

ЗАТВЕРДЖУЮ

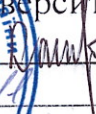
Проректор закладу вищої освіти

з наукової роботи

Полтавського державного

медичного університету

професор

 **І.П. Кайдашев**

2023 р.



**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ
ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**
за результатами фахового семінару (публічної презентації) при
Полтавському державному медичному університету щодо попередньої
експертизи дисертаційної роботи лікаря рентгенолога рентгенологічного
відділення КП «1-а міської клінічна лікарня Полтавської міської ради»

МАРТИНЕНКО РОМАНА ВІТАЛІЙОВИЧА

за темою: «**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА
МОНОЦИТАРНОГО ПАРОСТКА ТА КЛІТИН ОТОЧЕННЯ
ЧЕРВОНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ ПРИ ВВЕДЕНІ ТРИПТОРЕЛІНУ
У ЩУРІВ**»

поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за

спеціальністю 222 Медицина

(протокол № 22 від 16 листопада 2023 року)

Голова засідання: д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри анатомії людини Гринь В.Г.

Секретар засідання: к.б.н., доцент закладу вищої освіти кафедри фізіології Соколенко Валентина Миколаївна.

Присутні: завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології, д.мед.н. професор Шепітько В.І.; начальник навчального відділу, д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри патологічної анатомії та судової медицини Старченко І.І.; завідувачка кафедри акушерства та гінекології №1, д.мед.н., професор Громова А.М.; завідувачка кафедри біології, д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією, д.б.н., професор Білаш С.М.; д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Проніна О.М.; завідувач кафедри анатомії людини, д.мед.н., професор Шерстюк О.О.; д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри анатомії людини Костиленко Ю.П.; д.мед.н., професор закладу вищої освіти кафедри анатомії людини Гринь В.Г.; к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Пирог-Заказникова А.В.; к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри патологічної анатомії та судової медицини Ройко Н.В.; к.мед.н. доцент закладу вищої освіти кафедри гістології, цитології та ембріології Стецук Є.В.; к.б.н. доцент закладу вищої освіти кафедри гістології, цитології та ембріології Борута Н.В.; к.мед.н., доцент закладу вищої освіти кафедри гістології, цитології та ембріології Вільхова О.В.; викладач закладу вищої освіти кафедри гістології, цитології та ембріології Рудь М.В.; аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології Штепа К.В.; аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології Дубінін Д.С.

Всього присутніх: 18 осіб.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету Мартиненка Романа Віталійович на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Тема дисертації затверджена Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради факультету підготовки іноземних студентів Полтавського державного медичного університету (протокол №4 від 06.12.2019), на засіданні Проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Полтавського державного медичного університету (Протокол №5 від 21.11.2019 року).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: д.мед.н., професор закладу вищої освіти Шепітько Володимир Іванович

Рецензенти:

- д.мед.н., професор закладу вищої освіти Старченко Іван Іванович, що має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 3 публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув ступінь доктора медичних наук (кандидата наук) більш ніж за п'ять років до моменту створення одноразової ради із захисту кандидатських дисертацій на присвоєння звання доктора філософії.
- д.мед.н., професор Громова Антоніна Макарівна, що має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 3

публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула ступінь доктора медичних наук (кандидата наук) більш ніж за п'ять років до моменту створення одноразової ради із захисту кандидатських дисертацій на присвоєння звання доктора філософії.

Слухали: доповідь здобувача Мартиненка Романа Віталійовича.

Вельмишановний Голово! Шановні члени фахового семінару!

Дозвольте представити Вашій увазі дисертаційну роботу на здобуття ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів».

На сьогоднішній день морфофункціональні особливості червоного кісткового мозку (ЧКМ) викликають неабияке зацікавлення з боку світової наукової спільноти, так як він виконує роль центрального органу гемопоезу та імунопоезу.

Захворювання передміхурової залози є одним з найпоширеніших онкологічних діагнозів у чоловіків. Рак передміхурової залози є андрогензалежним захворюванням. Терапія депривації андрогенів є основним паліативним методом лікування чоловіків з місцево-поширеним і метастатичним раком передміхурової залози, її метою є зниження рівня тестостерону до рівня, отриманого шляхом хірургічної кастрації.

Андрогени мають подвійний ефект на систему гемопоезу. В результаті проліферації та диференціації поліпотентної стовбурової клітини крові під впливом клітин мікрооточення відбувається розвиток всіх кровотворних клітин.

Особливу увагу, на наш погляд, заслуговує диферон моноцитопоезу,

через його активну участь у гомеостазі організму. Вплив тривалого центрального блокування релізинг гормону на кількісні та якісні морфологічні зміни в моноцитопоезі та його клітинах мікрооточення недосконально вивчені, що послугувало нашому дослідженню.

