

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи
Полтавського державного медичного
університету

професор  Ігор КАЙДАШЕВ

 2026 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 здобувачки кафедри гістології, цитології та ембріології

Рудь Марії Володимирівни за темою «Морфофункціональний стан імункомпетентних клітин печінки в нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у шурів»,

поданої на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 – Медицина

(протокол № 4 від 17 лютого 2026 року).

Голова засідання - д.мед.н., професор Шепітько В.І.

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

На засіданні були присутні: 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.; співробітники кафедри патофізіології: доктор філософії, доцент, доцент закладу вищої освіти Акімов О.Є.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Міщенко А.В.; співробітники кафедри анатомії: д.мед.н., професор, завідувач кафедри Гринь В.Г.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Тихонова О.О.; співробітники кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією: д.б.н., професор, завідувач кафедри Білаш С.М.; д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Проніна О.М.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Пирог-Заказнікова А.В.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Коптев М.М.; д.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри біологічної та біоорганічної хімії 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.; співробітники кафедри патологічної анатомії та судової медицини: к.мед.н., доцент, завідувач

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи
Полтавського державного медичного
університету

професор  Ігор КАЙДАШЕВ

 2026 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 здобувачки кафедри гістології, цитології та ембріології

Рудь Марії Володимирівни за темою «Морфофункціональний стан імункомпетентних клітин печінки в нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у щурів»,

поданої на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 – Медицина

(протокол № 4 від 17 лютого 2026 року).

Голова засідання - д.мед.н., професор Шепітько В.І.

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

На засіданні були присутні: 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 Боруца Н.В.; співробітники кафедри патофізіології: доктор філософії, доцент, доцент закладу вищої освіти Акімов О.Є.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Міщенко А.В.; співробітники кафедри анатомії: д.мед.н., професор, завідувач кафедри Гринь В.Г.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Тихонова О.О.; співробітники кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією: д.б.н., професор, завідувач кафедри Білаш С.М.; д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти Проніна О.М.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Пирог-Заказнікова А.В.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Коптев М.М.; д.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри біологічної та біоорганічної хімії 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.; 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.; доктор філософії, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри біології Шевченко К.В.; співробітники кафедри фармакології: д.мед.н., професор, завідувач кафедри Луценко Р.В.; к.мед.н., доцент, доцент закладу вищої освіти Сидоренко А.Г.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи здобувачки кафедри гістології, цитології та ембріології Рудь Марії Володимирівни за темою «Морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин печінки в нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у щурів» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» (протокол № 1 від 17 червня 2021р.).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету Стецук Євген Валерійович.

Рецензенти: Запорожець Тетяна Миколаївна – доктор медичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри фізіології Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опубліковані за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданні, проіндексованому у базі даних Scopus; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула диплом доктора філософії (кандидата наук) більш ніж за три роки до дати створення разової спеціалізованої вченої ради.

Микитенко Андрій Олегович – доктор медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опубліковані за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 3 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 диплом доктора філософії (кандидата наук) більш ніж за три роки до дати створення разової спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь здобувачки кафедри гістології, цитології та ембріології Рудь Марії Володимирівни:

Вельмишановний голову!

Вельмишановні учасники фахового семінару!

Тестостерон - один із провідних інтегративних регуляторів, що забезпечує узгодженість метаболічних, морфогенетичних і фізіологічних

процесів у чоловічому організмі. Зменшення його продукції з віком зумовлює формування андрогенного дефіциту. Патологічні зміни при цьому не обмежуються репродуктивною системою, а поширюються на низку екстрагонадних органів. Тестостерон і печінка мають тісний функціональний зв'язок, оскільки печінка відіграє центральну роль у метаболізмі, транспортуванні та інактивації тестостерону, а також в регуляції його біологічної доступності.

Печінку розглядають серед важливих органів імунної системи, у якому поєднуються механізми клітинної та гуморальної ланок захисту, а також формуються процеси імунологічної толерантності. Реалізація цих функцій залежить від активності локальних імунокомпетентних популяцій, передусім резидентних макрофагів — клітин Купфера. Їхній внесок у підтримання гомеостазу визначається напрямком поляризації та особливостями імунофенотипічних характеристик.

Флавоноїд кверцетин, відомий здатністю нейтралізувати вільнорадикальні процеси, стабілізувати клітинні мембрани та модулювати запальні реакції. Водночас питання його впливу на морфологічні й функціональні характеристики імунокомпетентних клітин печінки в умовах центрального пригнічення продукції тестостерону досі висвітлені фрагментарно. Саме це визначає актуальність і обґрунтовує доцільність проведення даної наукової роботи.

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету в рамках планових 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.

Мета і завдання дослідження.

Метою цього дослідження є вивчення морфофункціонального стану імунокомпетентних клітин печінки щурів в нормі, при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном та корекції його кверцетином.

Нами було сформульовано 4 задачі для реалізації мети дослідження.

