

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Черно Валерія Степановича, завідувача кафедри морфології та громадського
здоров'я Навчально-наукового медичного інституту Чорноморського
національного університету імені Петра Могили МОН України
на дисертаційну роботу Рудь Марії Володимирівни
**«Морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин печінки в
нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону
триптореліном у щурів»**, подану до захисту у спеціалізовану вчену раду при
Полтавському державному медичному університеті МОЗ України
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я
за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми дисертації.

Онкологічні захворювання залишаються однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності через стабільно високі показники захворюваності та смертності. Зокрема, рак передміхурової залози посідає вагоме місце у структурі чоловічої онкопатології, що зумовлює широке застосування андрогендеприваційної терапії. Препарат трипторелін, як агоніст гонадоліберину, є стандартом лікування гормонозалежних пухлин, проте його вплив виходить за межі репродуктивної системи, зачіпаючи, у тому числі, метаболічні процеси в печінці. Печінка відіграє суттєву роль у гормональному обміні, про що свідчить, зокрема, наявність на гепатоцитах андрогенних рецепторів. Андрогенні сигнали регулюють ферментативну активність у різних зонах печінки, так, наприклад, блокада андрогенних рецепторів знижує експресію ферменту CYP2E1, який відповідає за біоактивацію токсинів та канцерогенів. Сигналізація через андрогенні рецептори сприяє розвитку

гепатоцелюлярної карциноми, що пояснює статевий диморфізм: чоловіки у 3–8 разів частіше страждають на рак печінки.

Вивчення реакції імунокомпетентних клітин органа на дефіцит тестостерону та пошук засобів корекції, є науково значущим завданням для вдосконалення гепатопротекторної терапії. Кверцетин, як природній біофлавоноїд, широко відомий своїм позитивним впливом на перебіг різних патологічних станів. А саме, здатністю запобігати розладам метаболізму та ускладненням після трансплантації органів та променевої терапії, зменшенням агресивності проявів онкологічних захворювань. Відносно недавно розпочаті клінічні випробування використання препарату при хворобі Альцгеймера, COVID-19, остеоартриті, цукровому діабеті, захворюваннях сітківки.

Оскільки важливість комплексного підходу у лікуванні онкологічних захворювань, з урахуванням потенційних коморбідних патологій, не викликає сумніву, дисертаційна робота здобувачки є актуальним науковим дослідженням, що має важливе теоретичне та практичне значення.

Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувачки.

Дисертаційна робота Рудь Марії Володимирівни є інтегральною частиною дослідницьких проектів Полтавського державного медичного університету і виконана відповідно до плану наукових досліджень та є фрагментом науково-дослідних тем: «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1% ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», № державної реєстрації 0119U102925, роки виконання 2019-2023 та «Експериментально-морфологічне вивчення дії кріоконсервованих препаратів кордової крові та ембріоплацентарного комплексу (ЕПК), дифереліну та кверцетину на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів» номер державної реєстрації № 0124U003358, роки

виконання 2024-2028. Здобувачка є співвиконавцем вказаних науково-дослідних робіт.

При виконанні наукової роботи був застосований комплексний методологічний підхід, що забезпечив високу достовірність результатів, підтверджену коректною статистичною обробкою. Основні наукові положення оприлюднено у 15 працях, серед яких 6 статей у фахових українських журналах та виданнях, що індексуються у базах Scopus і Web of Science, та 9 публікацій у збірниках матеріалів вітчизняних та міжнародних конференцій.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

У роботі вперше на експериментальному матеріалі детально описано трансформації імунокомпетентного апарату печінки в умовах дисгормонального стану системи «гіпоталамус-гіпофіз-сім'яники-печінка», викликаного пригніченням синтезу лютеїнізуючого гормону.

Ключові висновки, що свідчать про наукову новизну виконаного дослідження та отриманих результатів:

1. Реакція макрофагів – зафіксовано стійке збільшення популяції макрофагів, що свідчить про активацію місцевого імунітету та формування хронічного запального процесу.

2. Динаміка макрофагальних маркерів – зафіксована пікова експресія CD68+ на 90-ту добу вказує на інтенсифікацію фагоцитозу, тоді як повторний ріст на 365-ту добу демонструє перехід процесу у хронічну фазу.

3. Роль кверцетину – встановлено, що введення препарату корекції здатне зменшити виразність імунної відповіді, свідченням чого є певна модуляція активності макрофагів (зокрема CD163+), що свідчить про підтримку адаптаційних ресурсів печінки.

4. Нітрозативний стрес – показано, що блокада синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном ініціює розвиток нітрозативного стресу в тканинах

печінки, який характеризується порушенням співвідношення індуцибельної NOS-синтази/аргінази, що може бути використано, як підтвердження переважання певного фенотипу макрофагів.

