

ВІДГУК

Офіційного опонента – завідувача кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, доктора біологічних наук, професора Шаторної Віри Федорівни на дисертаційну роботу здобувачки кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету **Олександри Полив'яної на тему: «Морфофункціональна характеристика гепатоцитів щурів при центральній депривації тестостерону»**, яка подана на здобуття ступеня доктора філософії до разової спеціалізованої вченої ради Полтавського державного медичного університету МОЗ України, що створена відповідно до наказу ректора Полтавського державного медичного університету № 210 від 21.04.2025 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – Медицина.

Актуальність дисертаційної роботи Полив'яної О.А.

Дисертаційне дослідження зосереджується на вивченні структурних компонентів печінки, а саме - гепатоцитів. Детальний розгляд визначення розподілу, морфогенезу та динаміки мінливості підтипів гепатоцитів, а саме двуядришкових та двуядерних клітин в паренхімі печінки за умов центральної блокади синтезу лютеїнізуючого гормону при довготривалій дії триптореліну з додавання в раціон харчування тварин кверцетину є вкрай важливим для поглиблення наукових знань, а також для покращення діагностики та лікування захворювань печінки, пов'язаних з дисгормональними розладами, а саме недостатністю продукції тестостерону.

Рак передміхурової залози – одне з найбільш розповсюджених захворювань у чоловіків. Це злоякісне новоутворення, що розвивається з

епітелію передміхурової залози та вважається одним із найбільш поширених онкологічних захворювань серед чоловіків. Одним з напрямків лікування хворих є гормонотерапія, а саме блокування продукції тестостерону.

Тестостерон в свою чергу є основний чоловічий статевий гормон, що відноситься до андрогенів. Синтез та секреція тестостерону регулюються лютеїнізуючим та фолікулостимулюючим гормонами гіпофіза, і знаходиться під контролем гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі. Вільний тестостерон потрапляє до клітин через плазматичну мембрану шляхом пасивної дифузії. У більшості тканин гормон виявляється в клітинному ядрі. Тестостерон та дигідротестостерон здійснюють свої ефекти, зв'язуючись із внутрішньоклітинними рецепторами. Тестостерон має широкий спектр фізіологічних функцій, впливаючи на різні органи та системи, включаючи головний мозок, периферичні нерви, м'язи, жирову та кісткову тканину, серцево-судинну систему, а також травну систему. Він регулює метаболізм вуглеводів, ліпідів та білків, надаючи вплив на ріст м'язової тканини, процес адипогенезу, стимулює еритропоез. При тривалому пригніченні статевих гормонів відбувається зміни в печінці, які проявляються в ліпідному та білковому обміні. Тестостерон має антиоксидантний вплив на роботу гепатоцитів. Зниження рівня тестостерону призводить до порушення балансу між процесами окислення та антиоксидантного захисту, що призводить до підвищення окисного стресу, що, в свою чергу, може призводити до апоптозу гепатоцитів.

Практичні та теоретичні значення результатів дослідження.

Результати проведеного дослідження Полив'яною О.А. суттєво розширюють сучасні уявлення про наслідки пригнічення тестостерону та

застосування препарату триптореліну при лікування патології передміхурової. Здобувач довів, що дані є теоретичною передумовою для розробки діагностичного алгоритму вивчення біоптатів печінки для морфологічної експрес-діагностики ступеня адаптаційних і компенсаторних резервів тканин органу при патологічних процесах та дають змогу добору комплексу терапії за умови уражень печінки. Отримані нові наукові дані щодо використання біофлаваноїду кверцетину, який ефективно зменшує гіпоксичне ушкодження печінки при дисгормональному розладі, про що свідчить про перекисне окислення ліпідів і розвиток оксидативного стресу, яке проявляється зниженням вмісту малонового діальдегіду на всіх термінах експерименту порівняно із показниками групи введення триптореліну. Отримані результати визначають важливість вивчення структурної організації паренхіми печінки, а саме в зміні кількості ядер та ядерець гепатоцитів в процесів дисгормонального розладу захищають від окисного стресу і гепатоксичного пошкодження клітини і збільшують транскрипційні моменти в процесі поділу, проміжного обміну речовин, синтезу білка і його диференціювання.

Обґрунтованість і достовірність наукових тез, висновків та рекомендацій, представлених у дисертації.

У своїй дисертаційній роботі Полив'яна О.А. використала сучасні біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні методи дослідження. Обсяг експериментального матеріалу, залученого до аналізу, був достатнім для проведення коректної статистичної обробки даних.

Усі застосовані методики є загальновизнаними та широко використовуються у наукових дослідженнях. Вибрані методи цілком відповідали меті та завданням, окресленим у дисертаційній роботі.