Задачі дослідження:

1. Визначити закономірності змін в кількості непаренхімних клітин печінки щурів самців, а саме: клітин Іто, лімфоцитів та клітин Купфера за умов пригнічення синтезу лютеїнізуючого гормону, викликаного шляхом введення триптореліну, та при додаванні кверцетину;

2. Дослідити експресію та розповсюдженість білка S100A9 в тканинах печінки за умов пригнічення синтезу лютеїнізуючого гормону у

щурів-самців, викликаного шляхом введення триптореліну, та при додаванні кверцетину;

3. Встановити закономірності поляризації макрофагів печінки за фенотипом M1/M2 шляхом аналізу експресії CD 68+ та CD 163+, за умов пригнічення синтезу лютеїнізуючого гормону у щурів-самців, викликаного шляхом введення триптореліну, та при додаванні кверцетину;

4. З'ясувати патогенез розвитку нітрозативного пошкодження тканин печінки, за умов пригнічення синтезу лютеїнізуючого гормону у щурів-самців, викликаного шляхом введення триптореліну, та при додаванні кверцетину.

У роботі використані наступні методи досліджень: експериментальний метод – дослідження були проведені у створених штучно умовах; гістологічний метод – для вивчення морфологічних особливостей структурних компонентів печінки щурів у нормі та в умовах експерименту; морфометричний метод – для визначення кількісних параметрів імунокомпетентних клітин печінки щурів; імуногістохімічний метод – для визначення кількісних показників експресії S100A9 та CD68+ ТА CD163+ у тканинах печінки на різних етапах експерименту; біохімічний метод – дослідження ферментів циклу оксиду азоту в тканинах печінки білих щурів; статистичне опрацювання результатів дослідження з використанням пакета прикладних програм на комп'ютері.

1. Тривале застосування триптореліну зумовлює стадійну перебудову клітинного складу непаренхімного апарату печінки, яка характеризується вираженою активацією макрофагальної ланки на тлі фазних коливань чисельності клітин Іто та лімфоцитів. Найбільш стабільним та статистично значущим (при $p < 0,01$) наслідком введення препарату є стрімке та прогресуюче зростання кількості клітин Купфера. Вже на 30-ту добу їх чисельність зростає на 408%, сягаючи максимуму до 365-ї доби (зростання у 7,2 раза порівняно з контролем). Така активація клітин Купфера вказує на розвиток хронічного імуного запалення та активацію системи мононуклеарних фагоцитів у відповідь на центральну депривацію синтезу тестостерону. Реакція печінкових зірчастих клітин має компенсаторно-адаптивний характер: 30-та доба - спостерігається вірогідне зростання їх кількості на 30% (при $p < 0,01$); фаза стабільного зниження (90-365 доби) - чисельність клітин Іто стабілізується на рівні, що на 16-25% нижче за контроль. Одночасне зменшення вмісту ліпідних гранул, (особливо помітне на 180-ту добу) свідчить про їх часткову активацію та трансформацію в міофібробластоподібні клітини. Динаміка лімфоцитів демонструє виражену депресію в середньостроковому періоді: найглибший спад фіксується на 90-ту добу (зниження на 59%, при $p < 0,01$), що може бути наслідком системного гормонального дисбалансу. До 270-365 доби спостерігалася повна нормалізація чисельності лімфоцитів до показників контрольної групи, що вказує на адаптацію імунної системи до умов тривалого введення препарату.

Таким чином, тривала центральна депривація синтезу тестостерону, під впливом триптореліну, призводить до формування хронічного

імунозапального стану печінки з домінуванням макрофагальної інфільтрації. Виявлені зміни (активація клітин Іто та макрофагів на тлі мікроциркуляторних порушень) створюють морфологічне підґрунтя для потенційного розвитку фібротичних змін органа при подальшій відсутності корекції.

Введення кверцетину, на тлі використання триптореліну, призводить до виразних та тривалих змін імунекомпетентного клітинного складу печінки. Найбільш стабільною реакцією є достовірне й тривале зростання кількості макрофагів у всі терміни спостереження, що свідчить про активацію макрофагальної ланки місцевого імунного захисту та розвиток хронічної імунної відповіді. Зміни кількості клітин Іто та лімфоцитів мають хвилеподібний характер із періодами нормалізації та повторної активації, що вказує на адаптаційно-компенсаторні процеси в печінці під впливом введення кверцетину.

2. Тривале блокування синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном призводить до прогресуючого зростання експресії білка S100A9 у тканинах печінки. Це підтверджує роль цього аларміну, як раннього ефектора імунної відповіді та ключового медіатора хронічного запального процесу, спричиненого хімічною кастрацією у результаті введення триптореліну.

На ранньому етапі (30-а доба): експресія білка S100A9 обмежена переважно цитоплазмою мігруючих імунних клітин (нейтрофілів та моноцитів). Середньостроковий етап (90-180-і доби): залучення резидентних макрофагів (клітин Купфера), клітин Іто та поява позаклітинної гепатоцитарної експресії, зокрема в просторах Діссе, що свідчить про вихід білка в екстрацелюлярний матрикс. Пізній етап (270-360-а доби): перехід від локального стромального запалення до тотального ураження органа з поширенням експресії S100A9 на гепатоцити (паренхіму) та всі елементи строми. Наростання інтенсивності та зміна локалізації експресії S100A9 від внутрішньоклітинної до тотальної позаклітинної (на 365-у добу) дозволяє використовувати цей показник як надійний критерій оцінки глибини структурно-функціональних пошкоджень печінки при моделюванні центрального гіпогонадизму.

