наочними та ілюстративними.

Висновки логічні, стислі, відображають отримані результати, відповідають меті та задачам дослідження та свідчать про завершеність дисертаційної роботи.

Список літератури складений грамотно, згідно з вимогами бібліографічного опису ДАК України.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, зокрема, 7 статей, з яких 2 статті – у наукових фахових виданнях України, рекомендованих МОН України, 5 статей – в зарубіжних виданнях (Польща), 6 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій.

Апробацію роботи проведено на міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна медицина в умовах сучасності» (12–13 січня 2018 р., Дніпро), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (22–23 грудня 2017 р., Львів), Всеукраїнській науково-методичній конференції «Перспективи розвитку медичної науки і освіти», присвяченій 25-тиріччю медичного інституту Сумського державного університету (16–17 листопада 2017 р., Суми), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії» (12–13 квітня 2018 р., Харків), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії» (11–12 квітня 2019 р., Харків), науково-практичній конференції «XVIII-і читання В.В. Підвисоцького» (21–22 травня 2019 р., Одеса).

#### **Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації**

Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України і містить усі основні положення дисертації.

#### **Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження**

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, слід висловити деякі побажання:

У Розділі 1 пункти 1.3 та 1.4 доцільно було б поміняти місцями для більш логічної послідовності надання інформації.

У назві пункту 4.3 рекомендовано замість «Динаміка ендотеліальної синтази оксиду азоту» вжити «дослідження активності ендотеліальної синтази оксиду азоту».

Рекомендовано було б дещо збільшити кількість рисунків у 5-му розділі для більш наочного сприйняття викладеної інформації.

Також в тексті дисертації трапляються незначні стилістичні та граматичні помилки.

Однак зазначені зауваження ні в якій мірі не зменшують науково-теоретичного і практичного значення дисертації та цінність отриманих результатів.

**При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:**

1. Які, на Вашу думку, ланки патогенезу остеоартрозу мають найбільш значний вплив на формування ендотеліальної дисфункції?
2. В чому особливості взаємовпливу інтерлейкіну 1  $\beta$  та індукцибельної синтази оксиду азоту при експериментальному остеоартрозі?
3. Обґрунтуйте, чому Ви порівнювали саме способи корекції дисфункції ендотелію при остеоартрозі за допомогою аміногуадину та L-аргініну?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці**

Рекомендовано апробувати в клінічній практиці корекцію дисфункції ендотелію при остеоартрозі за допомогою донаторів оксиду азоту, зокрема L-аргініну, як ефективного засобу профілактики подальших ушкоджень. Дослідження вазоконстрикторного потенціалу є інформативним діагностичним тестом при експериментальному остеоартрозі і може бути в подальшому використаним у лікувальній практиці при перевірці ефективності нових способів корекції. Для аналізу ефективності способів корекції дисфункції ендотелію при остеоартрозі може слугувати визначення активності ендотеліальної та індукцибельної NO-синтаз, як показників функціонального стану ендотелію та розвитку запального процесу. Рекомендовано контролювати динаміку рівня фактора Віллебранда та ендотеліну-1, як діагностичних маркерів ендотеліальної дисфункції і тим самим, опосередковано, тяжкості перебігу патологічного процесу.

**Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам**

На підставі вищезазначеного можна дійти висновку, що дисертаційна робота Орла Костянтина Сергійовича «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при остеоартрозі та способи їх корекції» є самостійним, закінченим науковим дослідженням, у якому сформульовано і обґрунтовано наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати як нове вирішення актуального наукового завдання патологічної фізіології. За актуальністю,



сучасним науково-методичним рівнем, науково-практичним значенням відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р., та № 567 від 27.07.2016 р. і вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, а дисертант заслуговує присвоєння вченого ступеня кандидата медичних наук.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри загальної  
та клінічної патофізіології  
імені Д. О. Альперна  
Харківського національного  
медичного університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор



*[Handwritten signature]*  
О. М. Шевченко