Дослідження є фрагментом наукового проекту «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0119U102925).

Мета нашого дослідження було вивчення морфофункціональної характеристики моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну та корекції цього стану кверцетином у щурів.

Для досягнення поставленої мети нами були визначені 7 відповідних **завдань:**

1. Вивчити морфологічні та морфометричні особливості моноцитарного паростку червоного кісткового мозку та клітин оточення у контрольної групі щурів;
2. Визначити цитоморфологічні зміни моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну;
3. Оцінити цитоморфологічні зміни клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну;
4. Дослідити зміни моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну з кверцетином;
5. Вивчити морфологічні та морфометричні характеристики клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну з кверцетином;
6. Встановити характер компенсаторно-відновних процесів моноцитарного паростку червоного кісткового мозку та клітин оточення при введенні кверцетину.

7. Дослідити експресію Ki67 та CD68 клітин моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну в системі регуляції гіпоталамус-гіпофіз-яєчко в експерименті.

Методи дослідження:

- експериментальний метод дослідження проводилися у штучно створених умовах;
- гістологічний метод дослідження червоного кісткового мозку білих щурів;
- морфометричний метод дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів;
- імуно-гістохімічний метод дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів;
- статистичне опрацювання результатів дослідження за допомогою пакета прикладних програм.

Для вирішення поставлених завдань у роботу було включено 60 дорослих самців білих щурів масою. При відборі тварин, ми враховували те, що білі щури є найбільш вірогідним об'єктом для групового експерименту, на яких можливо отримати однотипні зміни. Вони були розподілені на три групи:

- I група – контроль, яким вводили фізіологічний розчин (n=10);
- II група – тварини, яким вводився розчин триптореліну (n=25);
- III група – тварини, яким на тлі введеного триптореліну, вводився кверцетин (n=25).

Перед початком експерименту проводилось формування контрольної та експериментальних груп і вибірку піддослідних тварин з урахуванням ваги, віку, стану шерстяного покриву, рухової активності.

На основі проведеного комплексного морфологічного та морфометричного дослідження, нами вивчались клітини МП – монобласти, промоноцити та моноцити, а також КО – адипоцити, ретикулярні клітини та макрофаги. При цьому проводилась оцінка:

- Форма клітин
- Розміри клітин: площа ядра, площа цитоплазми

На основі проведеного комплексного морфологічного та морфометричного дослідження, нами встановлено, що клітини МП у групі контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином на різних термінах дослідження реагували з різною динамікою показників рис. Нами було встановлено, що кількісний показник моноцитів, в порівнянні з монобластами та промоноцитами МП у препаратах ЧКМ, в досліджених групах суттєво менший та на нашу думку причиною цієї різниці став швидкий вихід зрілих форм у кровотік. Як явствує з отриманих нами даних рис, зміни мали певну синхронність, максимальний пік на 3 місяць для усіх клітин МП, а максимальне зменшення на 1 та 9 місяць спостереження.

При введенні триптореліну встановлено суттєве збільшення кількості монобластів до $14,01 \pm 0,427$, промоноцитів – $13,55 \pm 0,409$, моноцитів – $12,96 \pm 0,398$ на 3 місяць спостереження та максимальне зменшення кількості на 1 місяць (монобласти – $8,41 \pm 0,335$, промоноцити – $8,92 \pm 0,346$, моноцити – $6,02 \pm 0,331$) і 9 місяць спостереження (монобласти – $9,28 \pm 0,302$, промоноцити – $8,53 \pm 0,238$, моноцити – $7,29 \pm 0,254$). На 12 місяць спостереження кількісні показники МП суттєво не відрізняються від групи контролю для монобластів та промоноцитів, моноцити вирости до $8,47 \pm 0,254$. При введенні триптореліну з кверцетином встановлено максимальне збільшення кількісного показника монобластів – $12,69 \pm 0,419$, промоноцитів – $12,33 \pm 0,403$, моноцитів – $12,15 \pm 0,366$ на 3 місяць спостереження та максимальне зменшення кількості монобластів на 1 місяць – $8,84 \pm 0,291$, промоноцитів на 9 місяць – $8,92 \pm 0,202$, моноцитів мінімальне значення у групі контролю – $5,65 \pm 0,175$. На 12 місяць спостереження кількісні показники монобластів та промоноцитів суттєво не відрізняються від групи контролю, але кількість моноцитів зростає до – $8,11 \pm 0,239$.

Порівнюючи дані між групами при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином зміни суттєво не відрізняються та мають спільну

закономірність, але визначається більш згладжена динаміка коливань показників у 3 групі. Застосування статистичного аналізу показало, що КО зберігають встановлений нами факт, не однакової та асинхронної реакції клітин, який характерний при введенні триптореліну та триптереліну з кверцетином на різних термінах дослідження (рис 6.2). Але ця асинхронність, мала різні піки збільшення та зменшення для кожної з досліджуваних клітин.