Опубліковані наукові праці здобувачки містять усі основні положення дисертаційної роботи, що свідчить про повноту викладу отриманих даних та висновків, а також цілком достатній рівень їх оприлюднення.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість результатів та методологія. Висновки базуються на репрезентативній вибірці (60 тварин) та використанні сучасних гістологічних, імуногістохімічних та біохімічних методів. Аргументованість роботи підкріплена якісним ілюстративним матеріалом, таблицями та графіками, що полегшують сприйняття отриманих даних. Здобувачка продемонструвала належне оволодіння методами наукового аналізу, а отримані результати мають потенціал для впровадження в діагностичну практику. Висновки дисертаційної роботи логічно сформульовані на основі базових положень дослідження та цілком відповідають поставленим завданням.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Здобувачкою продемонстровані високий рівень наукового підходу та сформовані навички щодо вирішення наукових завдань. Дані проведеного дослідження були отримані при використанні доцільних методів, а саме – експериментального, гістологічного, імуногістохімічного, морфометричного, біохімічного та статистичного. Отримані результати можуть бути використані, як передумова для напрацювань у напрямку формування діагностичного алгоритму для вивчення біоптатів печінки та експрес-діагностики ресурсів органа для компенсації різноманітних патологічних впливів.

Тож, таким чином, можна прийти до висновку, що Рудь Марія Володимирівна володіє методологією наукової діяльності та компетентностями дослідника, необхідними для отримання наукового ступеня доктор філософії.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація підготовлена у вигляді рукопису, державною мовою, обсягом 170 сторінок друкованого тексту і має такі розділи: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи, 4 розділи результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Список використаних джерел складається зі 196 найменувань, що містяться на 24 сторінках. У роботі, загалом, 32 рисунки та 11 таблиць.

Вступ містить обґрунтування актуальності теми, мету та 4 задачі дослідження, об'єкт та предмет дослідження, інформацію про наукову новизну та практичне значення роботи, а також зазначений особистий внесок здобувачки та наведена інформація стосовно апробації результатів.

У **розділі «Огляд літератури»** здобувачка детально аналізує наукові джерела, що відображають сучасний стан досліджень ролі імунокомпетентних клітин печінки у підтримці морфофункціонального стану органа в нормі, а також вплив фармакологічних препаратів, що викликають пригнічення синтезу тестостерону на стан ряду органів та систем. Одночасно наведена інформація щодо використання кверцетину, як препарату корекції при різноманітних патологічних станах.

У другому **розділі «Матеріали і методи досліджень»** описана експериментальна модель та методика формування експериментальних груп. Детально наведені методи дослідження та їх обґрунтування. Зазначені основні вимоги щодо біоетичного поводження з тваринами під час проведення

експериментів та їх дотримання. Описані методики статистичного аналізу, що були використані під час опрацювання результатів дослідження.

Третій та четвертий розділи містять результати власних досліджень, які відображають результати моделювання блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном та використання кверцетину, у якості препарату корекції, що призводило до значних змін кількісних та якісних характеристик імунокомпетентних клітин печінки. Розділи проілюстровані мікрофотографіями, що відображають динамічні зміни на кожному етапі експерименту.

П'ятий розділ «Аналіз експресії кількісних показників S100A9, CD68+ та CD163+ у тканинах печінки на різних етапах експерименту» містить результати імуногістохімічних досліджень препаратів печінки тварин експериментальних груп. Було наведено динаміку змін у поляризації макрофагів за M1-M2 фенотипом протягом усіх термінів, і кількісне відображення DAMP S100A9 у тканинах печінки протягом різних етапів дослідження.

Шостий розділ «Дослідження змін активності ферментних реакцій в печінці щурів у нормі та на різних етапах експерименту» присвячений детальній інформації про зміну активності ферментів нітрозативного циклу в обох експериментальних групах на усіх етапах дослідження та їх важливість щодо підтвердження поляризації макрофагів за M1-M2 фенотипом. Розділ має достатню кількість таблиць з інформацією, доступною для аналізу.

У сьомому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» міститься порівняння, з подальшим аналізом, одержаних результатів на кожному етапі експерименту між експериментальними групами. У цьому розділі основні положення роботи та отримані дані порівнюються з відомостями з наукових літературних джерел.

Висновки логічні, відповідають поставленим завданням, та впливають із результатів дослідження.

Практичні рекомендації досить конкретні та можуть бути впроваджені для практичного використання.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Представлене дисертаційне дослідження є актуальним, методологічно коректним та заслуговує на загальну позитивну оцінку. Під час рецензування виникли окремі зауваження, які не є принциповими і не знижують наукову та практичну значущість роботи.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання

1. Що є субстратом NO-синтаз та аргіназ у вашому дослідженні печінки та чому серед ферментів циклу оксиду азоту ви зосередили свою увагу саме на них?
2. За рахунок чого, на вашу думку, визначається тканинна лімфопенія на 30-180-ту доби експерименту при введенні триптореліну?

Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи

Дисертаційна робота «Морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин печінки в нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у щурів», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана здобувачкою особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Здобувачка досягла мети дослідження, були виконані всі окреслені завдання та сформульовані відповідні висновки. Основні наукові результати висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, що повною мірою розкривають зміст дисертації.

За актуальністю, методологією, науковою новизною та практичним значенням дисертація відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів

України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії» та наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій», а здобувачка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри морфології

та громадського здоров'я

Навчально-наукового медичного інституту

Чорноморського національного університету

імені Петра Могили

доктор медичних наук, професор

Валерій ЧЕРНО