



2367879722236397

ВІДГУК

рецензента кандидата медичних наук

МИКИТЕНКА АНДРІЯ ОЛЕГОВИЧА,

доцента кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського

державного медичного університету, на дисертаційну роботу

ПОЛИВ'ЯНОЇ ОЛЕКСАНДРИ АНАТОЛІЇВНИ

«Морфофункціональна характеристика гепатоцитів щурів при

центральної депривації тестостерону», представлену до захисту у разову

спеціалізовану Вчену раду Полтавського державного медичного

університету, що утворена згідно наказу № 210 від 21 квітня 2025 року

для розгляду на здобуття ступеня доктора філософії

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

за спеціальністю 222 – «Медицина»

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Сьогодні в світі приблизно 10 мільйонів чоловіків мають діагноз рак передміхурової залози, і приблизно 700 000 з них мають метастатичну форму захворювання. Метастатичний рак передміхурової залози є причиною понад 400 000 смертей щорічно, і очікується, що до 2030 року кількість випадків раку передміхурової залози в усьому світі зросте приблизно до 1,7 мільйона нових випадків і 500 000 смертей. У середньому щороку виникає 190 000 нових випадків раку передміхурової залози. Лікування локалізованого раку простати включає активне спостереження, абляційну променеву терапію та радикальну простатектомію. Чоловіки з метастатичним раком передміхурової залози отримують терапію депривації андрогенів, променеву терапію та хіміотерапію. На сьогодні доступні варіанти лікування є більш ефективними, якщо їх використовувати як комбіновану терапію; проте, незважаючи на доступні варіанти лікування, рак простати залишається невиліковним.

Прогрес у діагностиці та лікуванні раку передміхурової залози розширив можливості клініцистів класифікувати пацієнтів за ризиком і пропонувати терапію на основі прогнозу раку та переваг пацієнта. Спостереження, простатектомія та променева терапія визнані стандартними методами лікування



2367879722236397

хворих на рак простати I–III стадії. Андрогенна абляція шляхом хірургічної або фармакологічної кастрації може призвести до тривалої ремісії у пацієнтів із III та IV стадією хвороби. Леупролід, гoserелін, трипторелін і гістрелін є одними з найпоширеніших агоністів гонадоліберинів, а саме лютеїнізуючого рилізінг-гормону. Проте терапія депривації андрогенів асоціюється з гострими та довгостроковими побічними ефектами, такими як гіперліпідемія, втома, остеопороз, резистентність до інсуліну, серцево-судинні захворювання, анемія та сексуальна дисфункція тощо. Про вплив триптореліну на гомеостаз печінки відомо, що він порушує ліпідний обмін і сприяє розвитку неалкогольної хвороби печінки, проте дані щодо його впливу обмежені і потребують уточнення.

2. Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. 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.

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

Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням сучасних морфологічних, морфометричних, біохімічних, імуногістохімічних та математико-статистичних методів дослідження.

Експерименти *in vivo* були виконані на 60 статевозрілих білих щурах-самцях масою 180-250 г. Вони були виконані з дотриманням принципів біоетики і не викликали заперечень комісії з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 236 від 20 березня 2025 року).

Здобувачкою представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики морфологічних, морфометричних, біохімічних та



2367879722236397

імуногістохімічних досліджень, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Статистичне опрацювання даних проведено в повному обсязі.

Дисертацію побудовано за класичною схемою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 207 літературних джерел. Робота проілюстрована 54 рисунками, 54 мікрофотографіями та 5 таблицями.

Характеристика змісту роботи. Анотація оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, наведено список праць, у яких опубліковано наукові результати дисертації.

Огляд літератури, викладений на 19 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. У цьому розділі описано сучасні уявлення про морфологію та метаболізм гепатоцитів у нормі та за умов патології і роль статевих гормонів у підтримці гомеостазу печінки. А також потенціал можливостей до регенерації та репарації за умов ушкодження різної етіології. Описано вплив триптореліну на організм, відомі побічні впливи. Висвітлено біохімічні механізми впливу кверцетину на метаболізм печінки за умов запалення, фіброзу і його гепатопротекторний вплив. Можна зробити висновок, що здобувачка здатна кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел щодо свого наукового напрямку. У резюме I розділу виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Здобувачка виявила свою ґрунтовну обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота.

Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Розділ 2 (матеріали і методи досліджень) викладено зрозуміло в повному об'ємі. Результати наукових досліджень підлягали статистичному опрацюванню.