При введенні триптореліну, кількісний параметр клітин оточення суттєво збільшився тільки для адипоцитів ($7,22 \pm 0,259$) на 12 місяць дослідження при $p < 0,001$. Ретикулярні клітини та макрофаги не виявляли скільки-небудь суттєвих змін кількісного параметра при $p < 0,05$. Тільки визначалось зменшення кількості ретикулярних клітин ($4,04 \pm 0,214$) на 3 місяць спостереження. Але спостерігались достовірні зміни між термінами.

При введенні триптореліну з кверцетином, кількісний параметр клітин оточення суттєво збільшився тільки для адипоцитів ($6,82 \pm 0,214$) на 12 місяць дослідження при $p < 0,001$. Суттєвих змін кількісного параметру ретикулярних клітин та макрофагів не визначалось при $p < 0,05$. Але спостерігались достовірні зміни між термінами.

Порівнюючи отримані результати кількісного показника в групах при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином встановлені зміни суттєво не відрізняються та мають спільну закономірність, але визначається менш значне коливання показників у 3 групі.

У свою чергу, при оцінці нами площі досліджуваних клітин у групі контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином клітини МП мали не суттєві зміни на всіх термінах спостереження, а КО реагували більш динамічними змінами (рис 6.3, 6.4).

Морфометричні показники площі клітин МП показали, що при порівнянні цих параметрів групи контролю з групами на різних термінах

Морфометричні показники площі клітин досліджених клітин МП показали, що при порівнянні цих параметрів групи контролю з групою при введенні триптореліну з кверцетином на різних термінах дослідження, нами

не було виявлено будь-яких суттєвих та достовірних змін при $p > 0,05$. Можна лише констатувати, що ці показники значно менші для промоноцитів в МП.

У свою чергу при порівнянні групи при введенні триптореліну та групи при введенні триптореліну з кверцетином ми не спостерігали жодних значних відмінностей на всіх термінах спостереження.

Аналізуючи площу КО у групі контролю, 2 та 3 групах ми не спостерігали жодної сталої динаміки у змінах, клітини реагували асинхронно.

Аналіз морфометричного параметру площі КО при введенні трипторелі показав, що для адипоцитів визначалося достовірне збільшення площі ($586,92 \pm 23,949$) на 12 місяць експерименту, при $p < 0,05$. Для макрофагів встановлено достовірне зменшення площі на 9 місяць дослідження ($681,44 \pm 22,553$), при $p < 0,05$. Для ретикулярних клітин виявлялось збільшення площі $222,19 \pm 12,555$ на 6 місяць дослідження при $p < 0,01$.

При введенні триптореліну з кверцетином площа КО змінювалось аналогічно, для адипоцитів визначалося достовірне збільшення площі ($570,17 \pm 22,434$) на 12 місяць експерименту, при $p < 0,05$. Для макрофагів встановлено достовірне зменшення площі на 9 місяць дослідження ($697,09 \pm 21,249$), при $p < 0,05$. Для ретикулярних клітин виявлялось збільшення площі $216,17 \pm 12,095$ на 6 місяць дослідження при $p < 0,01$.

Отже, при порівнянні площі КО у 2 та 3 групах експерименту, ми спостерігали схожу динаміку змін, але при введенні триптореліну з кверцетином показники були не настільки значимі. Однак звертає на себе увагу показник площі ретикулярних клітин на 9 місяць експерименту, де показник 2 групи ($160,69 \pm 14,148$) та 3 групи ($203,68 \pm 9,781$).

Оцінюючі дані наших експериментів у групі контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином, площа ядер клітин МП не мала значних коливань, на відміну від КО (рис 6.5, 6.6).

Морфометричні показники площі ядер досліджених клітин МП показали, що при порівнянні цих параметрів групи контролю з групами на різних термінах дослідження при введенні триптореліну, ми спостерігали

відсутність яких-небудь суттєвих та достовірних змін при $p > 0,05$.

Схожі показники площі ядер МП ми отримали при введенні триптореліну з кверцетином та не спостерігали будь-яких суттєвих та достовірних змін при $p > 0,05$.

Отже показники при введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином не мали значних відмінностей. Але ми спостерігали загальну, хоч і не достовірну динаміку, площа ядер монобластів зросла у порівнянні з контрольною групою, в свою чергу площа ядер моноцитів у всіх термінах була не достовірно нижча за групу контролю.

Площа ядер КО, на відміну від клітин МП, достовірно та суттєво змінювалась на всіх термінах спостереження та для обох експериментальних груп.

