

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи

Полтавського державного медичного
університету



професор

Ігор КАЙДАШЕВ

13 лютого 2025 р.

ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

за результатами фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи аспірантки очної (вечірньої) форми навчання кафедри гістології, цитології та ембріології Ворошилової Тетяни Анатоліївни за темою

«Морфофункціональна характеристика структурних компонентів інтерстицію міокарда при центральному блокуванні синтезу

гонадотропіна та введенні кверцитину у щурів»,

поданої на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 – Медицина

(протокол № __1__ від 16 січня 2025 року).

Голова засідання - д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: д.мед.н. професор, ректор Полтавського державного медичного університету, професор закладу вищої освіти кафедри сімейної медицини і терапії Ждан В.М., д.мед.н., професор, проректор закладу вищої освіти з наукової роботи, професор закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Кайдашев І.П.; співробітники кафедри гістології, цитології та ембріології: к.мед.н. доцент, завідувач кафедри Стецук Є.В., д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Шепітько В.І., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Вільхова О.В., к.б.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Борута Н.В., доктор філософії, старший викладач закладу вищої освіти Волошина О.В.; співробітники кафедри патофізіології: д.мед.н., професор, завідувач кафедри Костенко В.О., доктор філософії, доцент, доцент закладу вищої освіти Акімов О.Є., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Соловйова Н.В.; співробітники кафедри анатомії: д.мед.н., професор, завідувач кафедри Гринь В.Г., д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Костиленко Ю.П., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Тихонова О.О., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Тарасенко Я.А.; співробітники кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією: д.біол.н., професор, завідувач кафедри Білаш С.М., к.мед.н., доцент, доцент закладу

вищої освіти Пирог-Заказнікова А.В.; співробітники кафедри біологічної та біоорганічної хімії: д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Нетюхайло Л.Г., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Микитенко А.О.; співробітники кафедри фізіології: д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Запорожець Т.М., к.б.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Соколенко В.М; д.мед.н., професор, завідувачка кафедри біології, Єрошенко Г.А.; д.мед.н., професор, завідувачка кафедри акушерства і гінекології №1 Громова А.М.; співробітники кафедри патологічної анатомії та судової медицини: к.мед.н., доцент, завідувач кафедри Прилуцький О.К., д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Старченко І.І., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Ройко Н.В., к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Филенко Б.М.; головний лікар комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського» Полтавської обласної ради, доктор філософії Оксак Г.А.; д.мед.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1, Маслова Г.С.; д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Казаков Ю.М.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспірантки кафедри гістології, цитології та ембріології Ворошилової Тетяни Анатоліївни за темою «Морфофункціональна характеристика структурних компонентів інтерстицію міокарда при центральному блокуванні синтезу гонадотропіна та введенні кверцитину у щурів» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» (протокол № 3 від 19 жовтня 2021р.).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету Шепітько Володимир Іванович.

Рецензенти: Старченко Іван Іванович - доктор медичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 2 публікації у виданнях, проіндексованих у базі 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 філософії більш ніж за три роки до дати створення разової спеціалізованої вченої ради.

Костенко Віталій Олександрович - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років,

за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 2 публікації у виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув ступінь доктора філософії більш ніж за три роки до дати створення разової спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспірантки кафедри гістології, цитології та ембріології Ворошилової Тетяни Анатоліївни:

Вельмишановний голову!

Вельмишановні учасники фахового семінару!

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я на серцево-судинні захворювання у світі припадає близько 70%.

Простір між кардіоміоцитами міокарда шлуночків виповнений складноструктурованим середовищем взаємозалежних елементів, яке інтегрує елементи скорочувального міокарда, живить його та координує роботу м'язових волокон.

Гемомікроциркуляторное русло (ГМЦР), якраз і являється тим компонентом, що забезпечує живлення. Воно включає мережу артеріол, капілярів і венул. Судини ГМЦР в інтерстиції міокарда шлуночків (ІМШ), проникають у глиб сполучної тканини міокарда і забезпечують кровопостачання кожної клітини цієї ділянки серцевого м'яза.

