

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук

МИКИТЕНКА АНДРІЯ ОЛЕГОВИЧА,

**доцента кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського
державного медичного університету, на дисертаційну роботу**

РУДЬ МАРІЇ ВОЛОДИМИРІВНИ

**«Морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин печінки в нормі
та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону
триптореліном у щурів», представлену до захисту у разову спеціалізовану**

**Вчену раду Полтавського державного медичного університету, що
утворена згідно наказу № 101 від 12 березня 2026 року для розгляду на**

здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я»,

за спеціальністю 222 – «Медицина»

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Щороку від раку передміхурової залози помирає понад 400 000 людей. За прогнозами ВООЗ до 2030 року кількість випадків раку передміхурової залози в усьому світі зросте приблизно до 1,7 мільйона нових випадків і 500 000 смертей. Андрогенна абляція шляхом хірургічної або фармакологічної кастрації може призвести до тривалої ремісії у пацієнтів із III та IV стадією раку передміхурової залози. Експериментальні дослідження свідчать, що центральне пригнічення синтезу тестостерону, індуковане введенням триптореліну, супроводжується розвитком оксидативно-нітрозативного стресу.

Печінка є важливим імунним органом, що забезпечує реалізацію клітинних і гуморальних механізмів захисту, а також підтримання імунологічної толерантності. Значну роль у цих процесах відіграють імунокомпетентні клітини печінки, насамперед резидентні макрофаги (клітини Купфера), функціональна активність яких залежить від особливостей їх

поляризації та характеристик, притаманних певному фенотипу. За умов андрогенного дефіциту порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги може зумовлювати дисфункцію цих клітин і сприяти ушкодженню печінки.

Перспективним напрямом патогенетичної корекції змін, пов'язаних з оксидативно-нітрозативним стресом при дефіциті тестостерону, є використання антиоксидантних засобів. Біофлавоноїд кверцетин має виражені антиоксидантні, мембраностабілізуючі та протизапальні властивості, однак його вплив на продукцію оксиду азоту та морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин печінки в умовах центрального пригнічення синтезу тестостерону залишається недостатньо дослідженим.

Таким чином, дисертаційна робота Рудь М.В., присвячена встановленню закономірностей впливу кверцетину на морфофункціональні зміни в печінці за умов трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону є своєчасною та актуальною.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів.

Дисертаційна робота Рудь М.В. ґрунтується на експериментах, які виконані на 60 дорослих самцях білих щурів вагою 180-220 г, яких утримували у віварії ПДМУ на стандартному раціоні з вільним доступом до питної води. Вони були виконані з дотриманням принципів біоетики і не викликали заперечень комісії з етичних питань та біоетики ПДМУ (протокол № 245 від 22 січня 2026 року).

Дисертація виконана як самостійний фрагмент планових науково-дослідницьких тем Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», (державний реєстраційний номер: 0119U102925) та «Експериментально-морфологічне

вивчення дії кріоконсервованих препаратів кордової крові та ембріоплацентарного комплексу (ЕПК), дифереліну та кверцетину на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», (державний реєстраційний номер: 0124U003358). Здобувачка є співвиконавицею теми.

Відповідно до поставленої мети та завдань Рудь М.В. обрала сучасні інформативні методи досліджень, які виконала на 11 експериментальних групах щурів. У дисертаційній роботі використовувались методи: *експериментальні* – моделювання трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону та оцінка впливу перорального введення кверцетину за цих умов на зміну кількості непаренхімних клітин печінки щурів, розповсюдженість білка S100A9, експресію CD 68+ та CD 163+ та маркери нітрозативного ушкодження в печінці щурів; *гістологічні* – мікроскопічне дослідження парафінових зрізів тканин печінки, які були забарвлені гематоксилином і еозином; *морфометричні* – визначення кількості клітин печінки щурів, а саме: клітин Іто, лімфоцитів та клітин Купфера; *імуногістохімічні* – оцінювали рівні експресії рецепторів CD 163+, CD68+ та білка S100A9; *біохімічні* – активність NO-синтаз та аргіназ. Усі результати проведених досліджень статистично опрацьовані і результати цього аналізу наведені в тексті, таблицях та графіках. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, та є логічними відповідно до поставлених завдань і отриманих результатів досліджень. Усі наукові публікації здобувачки – статті в наукових журналах, публікації в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, є оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Отримані здобувачкою наукові результати експериментального дослідження, основні положення та висновки дисертації відзначаються

науковою новизною, а саме, уперше встановлено, що трипторелін-індукована центральна депривація синтезу тестостерону спричиняє розвиток нитрозативного стресу в печінці щурів та активує моноцитарно-макрофагальну ланку імунного захисту з максимальними піками експресії CD68+ на 90-ту та 365 добу експерименту. Вперше виявлено, що експресія білка S100A9 на 30-у добу експерименту визначалася переважно у цитоплазмі нейтрофілів та моноцитів на 90-ту добу поширювалася на клітини Купфера та клітини Іто, на 270-ту добу продовжувала наростати на переважну більшість клітин печінки, із залученням гепатоцитів і мала тотальний характер на 365 добу. Вперше доведено, що введення кверцетину за умов трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону попереджає розвиток нитрозативного стресу та зменшує експресію CD68+ на тлі збільшення експресії CD163+, що свідчить про можливість використання кверцетину в якості гепатопротектора.

Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені в 15 друкованих працях, з яких – 6 статей, 3 з яких входять у міжнародні наукометричні бази Scopus/WoS, та 9 публікацій у збірниках тез вітчизняних та міжнародних конференцій.

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Здобувачка Рудь М.В. детально провела патентно-інформаційний пошук і виконала ретельний аналіз сучасного стану проблеми, висвітливши невирішені питання і обґрунтувала доцільність використання біофлавоноїда кверцетину в якості антиоксиданта і гепатопротектора за умов трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону. Дослідження базувались на вивченні морфологічних, морфометричних, імуногістохімічних та біохімічних змін в печінці у 60 щурів 11 експериментальних груп. Кількість досліджень у серіях експериментів є достатньою для обґрунтування результатів і

підтвердження їх статистичної значущості, що дало можливість здобувачці вирішити поставлені наукові задачі. Комітетом з біоетики ПДМУ (№ 245 від 22 січня 2026 року) засвідчено, що проведені дослідження відповідають міжнародним моральноетичним та правовим нормам. Висновки дисертації сформульовані на основі отриманих результатів та їх аналітичної оцінки, чітко відповідають поставленим завданням дослідження. Результати дисертації та основні положення висвітлені та обговорені у наукових публікаціях та під час фахових наукових конгресів та конференцій. В цілому наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків дисертації не викликає сумнівів.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Упродовж виконання поставленого наукового завдання Рудь М.В. у повній мірі та на високому рівні оволоділа методологією наукової роботи. На етапі підготовки до планування дисертаційного дослідження здобувачка виконала патентно-інформаційний пошук, розробила план дослідження, сформулювала мету та завдання, визначила перелік необхідних методів дослідження та обрала експериментальну модель. У процесі виконання дослідження здобувачка оволоділа методами роботи з лабораторними тваринами, методикою моделювання трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону, широким спектром морфологічних, морфометричних, біохімічних та імуногістохімічних методів дослідження, методами статистичної обробки результатів, їх інтерпретації та узагальнення, критичного обговорення та порівнянням із сучасними даними наукових досліджень в галузі біології та медицини, навичками формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовки та оформлення публікацій у фахових виданнях. Вищевказане дозволило здобувачці Рудь М.В. на належному науковому рівні вирішити поставлену мету та виконати усі завдання дисертаційного дослідження.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Отримані результати доповнюють молекулярні механізми про метаболічні порушення у печінці за умов трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону, зокрема через метаболізм L-аргініну та зміни в популяції макрофагів, лімфоцитів та клітин Іто. Результати дослідження можуть бути використані як експериментальне обґрунтування позитивного впливу кверцетину на метаболізм печінки за умов трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону з метою зменшення проявів нїтрозативного стресу та активації регенерації.

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету, кафедрі гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедрі гістології та ембріології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедрі гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини Одеського національного медичного університету.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання у лекційному матеріалі та під час проведення практичних занять при підготовці здобувачів вищої освіти на кафедрах гістології, патологічної анатомії, патологічної фізіології, біохімії, фармакології, сімейної медицини та онкології у закладах вищої освіти, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація викладена на 186 сторінках комп'ютерного набору, містить 35

рисунків та 11 таблиць. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 196 джерел. Анотація викладена українською та англійською мовами ідентично, за структурою та змістом відповідає існуючим вимогам. В анотації представлені основні результати наукового дослідження, підсумована їх наукова новизна та практична цінність, наведені ключові слова. Анотація включає список наукових праць здобувачки, які відображають основні результати дисертаційного дослідження та засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У вступі відображено сучасний стан наукової проблеми з акцентом на невирішені питання; наведено зв'язок з науковими програмами, планами, темами; обґрунтовано мету та завдання дослідження; описано індивідуальний внесок здобувачки, наукову новизну та практичне значення роботи; наведено інформацію щодо апробації результатів дисертації, публікацій, структури та обсягу дисертації.

В розділі 1 огляд літератури наведений детальний аналіз ролі імунокомпетентних клітин у підтримці гомеостазу печінки та факти про побічний вплив триптореліну на метаболізм печінки. Ґрунтуючись на цих даних здобувачка Рудь М.В. формулює мету та завдання досліджень, відзначає дискусійні аспекти проблеми і визначає можливості застосування кверцетину в якості гепатопротектора для корекції морфофункціональних змін в печінці шурів.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» детально описані умови утримання тварин у віварії, експериментальна модель, протоколи введення триптореліну і кверцетину та методи дослідження, засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам, представлено загальний дизайн дослідження. Наведено детальний опис моделі трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону, обґрунтована доза та терміни введення кверцетину; методика отримання біологічного матеріалу;

гістологічні, морфометричні, біохімічні та імуногістохімічні методи дослідження печінки щурів, статистичної обробки цифрового матеріалу. Використані здобувачкою методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи і досягти поставленої мети.