Морфометричний аналіз площі ядра при введенні триптореліну показав, що максимальне збільшення площі ядер адипоцитів визначалось на 12 місяць дослідження ($33,26 \pm 1,183$) при $p < 0,001$, ретикулярних клітин ($59,37 \pm 4,086$) на 6 місяць дослідження при $p < 0,05$. Площа ядер макрофагів зменшилась на всіх термінах у порівнянні із контрольною групою ($126,94 \pm 9,146$, мінімальне значення макрофагів визначалось ($81,93 \pm 3,342$) на 9 місяць спостереження при $p < 0,001$.

У свою чергу при введенні триптореліну з кверцетином аналіз площі ядра показав, що максимальне збільшення площі ядер адипоцитів виявлялось на 3 місяць дослідження ($34,19 \pm 1,982$) при $p < 0,001$, ретикулярних клітин ($57,32 \pm 3,392$) на 6 місяць дослідження при $p < 0,05$. Площа ядер макрофагів зменшилась на всіх термінах у порівнянні із контрольною групою ($126,94 \pm 9,146$), мінімальне значення макрофагів визначалось ($85,04 \pm 3,321$) на 9 місяць спостереження при $p < 0,001$.

Отже, ми спостерігали значні зміни площі ядер КО, але значної відмінності показників між 2 та 3 групою експерименту ми не відмічали. В свою чергу площа ядер адипоцитів значно зросла у всіх термінах у порівнянні з контрольною групою при $p < 0,001$. Однак площа ядер

макрофагів знизилась у всіх термінах дослідження у порівнянні з контрольною групою.

Оцінюючі дані наших експериментів у групі контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптороліну з кверцетином, ЯЦС клітин МП та КО зазнав значних змін (рис 6.7, 6.8).

Аналізуюючи ЯЦС МП при введенні триптореліну цей показник достовірно збільшувався для монобластів ($0,729 \pm 0,023$) на 9 місяць дослідження ($p < 0,01$), в порівнянні з групою контролю. Максимальний ріст показника монобластів визначався також між 6 ($0,638 \pm 0,024$) та 9 ($0,729 \pm 0,023$) місяцем спостереження, але достовірність різниці була лише при $p < 0,05$. Для промоноцитів і моноцитів збільшення або зменшення цього показника являється не суттєвим.

Аналогічні зміни ЯЦС спостерігались при введенні триптореліну з кверцетином, а саме показник достовірно збільшувався для монобластів ($0,715 \pm 0,029$) на 9 місяць дослідження ($p < 0,01$), в порівнянні з групою контролю. Максимальний ріст показника монобластів визначався також між 6 ($0,645 \pm 0,023$) та 9 ($0,715 \pm 0,029$) місяцем спостереження, але достовірність різниці була лише при $p < 0,05$. Для промоноцитів і моноцитів збільшення або зменшення цього показника являється не достовірним та не суттєвим.

Отже оцінюючи ЯЦС МП достовірні зміни спостерігались на 9 та 12 місяць експерименту у вигляді достовірного русту лише для монобластів. Інші клітини достовірно не змінювались. При порівнянні даних 2 та 3 групи ми не спостерігали значних відмінностей. Аналізуючи зміни ЯЦС КО ми спостерігали різкі та асинхронні зміни.

При введенні триптореліну ЯЦС змінюється не однаково. Максимальне збільшення ЯЦС адипоцитів ($0,066 \pm 0,042$) на 3 місяць дослідження при $p < 0,05$, ретикулярних клітин ($0,411 \pm 0,03$) на 9 місяць дослідження при $p < 0,01$. Виявляється суттєве зменшення ЯЦС макрофагів на всіх термінах дослідження при порівнянні з контрольною групою, мінімальне значення ($0,109 \pm 0,0073$) на 1 місяць дослідження при $p < 0,01$.

В свою чергу аналіз ЯЦС при введенні триптореліну з кверцетином показує максимальне збільшення ЯЦС адипоцитів ($0,0734 \pm 0,0045$) на 6 місяць дослідження при $p < 0,01$, ретикулярних клітин ($0,321 \pm 0,022$) на 3 місяць дослідження при $p > 0,05$. Виявляється суттєве зменшення ЯЦС макрофагів на всіх термінах дослідження при порівнянні з контрольною групою ($0,183 \pm 0,0166$), мінімальне значення ($0,124 \pm 0,0096$) на 1 місяць дослідження при $p < 0,01$.

Отже на всіх термінах визначалось збільшення ЯЦС адипоцитів у порівнянні з групою контролю, в свою чергу макрофаги відреагували зменшенням ЯЦС на всіх термінах експерименту, але значних відмінностей між групами не визначалось. Значних коливань ЯЦС ретикулярних клітин для обох груп експерименту та на всіх термінах не визначалось, крім 9-го місяця при введенні триптореліну де ми спостерігали достовірний ріст показника при $p < 0,01$.