Дослідження ГМЦР в ІМШ мають величезну актуальність у сучасній медицині оскільки розуміння патологічних процесів, таких як ішемія, гіпоксія та ремоделювання міокарда, дозволяють розробляти ефективніші методи діагностики та лікування серцево-судинних захворювань.

Препарати на основі триптореліна призводять до порушення синтезу лютеїнізуючого гормону та пригнічення вироблення тестостерону. Цей факт має особливе значення при проведенні лікування онкологічної патології, зокрема такої, як рак простати. В свою чергу, тестостерон відіграє важливу роль у функціонуванні серцево-судинної системи. Недостатність тестостерону супроводжується розвитком оксидативного стресу, що призводило до ушкодження міофібрил, мітохондрій та апоптозу, що є особливо небезпечним для високодиференційованих та спеціалізованих клітин міокарду.

Тестостерон має здатність стимулювати зміну поляризації макрофагів тканини в сторону переважання поляризації за М2-фенотипом (протизапальний фенотип), тому за умов дефіциту тестостерону спостерігається переважання поляризації макрофагів за М1-фенотипом (прозапальний фенотип). Макрофаги тканини поляризовані за М1-фенотипом є потужним джерелом активних форм кисню та інших вільних радикалів, що може пояснити зростання базової продукції супероксидного аніон-радикалу, яке спостерігалось при введенні триптореліну. Високі концентрації лютеїнізуючого гормону мають здатність інгібувати синтез оксиду азоту від NO-синтаз, тому зниження його концентрації під впливом триптореліну має підвищувати його продукцію.

Кверцетин має потужні антиоксидантні властивості та знижує продукцію активних форм кисню. Окрім прямого впливу на продукцію та утилізацію вільних радикалів кверцетин має потужний регуляторний вплив на редокс-чутливі транскрипційні фактори, та регулювати поляризацію макрофагів тканин, спрямовуючи її у бік переважання M2-фенотипу.

Кверцетин, не впливаючи на фармакологічні властивості триптореліну, при їх поєднаному застосуванні ефективно нейтралізує трипторелін-індукований оксидативний стрес у серці щурів.

Враховуючи все вище сказане, актуальним є комплексний підхід до вивчення наслідків тривалого дефіциту тестостерону, викликаного центральною депривацією синтезу лютеїнізуючого гормону, що призводили до змін ГМЦР в ІМШ. Проявлення наслідків оксидативного стресу та активації дії макрофагів (M1 і M2), активації ферменту каспаза-3 потребують детального дослідження.

Робота являється фрагментом наукової тематики кафедри «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», № державної реєстрації 0119U102925.

Мета і завдання дослідження.

Мета роботи Метою даного дослідження є встановлення змін структурних компонентів ІМШ при трипторелін-індукованій центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та корекції цього стану введенням кверцетину.

Нами було поставлено 5 задач для реалізації мети дослідження.

Задачі дослідження: 1. Встановити закономірності реакції ланок ГМЦР ІМШ при трипторелін-індукованій центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та введенні кверцетину.

2. Дослідити розвиток оксидативного ушкодження тканин серця за умов введення триптореліну та триптореліну і кверцетину.

3. Показати динаміку впливу триптореліну та триптореліну і кверцетину на ферменти циклу оксиду азоту в інтерстиції міокарда шлуночків.

4. Вивчити зміни в поляризації M1/M2-макрофагів серця при довготривалому блокуванні рилізінг-гормону триптореліном у щурів та при введенні кверцетину.

5. З'ясувати вплив пригнічення тестостерону на активність каспази-3 в тканинах ІМШ при довготривалому блокуванні рилізінг-гормону у щурів самців на тлі введення кверцетину.

У роботі використані наступні методи досліджень: експериментальний метод – дослідження проводилися у штучно створених умовах; загальногістологічні методи – для встановлення закономірностей просторової організації інтерстицію міокарда шлуночків, а саме ГМЦР та сполучно-тканинного і клітинного компонентів; біохімічні методи – для визначення впливу водорозчинної форми кверцетину на метаболічні зміни в серці щурів

за умов тривалої блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном; імуногістохімічні – показати зміни в поляризації M1/M2-макрофагів ІМШ при довготривалому блокуванні рилізінг-гормону у щурів на тлі введення кверцетину; статистичне опрацювання результатів дослідження за допомогою пакета прикладних програм.