У розділі 3 «Морфофункціональна характеристика імунокомпетентних клітин печінки в контрольній групі та при введенні триптореліну» Рудь М.В. встановила, що тривале застосування триптореліну зумовлює стадійну перебудову клітинного складу непаренхіматозного апарату печінки, яка характеризується вираженою активацією макрофагальної ланки на тлі фазних коливань чисельності клітин Іто та лімфоцитів, що свідчить про формування хронічного імунозапального стану печінки та загрожує розвитком фіброзних змін органу при подальшій відсутності корекції.

У розділі 4 «Морфофункціональна характеристика імунокомпетентних клітин печінки при введенні триптореліну і його корекції кверцетином» встановлено, що застосування кверцетину на тлі трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону спричиняє статистичнозначуще збільшення кількості макрофагів у всі терміни спостереження, що свідчить про активацію макрофагальної ланки місцевого імунного захисту та розвиток хронічної імунної відповіді. Зміни кількості клітин Іто та лімфоцитів мають хвилеподібний характер із періодами нормалізації та повторної активації, що вказує на адаптаційно-компенсаторні процеси в печінці під впливом введення кверцетину.

У розділі 5 «Аналіз експресії кількісних показників активності S100A9, CD68+ ТА CD163+ у тканинах печінки на різних етапах експерименту» вперше встановлено, що блокування синтезу лютеїнізуючого гормону викликає ранню активацію загальної популяції макрофагів з максимальними піками експресії CD68+ на 90-ту та 365 добу. Експресія маркера CD163+ має іншу часову траєкторію з максимумом на 180-ту добу експерименту за умов зниження кількості CD68+, що вказує на тимчасову зміну фенотипу макрофагів з прозапального на регенеративно-протизапальний, проте до 365-ї доби ця

рівновага втрачається, і обидва показники залишаються високими, що підтверджує тотальне залучення тканин печінки у патологічний процес. Введення кверцетину за умов трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону зменшує експресію CD68+ на тлі збільшення експресії CD163+, що свідчить про високий потенціал його використання в якості гепатопротектора.

У розділі 6 «Дослідження змін активності ферментних реакцій в печінці щурів у нормі та на різних етапах експерименту» вперше встановлено, що введення триптореліну викликає суттєве зниження активності аргінази на тлі збільшення активності NO-синтази, що сприяє розвитку нітрозативного стресу. Кверцетин зменшував надмірну продукцію оксиду азоту NO-синтазним шляхом у тканинах печінки щурів, попереджаючи розвиток нітрозативного ураження печінки.

У розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» Рудь М.В. пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про її високий фаховий рівень та набуті компетенції науково-дослідної роботи. У висновках, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані автором закономірності, які одночасно підтверджені окремими цифровими даними. Завершують рукопис додатки до дисертаційного дослідження, які містять такі компоненти, як перелік опублікованих здобувачем наукових праць, наводиться список наукових форумів, акти впровадження.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота Рудь М.В. за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Недоліків, які б істотно зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає. Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі зауваження:

1. Використання терміну «оксидативно-нітрозативний стрес» не вдале,

оскільки за результатами дослідження лише опосередковано можна говорити про його виникнення.

Зазначені зауваження ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

Запитання для дискусії.

1. Який біохімічний механізм попередження виникнення нітрозативного стресу в печінці щурів за умов введення кверцетину на тлі трипторелін-індукованої центральної депривації синтезу тестостерону?

2. Чому на Вашу думку рівень експресії білка S100A9 та рівень макрофагальної інфільтрації мають спільні тенденції змін?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі здобувачки Рудь М.В. не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання здобувачкою представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел. При комп'ютерній експертизі програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» електронного примірника дисертації Рудь М.В. та наявних за її темою публікацій академічного плагіату не виявлено. Текст дисертації є оригінальним, наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, загальноживаними фразами.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Рудь Марії Володимирівни на тему: «Морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин печінки в нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у щурів», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені нові науково-обґрунтовані

результати, положення та висновки, що в сукупності вирішують актуальне наукове завдання – вивчення морфофункціонального стану імунокомпетентних клітин печінки щурів в нормі, при введенні триптореліну та додаванні кверцетину. Результати дисертації, основні положення, висновки та практичні рекомендації мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної біології та медицини, насамперед для фахівців з патологічної анатомії, патологічної фізіології, біохімії, фармакології, онкології. За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Рудь Марія Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 Медицина.

Рецензент:

доцент закладу вищої освіти
кафедри біологічної та біоорганічної хімії
Полтавського державного
медичного університету,
доктор медичних наук

А.О. Микитенко