Аналіз даних отриманих при проведенні імуногістохімічного дослідження Кі67 при введенні триптореліну та кверцетину на різних термінах дослідження показав асинхроність зміни. При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії з високою мітотичною активністю визначалось на 3 місяць експерименту $28,98 \pm 1,455$ та $23,01 \pm 1,187$ відповідно, мінімальне значення у групі контролю $3,12 \pm 0,125$. При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії Кі67 з низькою мітотичною активністю визначалось на 3 місяць експерименту $42,31 \pm 2,698$ та $32,52 \pm 2,181$ відповідно, мінімальне значення на 9 місяць спостереження $13,72 \pm 0,918$ та $16,41 \pm 1,008$ відповідно. При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії Кі67 з відсутністю мітотичної активності визначалось на 3 місяць експерименту $40,52 \pm 2,512$ та $37,17 \pm 2,305$ відповідно, мінімальне значення на 1 місяць спостереження $23,35 \pm 1,322$ та $24,42 \pm 1,389$ відповідно.

При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії CD68 визначалось на 3 місяць експерименту $14,69 \pm 1,136$

та $13,92 \pm 1,181$ відповідно, мінімальне значення у групі контролю $7,02 \pm 0,285$. Таким чином введення триптореліну викликає порушення гормональної регуляції за системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчко-ЧКМ, що призводить до кількісних та якісних змін в клітинах МП ЧКМ, та підтверджується проліферативною активністю за Ki67. Його максимальний вплив визначається на 3-й місяць спостереження і характеризується підвищенням інтенсивності синтезу білка в клітинах з активним клітинним циклом, а власне клітинами-попередниками моноцитопоезу. При введенні триптореліну виникає розширення пулу клітин з високим рівнем мітотичної активності, а саме моноцитів, що в свою чергу дозволяє адаптуватися до потреб гомеостазу в різних органах та системах організму. Збільшення кількості клітин із експресією CD68 в структурі ЧКМ підтверджує скорочення часу перетворення стовбурових клітин у високодиференційовані клітини крові, а саме в моноцити. Максимальна цитоплазматична експресія CD68 проявлялась з 3-го по 6-й місяці в двох експериментальних групах, що свідчило про реалізацію імунореактивних клітин після виходу з компартменту-попередника та входу в компартмент-диференціювання. Але повного відновлення показників на 12-ий місяць спостереження не визначалось, що може свідчити про патологічний вплив триптореліну на організм в цілому.

На висновках дозвольте не зупинятися, вони роздані членам фахового семінару.

Дякую за увагу!

Було задано 23 запитання, на які дисертант дав вичерпні відповіді.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. Рак передміхурової залози є найпоширенішим онкологічним діагнозом у чоловіків, більш ніж 160 000 нових випадків щороку в Сполучених штатах.

Хаггінс і Ходжес продемонстрували терапевтичний ефект дефіциту тестостерону в статевих залозах у 1940-х роках і таким чином підтвердили концепцію, що рак передміхурової залози є андрогензалежним захворюванням.

Андрогендеприваційна терапія є основним методом лікування поширеного раку передміхурової залози і в останні роки в основному включає використання агоністів гонадотропін-рилізінг гормону.

У сучасній урологічній практиці для андрогендеприваційної терапії, згідно рекомендаціям Європейської асоціації урологів широко використовується препарат «Трипторелін» (Декапептил, Паморелін, Диферелін, Арвекап), який був розроблений у 80-х роках минулого століття лабораторією французької компанії «Beaufour Ipsen». Даний препарат є синтетичним аналогом гонадотропін-рилізінг гормону, а за хімічним складом поліпептидом.

На сьогоднішній день морфофункціональні особливості червоного кісткового мозку (ЧКМ) викликають неабияке зацікавлення з боку світової наукової спільноти, так як він виконує роль центрального органу гемопоезу та імунопоезу. Як відомо, з доступної нам літератури, підручники, монографії та спеціальної літератури, своє функціонування ЧКМ починає ще під час пренатального періоду розвитку людини, а після народження слугує єдиним джерелом регенерації формених елементів крові.

При вивченні наукових літературних джерел нашу увагу привернули особливості перебігу моноцитопоезу. Відомо, що цикл дозрівання клітин даного ряду завершується в інших тканинах, де моноцити перетворюються на макрофаги.

Мікрооточення кісткового мозку складається з безлічі типів клітин, і відносний внесок кожної з цих клітин в підтримку гематопоетичного клону залишається в значному ступені нез'ясованим.

Флавоноїд кверцетин міститься у фруктах і овочах та володіє унікальними біологічними властивостями. До його спектру дії можна віднести антиканцерогенний, протизапальний та противірусний вплив, послаблення перекисного окислення ліпідів, агрегації тромбоцитів і проникності капілярів, стимулює мітохондріальний біогенез. Також підвищує фізичну та розумову активність, активує резервні сили організму.