Як відомо, в міокарді шлуночків знаходяться основні клітинні компоненти, такі як, кардіоміоцити та судино-нервові утворення, що представлені судинами ГМЦР (артеріоли, капіляри, венули) та нервовими елементами.

ПВСТ ІМШ представлена сполучно-тканинними компонентами (колагенові та еластичні волокна) та клітинними елементами – фібробластами, що являють основну популяцію клітин ІМШ, міофібробластами, яких значно менше, а також тканинними базофілами, макрофагами (M1 і M2), ліпоцитами та лімфоцитами, поодинокими в полі зору.

Кардіоміоцити – клітини майже прямокутної форми. У центральній частині міоцита розміщується 1-2 ядра овальної або видовженої форми. Міофібрили займають периферичну частину цитоплазми.

Таким чином, інтерстицій міокарда шлуночків складається з трьох шарів: ендомізія, перимізія та епімізія. Сполучно-тканинний компонент представлений колагеновими і еластичними волокнами, які формують футляр для кардіоміоцита, що забезпечує скоротливу функцію останнього.

У свою чергу клітинний компонент представлений резидентними (фібробластами, міофібробластами, ліпоцитами) та мігруючими (макрофагами, тканинними базофілами) клітинами.

2. Вплив триптореліну та триптореліну і кверцетину на ГМЦР міокарда шлуночків

Введення триптореліну призводить до структурно функціональних змін компонентів ГМЦР міокарда шлуночків серця.

У нашій роботі ми спостерігали тенденцію до збільшення діаметру кровоносних судин, а саме артеріол і венул, починаючи з 3 місяця дослідження. На 6 місяць спостереження виявлялись максимальні достовірні значення, з різною тенденцією до збільшення діаметру самих судин. При збільшеному надходженні крові до серцевого м'яза та з пропорційним відтоком в групі з додаванням кверцетину. В той же час в 1 групі (без кверцетину) виявлявся незначний стаз крові, що на нашу думку свідчить про компенсаторну дію препарату кверцетину на судинну стінку.

Таким чином, реакція ГМЦР ІМШ на введення триптореліну характеризується змінами морфометричного параметра - діаметра артеріальних та венозних ланок з поступовим збільшення кровонаповнення, максимум якого визначається на 6 місяць експерименту в обох експериментальних групах, але без порушення відтоку в групі з додаванням кверцетину.

Отримані нами результати є теоретичним обґрунтуванням розробки методів корекції порушень ГМЦР міокарда при патологічному впливі на

організм дисгормонального стану центрального генезу: «гіпоталамус-гіпофіз-сім'яник-серце».

3. Вплив триптореліну та триптореліну і кверцетину на розвиток оксидативного стресу в ІМШ (продукція САР)

Введення триптореліну для блокади синтезу лютеїнізуючого гормону призводить до надмірного утворення активних форм кисню з 3 місяця експерименту.

Водорозчинна форма кверцетину є ефективним засобом для корекції трипторелін-індукованої надмірної продукції активних форм кисню та оксидативного ураження тканин серця на всіх термінах експерименту.

Таким чином, використання кверцетину в якості засобу патогенетичної терапії надмірної продукції вільних радикалів в серці щурів, за умов блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном, є ефективним.

Блокада синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном призводить до порушення ефективності антиоксидантного захисту в серці щурів, внаслідок впливу на активність супероксиддисмутази та каталази. З 3 місяця експерименту спостерігається тенденція до зниження активності цих ферментів.

Застосування водорозчинної форми кверцетину за умов блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном відновлює активності супероксиддисмутази та каталази.

Тривале введення триптореліну призводить до посилення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів в серці щурів, а застосування водорозчинної форми кверцетину, за умов тривалого введення триптореліну, запобігає надмірному руйнуванню мембран кардіоміоцитів.