З методологічної точки зору, дисертація виконана коректно, з дотриманням всіх біоетичних вимог. Висновки, положення та практичні рекомендації, сформульовані автором, є логічним наслідком отриманих результатів дослідження.

Новаторський характер основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, а також проведених досліджень та отриманих результатів.

У своєму дисертаційному дослідженні Полив'яна О.А. використала комплекс морфологічних та морфометричних методів для визначення кількісних параметрів структурних компонентів ГМЦР печінки та співвідношення одноядерцевих, двоядерцевих та двоядерних гепатоцитів з підрахунком площі та об'єму ядер та цитоплазми клітин.

Було встановлено, що блокування синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у поєднанні з кверцетином викликає помітні морфометричні зміни в печінці щурів. Що в свою чергу призвело до зміни в розмірах ядер і цитоплазми гепатоцитів. Тривале введення триптореліну призводить до активації апоптозу в печінці, про що свідчить підвищена експресія каспази-3 на ранніх стадіях експерименту. Результати досліджень продемонстрували, яким чином коригуючий вплив водорозчинної форми кверцетину зумовлює зменшення структурних змін у печінці при патологічному впливі дисгормонального стану центрального походження "гіпоталамус – гіпофіз – сім'яники – тестостерон – печінка", що впливає на рівень плоідності клітин після дії різних стресорних чинників.

Структура, обсяг та характеристика розділів дисертації.

Дисертація Полив'яної О.А. написана українською мовою і відповідає стандартним вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за обсягом та змістом. Робота викладена на 181

сторінках друкованого тексту й складається з таких розділів: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Список використаних джерел включає 211 найменувань, розміщених на 29 сторінках. Робота проілюстрована 50 рисунками, 26 мікрофотографіями та 6 таблицями. Текст дисертації викладено якісно як за змістом, так і з редакційної точки зору. Назва роботи відповідає її меті та основному змісту. Стиль та термінологія викладу основних положень заслуговують на позитивну оцінку.

Анотація. На сторінках 2-12 рукопису дисертації розміщені анотації українською та англійською мовами, в яких стисло викладено основні положення, результати та висновки проведеного дослідження. Анотації містять стислий виклад змісту роботи, окреслюють об'єкт, предмет, мету, завдання, методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Анотації написані змістовно та інформативно, що дозволяє скласти загальне уявлення про виконану наукову роботу та її основні здобутки.

Вступ. У вступній частині дисертаційної роботи Полив'яна О.А. переконливо обґрунтувала актуальність обраної для дослідження тематики. Мета роботи та завдання для її досягнення сформульовані чітко та конкретно, визначено об'єкт і предмет дослідження. Автором аргументовано обрані методи наукового пошуку, які відповідають поставленим цілям і завданням. Здобувач належним чином представила наукову новизну отриманих результатів, їх практичну значущість та окреслила свій особистий внесок у виконане дослідження. У вступі міститься інформація про наукові публікації, де були апробовані результати роботи, а також детально описано структуру та обсяг дисертації. Кількість публікацій автора за темою дослідження у

вітчизняних та закордонних фахових наукових виданнях достатня, що свідчить про належний рівень оприлюднення результатів.

Розділ 1: *«Структурна організація печінки щурів у нормі, за умов відсутності синтезу тестостерону та при використанні кверцетину (огляд літератури)»* викладений на 19 сторінках 35-54 і складається з трьох підрозділів. У підрозділі 1.1 представлено детальний опис морфофункціональну характеристику гепатоцитів печінки в нормі та при різних патологічних станах. Підрозділ 1.2 присвячено вплив триптореліну на структурну організацію печінки. Підрозділ 1.3 містить інформацію про вплив використання флаваноїду кверцетину для корекції різних патологічних станів.

Розділі 2: *«Матеріали і методи досліджень»* Викладений на 8 сторінках 55-63, де детально описаний дизайн проведеного дослідження. Закономірно і логічно акцентована увага на методах дослідження, які використовувались у виконаній роботі: біохімічним, гістологічний, морфометричний, імуногістохімічний та статистичний.

Розділ 3: *«Структурна організація ГМЦР печінки та перебудова гепатоцитів щурів за умов моделювання блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном»*. Присвячений висвітленню результатів авторських досліджень. Він охоплює 22 сторінок 64-86 і зосереджується на морфологічних та структурних особливостях гепатоцитів печінки. Розділ якісно ілюстрований значною кількістю мікрофотографій, містить рисунки і завершується резюме та переліком праць здобувача, в яких опубліковано дані результати. Мікрофотографії високої роздільної здатності демонструють різноманітні гістологічні зрізи печінкової тканини. Фотографії супроводжуються детальними підписами та позначеннями ключових структурних елементів. Розділ завершується резюме, де узагальнено основні висновки та висвітлено значущість

отриманих результатів. Наведено також перелік опублікованих робіт автора з цієї тематики.