Досить великий інтерес науковців викликає така властивість кверцетину, як здатність вибірково знешкоджувати клітини, які старіють. Як відомо, в організмі існують клітини стійкі до апоптозу та регуляцію антиапоптотичних шляхів, що дає їм можливість виживати. У результаті цього вони стають причиною виникнення ряду хронічних захворювань. Кверцетин, як сенолітик, здатен тимчасово пригнічувати секреторний фенотип, пов'язаний зі старінням і викликати апоптоз старіючих клітин.

Наскільки нам відомо, досить мало інформації представлено у наукових літературних джерелах щодо впливу триптореліну та кверцетину на клітини моноцитарного паростку та клітини мікрооточення ЧКМ.

2. Тема дисертації на здобуття наукового ступеня доктор філософії затверджена на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Полтавського державного медичного університету (Протокол №5 від 21.11.2019 року).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету МОЗ, дослідження є фрагментом наукового проекту «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх

органів», № державної реєстрації 0119U102925. Аспірант є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Разом із науковим керівником Шепітько В.І. здобувачем було обрано тему, мету, об'єкт та предмет дослідження. За отриманими результатами було сформовано висновки та практичні рекомендації. Автор опрацював літературні джерела з обраної теми, виконав патентно-інформаційний пошук. Підготував зразки для мікроскопічних та імуногістохімічних досліджень та самостійно провів морфометричні дослідження, статистичний аналіз та інтерпретацію отриманих результатів. Результати проведеного дослідження дозволяють істотно розширити існуючі уявлення про характер впливу введених препаратів на моноцитарний паросток червоного кісткового мозку.

Отримані результати можливо розглядати як теоретичне підґрунтя для планування подальших клінічних досліджень, спрямованих на дослідження впливу триптореліну на інші органи та системи.

Результати роботи та ілюстративний матеріал можуть бути використані на профільних кафедрах (анатомії людини, гістології, цитології та ембріології, патологічної анатомії) при вивченні здобувачами вищої освіти відповідних тем, та сприятимуть подальшому вивченню впливу різних екзогенних факторів на тканину червоного кісткового мозку.

Експеримент проведено на базі бази віварію Полтавського державного медичного університету. Мікроскопічне дослідження морфологічних змін язика щурів проводили на базі кафедри патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету (м. Полтава). Імуногістохімічні дослідження проводили на базі кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету (завідувач кафедрою проф. Романюк А.М.).

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. У роботі дисертант вирішував ряд завдань, а саме – вивчив морфологічні та морфометричні особливості моноцитарного паростку

червоного кісткового мозку та клітин оточення у контрольній групі щурів; визначив цитоморфологічні зміни моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну; оцінив цитоморфологічні зміни клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну; дослідив зміни моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну з кверцетином; вивчив морфологічні та морфометричні характеристики клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну з кверцетином; встановив характер компенсаторно-відновних процесів моноцитарного паростку червоного кісткового мозку та клітин оточення при введенні кверцетину; дослідив експресію Ki67 та CD68 клітин моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну в системі регуляції гіпоталамус-гіпофіз-яєчко в експерименті.

Основні наукові положення, розроблені автором, обґрунтовані достатнім обсягом фактичного матеріалу. Експеримент проведено на 60 безпорідних білих щурах обох статей.

Залежно від введених препаратів усі тварини були поділені на три групи: I група – контроль, яким вводили фізіологічний розчин; II група – тварини, яким вводився розчин триптореліну; III група – тварини, яким на тлі введеного триптореліну, вводився кверцетин.

Застосовані дисертантом методи: - експериментальний метод дослідження; гістологічний метод дослідження; морфометричний метод дослідження; імуно-гістохімічний метод дослідження; статистичне опрацювання результатів дослідження. Ретельна статистична обробка фактичного матеріалу переконливо свідчить про достовірність отриманих результатів, а їх обговорення, висновки та практичні рекомендації дозволяють стверджувати про достатній рівень обґрунтованості сформульованих автором наукових положень, які доповідались на науково-практичних форумах різного рівня.

6. Характеристика первинної документації. Первинний матеріал представленої дисертації складається з протоколів реєстрації морфологічних досліджень (60 примірників). Рішення комісії з етичних питань та біоетики (1 примірник). Експертного висновка з метрології (1 примірник). Парафінових блоків (60 штук). Візуалізацію мікропрепаратів, їх фотографування та подальше морфометричне дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопу Biorex 3 з цифровим мікрофільтром із програмним забезпеченням, пристосованим для цих досліджень (серійний номер 5605). – 60 стекол, препаратів для імуногістохімічного дослідження (34 зразків), результати статистичної обробки даних.