Отже, введення триптореліну для блокади синтезу лютеїнізуючого гормону призводить до розвитку оксидативного стресу в серці щурів, внаслідок порушення антиоксидантного захисту та надмірного утворення активних форм кисню на всіх термінах експерименту.

Водорозчинна форма кверцетину (корвітин) є ефективним засобом для корекції трипторелін-індукованої надмірної продукції активних форм кисню та оксидативного ураження тканин серця на всіх термінах експерименту.

На 1 та 3 місяці експерименту введення триптореліну призводить до зниження утворення оксиду азоту від індукбельної ізоформи NO-синтази, проте з 6 місяця спостерігається зростання активності цього ферменту, що загрожує розвитком нітрозативного ушкодження кардіоміоцитів.

З 3 місяця експерименту трипторелін знижує активність аргіназного шляху метаболізму L-аргініну, що створює дефіцит поліамінів (необхідні для регенерації паренхіми) в серці щурів.

Введення водорозчинної форми кверцетину за умов застосування триптореліну для блокади синтезу лютеїнізуючого гормону нормалізує діяльність ферментів циклу оксиду азоту в серці щурів.

4. Вплив довготривалого блокування рилізінг-гормону на зміни в поляризації макрофагів, активності каспази-3 в ІМШ на тлі введення кверцетину у щурів

Введення триптореліну викликає кількісні та якісні зміни в популяції макрофагів інтерстиційного простору серця. Додавання кверцетину порушує ландшафт антигенпрезентуючих клітин, який характеризується змінами субпопуляцій макрофагів M1 і M2. Їх кількісне співвідношення має значення не тільки для розуміння функціонування цих клітин, а й для розробки ефективних методів лікування на основі моделювання їх поляризаційного статусу.

Рецензенти дали позитивні рецензії.

Було задано 20 запитань, на які здобувачкою дані вичерпні відповіді.

В дискусії взяли участь: д.мед.н. професор, ректор Полтавського державного медичного університету, професор закладу вищої освіти кафедри сімейної медицини і терапії Ждан В.М.; д.мед.н., професор, завідувачка кафедри акушерства і гінекології №1 Громова А.М.; д.біол.н., професор, завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Білаш С.М., к.мед.н. доцент, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Стецук Є.В., д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Казаков Ю.М., д.мед.н., професор, професорка кафедри біологічної та біоорганічної хімії, Нетюхайло Л.Г.; д.мед.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1, Маслова Г.С.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми.

Дослідження ГМЦР в ІМШ мають величезну актуальність у сучасній медицині з кількох причин. По-перше це розуміння патологічних процесів, таких як ішемія, гіпоксія та ремоделювання міокарда, що дозволяють розробляти ефективніші методи діагностики та лікування серцево-судинних захворювань. По-друге, це оцінка ефективності лікування (медикаментозної терапії), а також методи реабілітації після серцевих операцій або інфаркту міокарда. По-третє, розвиток нових технологій – методики візуалізації мікросудин, що сприяє покращенню діагностики та хірургічних втручань. І насамкінець останнє, це – прогнозування ускладнень. Дослідження ГМЦР дозволяють виявляти фактори ризику розвитку ускладнень при серцево-судинних захворюваннях та вживати заходів щодо їх профілактики.

Таким чином, дослідження ГМЦР у сполучній тканині міокарда шлуночків відіграють ключову роль, допомагаючи підвищити ефективність лікування серцево-судинних захворювань та покращити прогнози для пацієнтів.

Препарати на основі триптореліна призводять до порушення синтезу лютеїнізуючого гормону та пригнічення вироблення тестостерона. Цей факт має особливе значення при проведенні лікування онкологічної патології, зокрема такої, як рак простати. В свою чергу тестостерон відіграє важливу роль у функціонуванні серцево-судинної системи, а його дефіцит призводить до підвищення ризику серцево-судинної смертності. Замісна терапія тестостероном може бути використана як ефективний засіб для корекції цих

змін у серці, хоча вона працює частково і не у всіх клінічних випадках.

