

## **РЕЦЕНЗІЯ**

*офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора Запорожець Тетяни Миколаївни, на дисертаційну роботу здобувачки кафедри гістології, цитології та ембріології Рудь Марії Володимирівни на тему:*  
**«Морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин печінки в нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у щурів», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина**

### **1. Актуальність теми дисертації.**

Одна з провідних позицій серед гуморальних регуляторів фізіологічних процесів у чоловічому організмі належить тестостерону. Андрогенному дефіциту, що виникає з віком, притаманні поліорганні прояви, у тому числі в екстрагонадних органах, серед яких суттєве місце посідає печінка.

Печінку розглядають, у тому числі, і як орган імунної системи, який поєднує клітинний та гуморальний імунітет, а також формує імунологічну толерантність. Активність імунокомпетентних клітин органа, насамперед резидентних макрофагів — клітин Купфера є базовим компонентом у цих процесах. Їхній внесок у підтримання гомеостазу визначається напрямком поляризації та особливостями імунофенотипових характеристик.

За даними досліджень на тлі дефіциту тестостерону формується оксидативно-нітрозативний дисбаланс. Серед перспективних напрямків патогенетичної терапії подібних станів - використання препаратів корекції. Особливу цікавість викликає флавоноїд кверцетин, відомий своїми ефектами щодо нейтралізації вільнорадикальних процесів, мембраностабілізації та імуномодуляції. Водночас його вплив на синтез оксиду азоту, а також на морфологічні й функціональні характеристики імунокомпетентних клітин печінки в умовах центральної депривації синтезу тестостерону досі висвітлені

фрагментарно. Саме це визначає актуальність і обґрунтовує доцільність проведення даної наукової роботи.

**2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету «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. Авторка є співвиконавцем даної роботи.

### **3. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Уперше, за допомогою комплексного гістологічного, морфометричного та імуногістохімічного дослідження встановлені морфофункціональні зміни імунокомпетентних клітин печінки за умов довготривалого впливу триптореліну. В роботі вперше описано позитивний вплив кверцетину, який був введений в якості препарату корекції, на імунокомпетентні клітини печінки.

Встановлено, що блокування синтезу лютеїнізуючого гормону спричиняє ранню активацію макрофагів печінки (CD68+), з вираженим піком на 90-ту добу, що відображає початкову фазу пошкодження органа та розвиток системної прозапальної відповіді.

Описано двофазний характер імунної відповіді макрофагів: із ранньою прозапальною активністю (CD68+) та наступним розгортанням регуляторно-регенераторної фази (CD163+) з максимумом на 180-ту добу, що свідчить про динамічне перепрограмування фенотипу макрофагів у процесі тривалого стресу.

Виявлено явище «ефекту ножиць» між CD68+ та CD163+ макрофагами, яке характеризується зворотно пропорційною динамікою їхньої експресії, що відображає перехід від прозапального до відновлювально-протизапального типу імунної відповіді.

Вперше доведено просторову реструктуризацію макрофагального пулу печінки – з початковою локалізацією клітин у синусоїдах і подальшою міграцією до просторів Діссе та паренхіми при хронічному ураженні, що корелює з експресією білка S100A9 як маркера прогресування запалення.

Встановлено, що застосування кверцетину не усуває повністю прозапальну відповідь, але здатне модулювати імунний баланс, підтримуючи високі рівні CD163+ макрофагів на пізніх етапах експерименту, що інтерпретується як потенційний гепатопротекторний ефект у умовах хімічної кастрації.

#### ***4. Теоретичне та практичне значення роботи.***

Отримані результати можуть бути використані у практичній морфології та експериментальній медицині для удосконалення підходів до морфологічної експрес-оцінки біоптатів печінки з метою визначення рівня адаптаційно-компенсаторних можливостей її тканин за різних патологічних станів. Запропоновані морфологічні критерії доцільно застосовувати при формуванні діагностичних алгоритмів та обґрунтуванні вибору терапевтичної тактики при ураженнях печінки.

Одержані дані щодо гепатопротекторної дії флавоноїду кверцетину можуть бути використані для патогенетично обґрунтованого вибору засобів корекції нітрозативного ушкодження печінки в умовах дисгормональних порушень.

Результати дослідження доцільно впроваджувати в навчальний процес кафедр гістології, цитології та ембріології, патологічної анатомії й експериментальної медицини, а також використовувати при подальших наукових дослідженнях, спрямованих на оцінку морфофункціонального стану печінки та ефективності гепатопротекторних засобів.

**5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Рудь М.В. виконана з використанням комплексу сучасних методів дослідження. В експерименті була використана достатня кількість щурів для отримання вірогідних результатів. Представлені авторкою положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження та експериментальна модель є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

**6. Структура та обсяг дисертації.** Дисертація Рудь М.В. побудована за традиційним планом згідно вимог до оформлення дисертацій і викладена на 170 сторінках друкованого тексту й складається з таких розділів: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи, 4-х розділів результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, який містить 196 джерела – 12 кирилицею та 184 латиницею, розміщених на 24 сторінках, додатки. Робота проілюстрована 35 рисунками та 11 таблицями.

**7. Характеристика розділів роботи.** У вступі дисертаційної роботи належним чином обґрунтовано актуальність обраної теми та окреслено її зв'язок із відповідною науковою програмою. Здобувачкою чітко сформульовано мету й завдання дослідження, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. У вступі також подано відомості про особистий внесок здобувачки, апробацію результатів дисертації та кількість публікацій за темою роботи. Зазначений розділ відображає сутність, наукову значущість і сучасний стан досліджуваної проблеми, а також переконливо обґрунтовує доцільність проведення даного дослідження.