7. Заключення комісії з питань етики. Комісія вважає, що дисертація Мартиненка Романа Віталійович на тему "Морфофункціональна характеристика моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів" відповідає всім етичним вимогам, принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1997-2000 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), повністю виключає обмеження інтересів хворого і нанесення шкоди його здоров'ю та всім етичним вимогам.

8. Наукове значення роботи.

Уперше за допомогою адекватних морфологічних методів досліджень одержано комплексну анатомічну, гістологічну і морфометричну характеристику стану моноцитарного паростку та клітини оточення червоного кісткового мозку. у контрольній групі щурів, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином.

Доповнено і розширено уявлення про морфофункціональні відмінності кількісного та якісного клітинного складу моноцитарного паростку та клітини оточення червоного кісткового мозку, що дає змогу аналізувати та

порівнювати зміни, які відбуваються в червоному кістковому мозку при експериментальних дослідженнях.

Уперше доведено, що підшкірне введення триптореліну ацетату викликають різнонаправлені зміни клітин моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку, що підтверджується результатами нашого дослідження. Встановлено, що реакція моноцитарного паростку червоного кісткового мозку на введення триптореліну має однонаправлене спрямування та синхронні зміни як кількісних так і якісних показників. Виявлено корегуючий ефект введення кверцетину, що підтверджується значними змінами структурної організації та кількісного складу клітин.

Тому, дану роботу слід визнати науково обґрунтованою і практично значимою, що відповідає запиту теоретичної та практичної медицини.

9. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертаційна робота Мартиненка Романа Віталійовича тему «Морфофункціональна характеристика моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів» повністю відповідає вимогам до оформлення, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40, зокрема вона містить основні структурні елементи (титульний аркуш, анотацію, зміст, основну частину, список використаних джерел). Обсяг основного тексту дисертації відповідає пунктам 10, 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567. Дисертація викладена на 260 сторінках комп'ютерного тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, описання об'єкту і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 135 джерел, додатків. Фактичні результати представлені в 20 таблицях, 10 графіках та 66 рисунках.

10. Практичне значення роботи. У роботі представлені основні структурні ознаки та морфометричні показники, які можуть слугувати в

якості критеріїв при оцінці морфофункціонального стану червоного кісткового мозку, з метою поглибленого розуміння відомих в клінічній практиці захворювань і синдромів, що супроводжуються його дисфункцією.

Отримані результати обґрунтовують доцільність введення триптореліну та кверцетину та їх вплив на МП та КО ЧКМ і можуть слугувати у якості матеріалу доклінічних досліджень у комплексному лікуванні захворювань.

Дані нашого досліджування можуть бути використанні для подальшого дослідження комплексних змін гомеостазу, та окремо структури та клітинної будови червоного кісткового мозку при введенні триптореліну.

11. Повнота опублікування результатів дисертації. Результати дисертації Мартиненка Романа Віталійовича на тему " Морфофункціональна характеристика моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів" опубліковані у відповідності до вимог Наказу Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 17.10.2012 № 1112. Матеріали дисертації відображені у 10 наукових працях, з яких:

- 3 статті, що опубліковані у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України;
- 1 стаття у періодичному науковому виданні, проіндексованому у базі даних Scopus;
- 2 статті у періодичному науковому виданні, проіндексованому у базі даних Web of Science;
- 4 тез у збірках матеріалів науково-практичних заходів.

12. Апробація результатів дисертації. На етапах виконання матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на:

- науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченій 90-й річниці з дня заснування кафедри медичної біології в

рамках святкування 100-річчя заснування Полтавського державного медичного університету (Полтава, 2021);

- Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії (Полтава, 2021);

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвячена 100-річчю з дня народження професора І. О. Жутаєва, (Полтава, 2022);

- Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (III Жутаєвські читання) (Полтава, 2023).

13. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

1. Мартиненко Р.В. Вплив центральної депривації тестостерону на структурну організацію моноцитарного клону червоного кісткового мозку в ранні терміни експерименту // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2021. – Том 21, вип. 2 (74). – С. 142–146.

2. Мартиненко Р.В., Шепітько В.І., Стецук Є.В., Борута Н.В., Якушко О.С., Мартиненко В.Б. Комплексне гістологічне та імуногістохімічне дослідження моноцитопоезу у щурів з визначенням проліферативної активності по експресії KI67 та CD68+ в експерименті // Світ медицини та біології. – 2021. – №4 (78). – С. 229–232. (Особисто автором проведено вивчення наукової літератури та написання статті).

3. Мартиненко Р.В., Стецук Є.В., Шепітько В.І., Борута Н.В., Якушко О.С., Вплив андрогенів на імунні клітини // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2021. – Том 21, Вип. 4 (76). – С. 184–188. (Особисто автором проведено вивчення наукової літератури та написання статті).