Тестостерон має здатність стимулювати зміну поляризації макрофагів тканини в сторону переважання поляризації за M2-фенотипом (протизапальний фенотип), тому за умов дефіциту тестостерону спостерігається переважання поляризації макрофагів за M1-фенотипом (прозапальний фенотип). Макрофаги тканини поляризовані за M1-фенотипом є потужним джерелом активних форм кисню та інших вільних радикалів, що може пояснити зростання базової продукції супероксидного аніон-радикалу, яке спостерігалось при введенні триптореліну в нашому дослідженні. Високі концентрації лютеїнізуючого гормону мають здатність інгібувати синтез оксиду азоту від NO-синтаз, тому зниження його концентрації під впливом триптореліну має підвищувати його продукцію.

Кверцетин має потужні антиоксидантні властивості. Антиоксидантна дія кверцетину може полягати у прямому «поглинанні» вільних радикалів фенольними кільцями кверцетину. Окрім прямої нейтралізації вільних радикалів шляхом їх поглинання кверцетин також знижує продукцію активних форм кисню.

Окрім прямого впливу на продукцію та утилізацію вільних радикалів кверцетин має потужний регуляторний вплив на редокс-чутливі транскрипційні фактори.

Кверцетин здатен знижувати активність індукцибельної ізоформи NO-синтази. Гальмівний ефект кверцетину на активність індукцибельної ізоформи NO-синтази також може бути пов'язаний із його здатністю регулювати поляризацію макрофагів тканин, спрямовуючи її у бік переважання M2-фенотипу.

Каспаза-3 є одним із членів сімейства каспаз (цистеїн-аспарагінових протеаз), які є протеолітичними ферментами, відомими своєю ключовою роллю в апоптозі та контролі запалення. У всіх ферментах або білках, які, як відомо, беруть участь у виконанні та активації апоптозу, каспаза-3, здається, є вирішальною для цього процесу. Каспаза-3 є постійно активованим протеолітичним ферментом.

Враховуючи все сказане вище, актуальним являється комплексний підхід до вивчення наслідків тривалого дефіциту тестостерону, викликаного центральною депривацією синтезу лютеїнізуючого гормону, що можуть призвести до змін ГМЦР в ІМШ, проявлення наслідків оксидативного стресу та активації дії макрофагів (M1 і M2), активації ферменту Каспаза-3, що потребують детального вивчення.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради, міжнародного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 3 від 20.10.2021р.) та на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Полтавського державного медичного університету (протокол № 3 від 19 жовтня 2021р.).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертація виконана на кафедрі гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного

університету в рамках планової науково-дослідної теми: «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», № державної реєстрації 0119U102925.

Дисертантка є співвиконавицею теми.

4. Особистий внесок здобувачки у дисертації.

Здобувачкою спільно з науковим керівником була розроблена програма дослідження, визначені його мета та завдання, а також обрані методичні підходи до проведення роботи. Дисертантка оволоділа всіма необхідними методами дослідження, особисто здійснила опрацювання літературних джерел з досліджуваної теми та виконала експериментальну роботу. Вона самостійно провела математико-статистичний аналіз отриманих результатів. Крім того, здобувачка особисто або у співавторстві підготувала наукові публікації, у яких висвітлені основні положення дисертації, а також самостійно сформулювала ключові положення та висновки роботи.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.

Дисертаційна робота виконана з використанням експериментальних, гістологічних, біохімічних, імуногістохімічних, морфологічних і математико-статистичних методів. В експерименті була використана достатня для отримання вірогідних результатів кількість лабораторних тварин – 60 білих щурів-самців. Представлені авторкою положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження та експериментальні моделі є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 105 від 26 грудня 2024 р., у складі: голова комісії Проніна О.М., доктор медичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією; члени комісії: Бору́та Н.В., кандидат біологічних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри гістології, цитології та ембріології; Ройко Н.В, кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри патологічної анатомії та судової медицини; Скрипник В.П., головний метролог університету, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Ворошилової Т.А. і встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені належним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено. Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених здобувачкою досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біоетики. При роботі з тваринами здобувачка дотримувалася вимог «Європейської конвенції щодо захисту

хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006 р.), Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 233 від 21.12.2024 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. Вперше показано, що введення триптореліну призводило до виникнення колагенозу, розширення прошарків ПВСТ (ендомізію та перимізію), фіброзу, активації макрофагів та тканинних базофілів по типу асептичного запалення в ІМШ з явними проявами морфологічних ознак на 3-12 місяці дослідження та корекції цього стану введенням кверцетину.