В розділі 1 (*Огляд літератури*), викладеному на 25 сторінках комп'ютерного набору, авторка системно та послідовно висвітлила вплив тестостерону на імунокомпетентні клітини печінки, а також негативні наслідки, що виникають при тривалій депривації його секреції. Проведений аналіз

наукових джерел дав змогу чітко сформулювати мету й завдання дослідження, визначити адекватні методи та шляхи їх розв'язання.

Розділ II *«Матеріали і методи дослідження»*, викладений на 9 сторінках і містить детальну характеристику експериментальних тварин та їх розподіл на дослідні групи, а також наведено повний і коректний опис методів, використаних у ході дослідження: експериментальний, гістологічний, морфометричний, біохімічний, імуногістохімічний, статистичної обробки матеріалу. Вся експериментальна робота була виконана з дотриманням принципів біоетики.

Розділи III та IV *власних досліджень* присвячені гістологічному та морфометричному дослідженню тканин печінки, а саме імунокомпетентних клітин – макрофагів, клітин Іто та лімфоцитів. Викладені на 14 та 15 сторінках друкованого тексту, відповідно. Розділ III містить 12 рисунків та 1 таблицю, розділ IV – 9 рисунків та таблицю. Виконані на належному науково-методичному рівні, виклад матеріалу є логічним і послідовним. У Розділах 3 та 4 переглянути можливість змінити масштаб рисунків та їх розміщення на сторінці, наприклад рис. 3.8, 4.1.

Розділ V *власних досліджень* викладений на 13 сторінках друкованого тексту, містить 2 рисунки та 3 таблиці. У цьому розділі здобувачкою розглянуті результати гістохімічних та імуногістохімічних досліджень тканин печінки тварин експериментальних груп, а саме визначення рівня експресії протеїна S100A9 та CD 68+ CD 163+ антигенів у тривалому часовому аспекті. Так, авторкою було показано, що при дослідженні препаратів, отриманих на 365-у добу експерименту, експресія протеїну S100A9 мала тотальний характер із залученням клітин паренхіми та елементів строми

Розділ виконаний на належному науково-методичному рівні, з логічним викладом матеріалу.

Розділ VI *«Дослідження змін активності ферментних реакцій в печінці щурів у нормі та на різних етапах експерименту»* викладений на 9 сторінках, містить 5 таблиць та додаток зі статистичними обрахунками. У розділі прослідковується динаміка біохімічних змін ферментів циклу оксиду азоту в

тканинах печінки щурів. Здобувачкою показано, що кверцетин ефективно впливав на надмірну продукцію оксиду азоту у тканинах печінки щурів, що спостерігалось з 1 місяця експерименту та попереджував розвиток нітрозативних уражень печінки на всіх термінах експерименту, порівняно із показниками групи введення триптореліну.

Розділ VII «*Аналіз результатів дослідження*» містить узагальнення результатів, отриманих у процесі дисертаційного дослідження. Представлений матеріал, його структура та стиль викладення свідчать про сформовані навички наукового аналізу й інтерпретації результатів дослідження. Розділ містить 7 рисунків та розміщений на 15 сторінках друкованого тексту.

*Висновки* є логічним підсумком проведеного аналізу, лаконічно відображають основні результати роботи, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження і підтверджують завершеність дисертаційної роботи.

**8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Основні положення дисертації відображені у 15 наукових публікаціях, з яких 6 – у фахових наукових виданнях України (3 – у журналах, індексованих у базах Scopus/WoS), та 9 – у збірниках тез вітчизняних і міжнародних конференцій.

**9. Дотримання принципів академічної доброчесності.** Полтавський державний медичний університет здійснює перевірку академічних текстів на наявність запозичень у межах функціонування внутрішньої системи забезпечення академічної доброчесності відповідно до Положення «Про порядок перевірки в Полтавському державному медичному університеті 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», розробленого на підставі чинного законодавства України.

У результаті перевірки публікацій та дисертаційної роботи Рудь Марії Володимирівни «Морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин

печінки в нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у щурів» неправомірних текстових або інших видів запозичень не виявлено. Виявлені текстові збіги мають характер загальноживаних термінів, стандартних наукових формулювань та назв установ.

За результатами перевірки встановлено, що зазначена дисертаційна робота відповідає вимогам академічної доброчесності.

#### ***10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.***

Принципових зауважень до дисертації немає. Але слід відзначити, що розділи власних досліджень дещо перевантажені таблицями, в тексті дисертації є окремі невдалі словосполучення, граматичні та стилістичні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукової вагомості та практичної значущості даного дисертаційного дослідження.

У порядку дискусії хотілося б дізнатися відповіді на такі запитання:

1. Про що свідчать зміни у співвідношенні клітин Іто, макрофагів, та лімфоцитів у печінці у різні терміни експерименту?

2. Чому максимальна експресія макрофагів СВ 68+ проявляється в обох експериментальних групах саме з 3 по 6-й місяці?

#### ***11. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.***

Дисертаційна Рудь Марії Володимирівни «Морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин печінки в нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у щурів», виконана під керівництвом кандидата медичних наук, доцента Стецука Євгена Валерійовича, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані дані, які мають велике теоретичне та практичне значення для медицини та вирішують важливу наукову задачу – визначення стану імунокомпетентних клітин печінки при введенні кверцетину на тлі

довготривалого блокування синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у щурів. За актуальністю, об'ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків 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 рецензент***

професор закладу вищої освіти

кафедри фізіології

Полтавського державного медичного

університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Тетяна ЗАПОРОЖЕЦЬ