Розділ 3 присвячений вивченню структурної організації ГМЦР печінки та перебудові гепатоцитів щурів за умов моделювання блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном.



В розділі 4 здобувачка вивчала вплив кверцетину на морфологію гепатоцитів та морфометричні показники ГМЦР печінки за умов моделювання блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном.

Розділ 5 присвячений результатам імуногістохімічного дослідження щодо розповсюдженості каспази-3 в печінці щурів за умов корекції кверцетином блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном.

В розділі 6 представлені результати біохімічних досліджень про- та антиоксидантного балансу в печінці щурів за умов корекції кверцетином тривалої блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професійний аналіз отриманих результатів представлених в попередніх розділах роботи та обґрунтовано доцільність використання кверцетину в якості гепатопротектора при блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном. Обговорення результатів дозволило здобувачці підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обґрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

Новизна дослідження та одержаних наукових результатів. Без сумніву, робота має наукову новизну, яка полягає в тому, що здобувачкою вперше показано, що кверцетин попереджає розвиток оксидативного стресу, що виникає в печінці щурів внаслідок порушення антиоксидантного захисту та надмірного утворення активних форм кисню за умов введення триптореліну для блокади синтезу лютеїнізуючого гормону.

Вперше встановлено, що введення триптореліну призводить до збільшення кровонаповнення тканин печінки і морфометричні параметри ГМЦР печінки. Досліджено зміни в популяції клітин двоядерцевих та двоядерних починаючи з 1-го до 12-го місяця моделювання блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном та корекції цього стану введенням кверцетина.

Вперше доказано ефективність кверцетину як гепатопротектора на підставі зменшення експресії каспази-3 за умов блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном.



2367879722236397

Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.

Результати роботи є теоретичною передумовою для розробки діагностичного алгоритму морфологічної оцінки біоптатів печінки за умов патології з метою призначення комплексної терапії. Отримані нові наукові дані щодо використання біофлаваноїду кверцетину, який ефективно зменшує перекисне окислення ліпідів за умов блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном. Отримані результати обґрунтовують необхідність вивчення структурної організації паренхіми печінки, а саме: кількості ядер та ядерць гепатоцитів в процесів дисгормонального розладу з метою оцінки впливу на метаболізм гепатоцитів. Отримані дані можуть бути використані вченими-морфологами для подальшого вивчення змін структурної організації печінки.

Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес профільних кафедр закладів вищої освіти: кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету, кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини Одеського національного медичного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць: 5 статей (із них 2 статті в наукових фахових виданнях категорії Б; 2 статті – у журналах, що індексується Web of Science; 1 стаття – у журналі, що індексується Scopus), 7 публікацій у збірниках тез вітчизняних та міжнародних конференцій.

4. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації. Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:



2367879722236397

1. В тексті дисертації потрібно узгодити термінологію. Правильний термін «печінкова балка», а не «печінкова балочка», чи «печінкова пластинка» і правильний термін «печінкова часточка», а не «печінкова долька» (русизм).

2. В таблицях 3.1. і 4.1. відсутні статистичні позначки.

3. Зустрічаються орфографічні і технічні помилки.

Зазначені недоліки та зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

У порядку дискусії хотілося би почути від авторки пояснення на такі питання:

1. Який механізм зменшення розповсюдженості каспази-3 за умов введення кверцетину на тлі блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном?

2. Чому за умов моделювання блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном на 3 місяць максимальній пік продукції супероксидного аніон-радикалу в печінці щурів від мітросомального електрон-транспортного ланцюга, а на 6 місяць експерименту від мітохондріального електрон-транспортного ланцюга?

5. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Полив'яної Олександри Анатоліївни на тему: «Морфофункціональна характеристика гепатоцитів щурів при центральній депривації тестостерону» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачкою досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме встановлюють зміни в паренхімі печінки за умов блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптериліном та експериментально обґрунтовують доцільність використання водорозчинної форми кверцетину за цих умов з метою попередження розвитку оксидативного стресу і апоптозу одноядерцевих гепатоцитів.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувачка набула достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у



2367879722236397

галузі дослідницької діяльності, оволоділа методологією наукової та педагогічної діяльності, здійснила власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

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 Полив'яна Олександра Анатоліївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

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

А.О. Микитенко

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



2367879722236397



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Микитенко Андрій Олегович 3197314310;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3197314310;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF97040000002E2F3A0183C23603;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 12:52 26.05.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 12:52 26.05.2025;