Вперше встановлено, що реакція ГМЦР ІМШ на введення триптореліну характеризується змінами морфометричного параметра - діаметра артеріальних та венозних ланок з поступовим збільшенням кровонаповнення, яке максимально достовірно проявляється на 6 місяць експерименту в обох експериментальних групах, але без порушення відтоку в групі з додаванням кверцетину.

Вперше отримані результати, що є теоретичним обґрунтуванням розробки методів корекції порушень ГМЦР ІМШ при патологічному впливі на організм дисгормонального стану центрального генезу: «гіпоталамус-гіпофіз-сім'яник-серце».

Вперше показано, що введення триптореліну для блокади синтезу лютеїнізуючого гормону призводить до розвитку оксидативного стресу в серці щурів, внаслідок порушення антиоксидантного захисту та надмірного утворення активних форм кисню на всіх термінах експерименту, а також корекція цього стану введенням кверцетину.

Вперше доведено, що введення триптореліну викликає кількісні та якісні зміни в популяції макрофагів інтерстиційного простору серця. Додавання кверцетину порушує ландшафт антигенпрезентуючих клітин, що характеризується змінами субпопуляцій макрофагів M1 і M2. Їх кількісне співвідношення свідчить не тільки про функціонування цих клітин, а й може бути корисним для розробки ефективних методів лікування на основі моделювання їх поляризаційного статусу.

9. Теоретичне значення результатів дослідження.

Доказано, що водорозчинна форма кверцетину (корвітин) є ефективним засобом для корекції трипторелін-індукованої надмірної продукції активних форм кисню та оксидативного ураження тканин серця на всіх термінах експерименту.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертація викладена на 195 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 249 найменувань, розміщених на 36 сторінках. Робота проілюстрована 41 рисунками, 54 мікрофотографіями та 5 таблицями.

Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40.

11. Практичне значення роботи.

Перші терміни блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном (1 та 3 місяці) супроводжуються зниженням продукції оксиду азоту в серці щурів, що загрожує розвитком ішемічних ушкоджень міокарду. З 6 місяця блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном спостерігається надмірна продукція оксиду азоту в серці щурів за рахунок збільшення активності індукцибельної ізоформи NO-синтази.

Корвітин ефективно зменшує надмірну продукцію оксиду азоту в серці щурів, яка спостерігається з 6 місяця експерименту та не викликає гіпоксичних ушкоджень міокарду, про що свідчить зниження вмісту малонового діальдегіду на всіх термінах експерименту порівняно із показниками групи введення триптореліну.

ІМШ, при введенні кверцетину, як коректора виникнення асептичного запалення і як наслідок – фіброз в ПВСТ, характеризується активацією субпопуляцій M1 і M2, що дає можливість розробки ефективних методів лікування на основі моделювання поляризаційного їх статусу.

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

12. Повнота опублікування результатів дисертації. За темою дисертації опубліковано 8 робіт, з них 4 статей у фахових виданнях України, 3 з яких входять у міжнародні наукометричні бази Scopus/WoS, та 4 публікацій у збірниках тез вітчизняних та міжнародних конференцій.

Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п.п. 8 і 9 Постанови КМ від 12 січня 2022 р. № 44.

13. Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені: на конференціях:

1. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (III Жутаєвські читання), м. Полтава, 20–21 квітня 2023 р. – Полтава, 2023.

2. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання), м. Полтава, 18-19 квітня 2024 р. – Полтава, 2024.