4. Martynenko, R. & Shepitko, V. & Pelypenko, L. & Boruta, N. & Martynenko, V. & Vilhova, O. & Stetsuk, Y.. (2023). QUANTITATIVE AND

QUALITATIVE CHANGES IN RED BONE MARROW MONOCYTE DIPHERONE AND MICROENVIRONMENTAL CELLS DURING LONG-TERM TRIPTORELIN ACETATE ADMINISTRATION IN THE EXPERIMENT. *World of Medicine and Biology*. 19. 214. (Особисто автором проведено вивчення наукової літератури, проведено експеримент, підрахунок даних та написання статті).

5. Martynenko R. V., Shepitko V. I., Stetsuk Ye. V., Boruta N. V., Rud M. V., Vilkhova O. V. QUANTITATIVE AND QUALITATIVE CHANGES IN MONOCYTE SPROUT AND RED BONE MARROW MICROENVIRONMENT CELLS UNDER LONG-TERM ADMINISTRATION OF TRYPTORELIN WITH QUERCETIN IN THE EXPERIMENT. «*Bulletin of problems biology and medicine*», 2023 Issue 3, 170, 407-411 p. (Особисто автором проведено вивчення наукової літератури, проведено експеримент, підрахунок даних та написання статті).

6. Martynenko, R., Shepitko, V., Stetsuk, Y., Boruta, N., Rud, M., Vilkhova, O., Moskalenko, R., & Martynenko, V. (2023). Expression of Ki67 and CD68+ cells of red bone marrow monocyte sprout under triptorelin administration in the hypothalamic-pituitary-testis regulatory system: the experimental study. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*, 19(6), 412–418. (Особисто автором проведено вивчення наукової літератури, проведено експеримент, підрахунок даних та написання статті).

7. Морфологічна характеристика мікрооточення гемопоетичних клітин червоного кісткового мозку щурів у нормі / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Н. В. Борута, О. В. Вільхова // Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, присвяченої 90-й річниці з дня заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя заснування Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, 30 вересня – 1 жовтня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 53.

8. Реакція клітин моноцитарного ряду червоного кісткового мозку на введення дифереліну на ранніх термінах дослідження / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Н. В. Борута // Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії / м. Полтава 8 жовтня 2021 р. Полтава, 2021. – С. 106–107.

9. Вивчення кількісних і якісних показників Кі-67 та CD 68+ моноцитопоезу щурів в експерименті / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Н. В. Борута, О. В. Вільхова // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвячена 100-річчю з дня народження професора І. О. Жутаєва, м. Полтава, Україна, 14 квітня 2022 р. – Полтава, 2022. – С. 33–34.

10. Мартиненко Р. В. Зміни моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення, при довготривалому введенні триптореліну в експерименті / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (ІІІ Жутаєвські читання), м. Полтава, 20–21 квітня 2023 р. – Полтава, 2023. – С. 48–50.

14. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Мартиненка Романа Віталійовича на тему "Морфофункціональна характеристика моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів" відповідає спеціальності 222 – Медицина.

15. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. За період навчання в аспірантурі здобувач, працюючи на посаді викладача кафедри медицини катастроф та військової медицини Полтавського державного медичного університету МОЗ України,

набув теоретичних знань, умінь, навичок та відповідних компетентностей, передбачених освітньо-науковою програмою зі спеціальності 222 Медицина. Здобувач підготував дисертацію у вигляді кваліфікаційної наукової праці на правах рукопису, виконану ним особисто, що містить наукові положення, нові науково обґрунтовані теоретичні результати проведених здобувачем досліджень, що мають істотне значення для медицини та підтверджуються документами (первинною документацією), що засвідчують проведення цих досліджень здобувачем, свідчать про особистий внесок здобувача в науку та його наукову зрілість.

16. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.

Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки у Вищому державному навчальному закладі України «Полтавський державний медичний університет» текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

Публікації та дисертаційна робота Мартиненка Романа Віталійовича на тему "Морфофункціональна характеристика моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів" не містила виявлених текстових та інших запозичень.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків рецензентів учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота Мартиненка Романа Віталійовича на тему "Морфофункціональна характеристика моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів" на здобуття наукового

ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина є завершеним, кваліфікованим і самостійним науковим дослідженням, виконаним на сучасному науково-методичному рівні. Отримані нові обґрунтовані результати, сукупність яких вирішує актуальну проблему сучасної медичної науки і практики щодо питання морфофункціональних характеристик моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним у роботі матеріалом, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій дисертація відповідає вимогам, затвердженим постановою Кабінету Міністрів від 12 січня 2022 року № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та може бути поданою до спеціалізованої вченої ради.

Голова засідання,
д.мед.н., професор

Володимир ГРИНЬ

Секретар засідання,
к.б.н.

Валентина СОКОЛЕНКО