Розділ 4: *«Вплив водорозчинної форми кверцетину на метаболічні зміни в печінці щурів за умов тривалої блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном»* написаний на 15 сторінках 87-102. Автор детально розглядає вплив водорозчинної форми кверцетину на метаболічні зміни печінки. У цьому розділі представлено результати ретельного мікроскопічного вивчення гепатоцитів на гістологічних зрізах печінки. Розділ містить рисунки, діаграми та таблиці з даними. Мікрофотографії демонструють особливості гістологічної будови гепатоцитів, діаграми візуалізують результати морфометричного аналізу, наведені у вигляді схем. Таблиця містить зведені числові дані вимірювань, що значно полегшує порівняння цифрових даних. Розділ завершується резюме, де узагальнено основні висновки та висвітлено значущість отриманих результатів. Наведено також перелік опублікованих робіт автора з цієї тематики як свідчення апробації дослідження в наукових колах.

Розділ 5: *«Вплив блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном з додаванням кверцетину на зміни в активності каспази-3 в танині печінки щурів»* написаний на 8 сторінок - 103-111. Автор ретельно описує особливості в тканинах печінки при впливі синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном з додаванням водорозчинного кверцетину в активності каспази-3. Розділ 5 ілюстровано рисунками, таблицями та діаграмами. Рисунки містять зображення гістологічних зрізів з імуногістохімічного дослідження. Таблиця узагальнює числові дані морфометричного аналізу, а діаграми візуалізують результати вимірювань. Завершується розділ аргументованим резюме основних висновків. Наведено також перелік публікацій автора з даної тематики, що свідчить про апробацію результатів у науковій спільноті.

Розділ 6 «*Біохімічні показники про- та антиоксидантного балансу в печінці щурів за умов тривалої блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном та її корекції кверцетином*» написаний на 13 сторінках - 112-125. Цей розділ має 2 підрозділи. Автор докладно розглядає особливості біохімічних показників печінки при тривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону. Автор ретельно порівнює виявлені біохімічні показники про- та антиоксидантного балансу в печінці щурів. Розділ 6 добре ілюстрований - він містить інформативні рисунки, таблиці з узагальненими числовими даними та діаграми. Наприкінці міститься резюме, де узагальнено основні висновки проведеного дослідження та підкреслено їхню наукову новизну і значущість. Також наведено перелік публікацій автора з даної тематики.

Розділ 7 «*Аналіз і узагальнення результатів досліджень*» займає 22 сторінки (126-148) рукопису. У ньому автор ретельно обговорює отримані в ході роботи результати, проводить їх глибокий аналіз, акцентує увагу на новизні та практичній значущості власних даних. Цей розділ повною мірою відображає та обґрунтовує положення, сформульовані у шістьох попередніх розділах, присвячених власним дослідженням в рамках дисертаційної роботи. Розділ починається з узагальнення основних результатів, отриманих під час виконання дисертаційного дослідження. Автор системно викладає ключові знахідки, зроблені під час морфологічного вивчення особливостей будови структурних компонентів в ГМЦР печінки та гепатоцитах за умов моделювання блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном з додаванням кверцетину. Результати зіставляються з наявними літературними даними, обговорюються можливі функціональні наслідки виявлених морфологічних особливостей. Висновки повною мірою відповідають поставленим на початку роботи завданням та узагальнюють інформацію, отриману в ході дослідження.

Список використаних літературних джерел містить достатню кількість як вітчизняних, так і зарубіжних наукових праць, дотичних до тематики дисертації. Оформлення списку відповідає існуючим вимогам.

Зауваження до дисертаційної роботи. При аналізі дисертаційної роботи "Морфофункціональна характеристика гепатоцитів щурів при центральній депривації тестостерону" виникли такі запитання:

1. Чому об'єктом дослідження були обрані самці щурів, адже препарат «Трипторелін» впливає, на гіперпластичні процеси і у самок?
2. Чому, на Вашу думку, в вашому дослідженні ви отримали показники зниження розповсюдженості CASP-3 в печінці щурів за умов трипторолін індукованого дефіциту тестостерону з додаванням кверцетину.

Загальний висновок:

Вважаю, що дисертаційна робота «Морфофункціональна харатктеристика гепатоцитів щурів при центральній депривації тестостерону» подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Здобувач вдало досягнула мети дослідження, виконала всі задачі дослідження та зробила відповідні висновки. Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Полив'яної Олександри Анатоліївни «Морфофункціональна характеристика гепатоцитів щурів при центральній депривації тестостерону», за актуальністю обраної теми,

методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019р.) заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Медицина», за спеціальністю 222- «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри медичної біології,
фармакогнозії, ботаніки та гістології

Дніпровського державного медичного університету,
доктор біологічних наук, професор



Віра ШАТОРНА