3. Матеріали Всеукраїнської наукової конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфології», присвяч. 100-річчю від д. н. проф. Лева Михайловича Личковського, м. Львів, 17 травня 2024 р. – Львів, 2024.

4. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря». м. Одеса, 4 жовтня 2024 р. – Одеса, 2024

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Voroshilova TA, Shepitko VI, Stetsuk YeV, Akimov OYe, Puzyryov GS. Changes in nitric oxide production and development of oxidative stress in rats heart during prolonged triptorelin-induced central deprivation of luteinizing hormone synthesis. *World of Medicine and Biology*. 2022; 79(1): 179-183. Doi: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-179-183. (**Web of Science**) *(Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).*

2. Voroshilova, T. A., Shepitko, V. I., Stetsuk, Y. V., Vilkhova, O. V., & Puzyryov, G. S. (2024). Characteristics of the hemomicrocirculatory channel of the ventricular myocardium in triptorelin-induced central deprivation of the synthesis of luteinizing hormone and correction of this condition by the introduction of quercetin. *Reports of Morphology*, 30(3), 91-98. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30\(3\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2024-30(3)-09) (**Scopus**) *(Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).*

3. Ворошилова Т, Шепітько В, Стецук Є. Активність каспази-3 в тканинах інтерстицію міокарда шлуночків при довготривалому блокуванні рилізінг-гормону у щурів самців на тлі введення кверцетину. *Act. Probl. of the Modern Med.* [інтернет]. 26, Грудень 2024;24(4):194-00. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.194> *(Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).*

4. Voroshylova T, Shepitko V, Stetsuk Y, Boruta N, Vilkhova O, Rud M, Puzyryov G, Sych O, Miahkokhlib A. The impact of prolonged blockade of the releasing hormone on alterations in cardiac macrophage polarisation subsequent to quercetin administration in rats. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2025 Jan. 4 ;20(8):633-8. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1471> (**Scopus**) *(Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).*

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Ворошилова Т. А. Характеристика тканинних макрофагів інтерстиційного простору серця при стрес індукованому порушенні синтезу лютеїнізуючого гормону введенням триптореліну у щурів / Т. А. Ворошилова, В. І. Шепітько // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (III Жутаєвські читання), м. Полтава, 20–21 квітня 2023 р. – Полтава, 2023. – С. 16–18. *(Дисертантці належать результати висновків щодо ролі макрофагів у сполучній тканині при введенні триптореліну).*

6. Ворошилова Т. А. Характеристика гемомікроциркуляторного русла міокарду шлуночків серця при введенні триптореліну / Т. А. Ворошилова, В. І. Шепітько, Є. В. Стецук // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання), м. Полтава, 18-19 квітня 2024 р. – Полтава, 2024. – С. 10–11. *(Здобувачці належать результати щодо ролі гемомікроциркуляторного русла в інтерстиції міокарда шлуночків при введенні триптореліну та кверцетину як засобу патогенетичної терапії).*

7. Ворошилова Т. Реакція мастоцитів сполучної тканини міокарда шлуночків при введенні триптореліну / Т. Ворошилова, В. Шепітько, Є. Стецук // Матеріали Всеукраїнської наукової конференції з міжнародною участю «Актуальні питання морфології», присвяч. 100-річчю від д. н. проф. Лева Михайловича Личковського, м. Львів, 17 травня 2024 р. – Львів, 2024. – С. 150–151. *(Здобувачці належать результати щодо ролі тканинних базофілів в інтерстиції міокарда шлуночків при введенні триптореліну та кверцетину).*

8. Ворошилова Т. Шепітько В, Стецук Є. Вплив тривалого застосування триптореліну на цикл оксиду азоту та ARG, як маркерів макрофагів M1 та M2 в інтерстиції міокарда шлуночків. Всеукраїнська наукова конференція «Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря»; 4 жовт. 2024; Одеса. Одеса. Одеський національний медичний університет; 2024. с. 39-40. *(Здобувачці належать результати щодо ролі циклу оксиду азоту та ARG, як маркерів макрофагів M1 та M2 в інтерстиції міокарда шлуночків при введенні триптореліну та кверцетину).*

15. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Аспірантка Ворошилова Тетяна Анатоліївна, 1982 року народження, освіта вища, у 2005 році закінчила Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”, за спеціальністю “Лікувальна справа” та здобула кваліфікацію лікаря-спеціаліста. З 2005 р. по 2008 р., навчалася в інтернатурі за спеціальністю “Внутрішні хвороби” на кафедрі внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів.

Після атестування, з 2014 р. по 2019 р., працювала у відділенні Інтервенційної радіології за спеціальністю лікар-кардіолог Комунального Підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». З 2019 р. по 2022 р. -

завідувачка кардіологічного відділення Комунального Підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». З 2022 р. очолює посаду заступника головного лікаря з терапевтичної допомоги комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського» Полтавської обласної ради.

З 01.09.2021 р. по теперішній час навчається в аспірантурі очної (вечірньої) форми на кафедрі гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету. Ворошилова Тетяна Анатоліївна регулярно звітувала на засіданнях кафедри про хід виконання індивідуального плану наукової роботи, дотримуючись змісту запланованого дослідження, його об'єму та термінів виконання.

Наукові дослідження здобувачка виконувала відповідно до індивідуального плану наукової роботи із зазначенням змісту проведених досліджень, їх обсягу та дотриманням термінів виконання.

Під час виконання дисертаційної роботи здобувачка зарекомендувала себе наполегливим та відповідальним молодим науковцем. Спільно з науковим керівником аспірант визначила основні напрямки наукового дослідження, сформулювала мету і завдання, набрала та проаналізувала експериментальний матеріал. Аспірантка самостійно створила базу даних, системний аналіз та наукову інтерпретацію результатів дисертаційної роботи, оприлюднила отримані наукові результати у фахових виданнях та на конференціях різних рівнів.

За період навчання порушень виконання індивідуального плану наукової роботи не було. Роботу над дисертаційним науковим дослідженням завершено вчасно, а індивідуальний план виконано повністю. Здобувачка проявила себе як перспективний та здібний науковець.

За період навчання у аспірантурі здобувачка набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 222 – Медицина, підготувала дисертацію у вигляді спеціально підготовленої кваліфікаційної наукової праці на правах рукопису, виконану нею особисто, що містить наукові положення, нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати проведених здобувачкою досліджень, що мають істотне значення для медицини та підтверджуються документами (первинною документацією), які засвідчують проведення цих досліджень та особистий внесок здобувачки в науку та характеризуються єдністю змісту.

16. Оцінка дотримання здобувачкою принципів академічної доброчесності. Здобувачка успішно виконала індивідуальний план наукової роботи, дотримуючись принципів академічної доброчесності на всіх етапах підготовки дисертації. Первинна експертиза дисертаційної роботи на наявність плагіату, проведена за допомогою відповідного програмного забезпечення згідно із Положенням «Про порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій,

навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», підтверджує оригінальність тексту, свідчить про відсутність академічного плагіату, фальсифікацій та інших порушень академічної доброчесності. Використання в дисертації та наукових публікаціях здобувачки, в яких висвітлені основні наукові результати, наукових текстів, ідей, розробок, наукових результатів і матеріалів інших авторів супроводжується обов'язковим посиланням на автора та/або на джерело опублікування. Всі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі Ворошилової Тетяни Анатоліївни, є оригінальними та належать здобувачці.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів, учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота аспірантки кафедри гістології, цитології та ембріології Ворошилової Тетяни Анатоліївни за темою «Морфофункціональна характеристика структурних компонентів інтерстицію міокарда при центральному блокуванні синтезу гонадотропіна та введенні кверцетину у щурів» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у з'ясуванні та встановленні особливостей реакції структурних компонентів інтерстицію міокарда шлуночків при трипторелін-індукованій центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та корекції цього стану введенням кверцетину. Робота 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 та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 - Медицина.

Висновок прийнято одногolosно.

Голова фахового семінару,
д.мед.наук, професор

Секретар фахового семінару,
к.б.н., доцент

Галина ЄРОШЕНКО

Валентина СОКОЛЕНКО