3. Блокування синтезу лютеїнізуючого гормону викликає ранню активацію загальної популяції макрофагів. Максимальний пік експресії CD68+ припадає на 90-ту добу, що вказує на інтенсивну фазу фагоцитарної активності та первинну відповідь на пошкодження печінки. Друга хвиля зростання на 365 добу, свідчить про перехід процесу у хронічну форму з повторною активацією імунних клітин. Експресія маркера CD163+, що характеризує альтернативно активовані макрофаги (тип M2), має іншу часову траєкторію з максимумом на 180-ту добу (зростання у 8,03 рази). Це свідчить про спробу організму компенсувати запалення та активувати процеси репарації у відповідь на тривалий стрес.

Хоча введення кверцетину не нівелювало імунну відповідь повністю, аналіз показників свідчить про певну модуляцію активності макрофагів.

Зокрема, високі рівні CD163+ на пізніх етапах можуть трактуватися як підтримка захисного потенціалу печінки на фоні хімічної кастрації.

4. Зміни ферментів циклу оксиду азоту в двох експериментальних групах тварин. Встановлено, що на початковий етап (30-та доба) обидві групи демонструють різке зростання показників оксиду азоту порівняно з контрольною групою. Середньостроковий етап (90та-180та доби) показує, що показники оксиду азоту у групі трипторелігу залишаються стабільними, тоді як у групі триптореліну з кверцетином спостерігається суттєвий спад. Вплив триптореліну викликає суттєве зниження рівня аргіназ, яке досягає свого мінімуму на 180-у добу. Це свідчить про значне пригнічення ферментативної активності під дією препарату. До 365-ї доби показник поступово повертається до значень, близьких до контрольних. Кверцетин ефективно впливав на надмірну продукцію оксиду азоту у тканинах печінки щурів, що спостерігалось з 30-ї доби експерименту та попереджував розвиток нітрозативних уражень печінки на всіх термінах експерименту, порівняно із показниками групи введення триптореліну.

Рецензенти дали позитивні рецензії.

Було задано 17 запитань, на які здобувачкою дані вичерпні відповіді.

В дискусії взяли участь: д.біол.н., професор, завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Білаш С.М., д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Проніна О.М., д.мед.н., професор, завідувач кафедри анатомії Гринь В.Г., д.мед.н., професор, завідувач кафедри фармакології Луценко Р.В., д.мед.н., професор, професор закладу вищої освіти кафедри патологічної анатомії та судової медицини Старченко І.І.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми.

Дослідження змін імунокомпетентних клітин печінки при пригніченні синтезу лютеїнізуючого гормону центрального генезу мають велику актуальність у сучасній медицині з кількох причин. По-перше, тестостерон - один із провідних інтегративних регуляторів, що забезпечує узгодженість метаболічних, морфогенетичних і фізіологічних процесів у чоловічому організмі. Тестостерон і печінка мають тісний функціональний зв'язок, оскільки печінка відіграє центральну роль у метаболізмі, транспортуванні та інактивації тестостерону, а також в регуляції його біологічної доступності. По-друге, печінку розглядають серед важливих органів імунної системи, у якому поєднуються механізми клітинної та гуморальної ланок захисту, а також формуються процеси імунологічної толерантності. Реалізація цих функцій залежить від активності локальних імунокомпетентних популяцій, передусім резидентних макрофагів — клітин Купфера. Їхній внесок у підтримання гомеостазу визначається напрямком поляризації та

особливостями імунофенотипічних характеристик. По-третє, флавоноїд кверцетин, відомий здатністю нейтралізувати вільнорадикальні процеси, стабілізувати клітинні мембрани та модулювати запальні реакції. Водночас він здатен знижувати активність індукбельної ізоформи NO-синтази. Цей ефект кверцетину також може бути пов'язаний із його здатністю регулювати поляризацію макрофагів тканин, спрямовуючи її у бік переважання M2-фенотипу. Водночас питання його впливу на морфологічні й функціональні характеристики імунокомпетентних клітин печінки в умовах центрального пригнічення продукції тестостерону досі висвітлені фрагментарно. Саме це визначає актуальність і обґрунтовує доцільність проведення даної наукової роботи.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради міжнародного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 3 від 23 червня 2021р.) та на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Полтавського державного медичного університету (протокол № 1 від 17 червня 2021р.).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертаційна робота виконана на базі кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету в рамках планових 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 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. Здобувачка оволоділа всіма необхідними методами дослідження, особисто здійснила опрацювання літературних джерел із 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, імуногістохімічних, морфологічних, біохімічних 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 № 5-н від 22 січня 2026 р., у складі: голова комісії Гринь В.Г., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини; члени комісії: Вільхова О.В., кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри гістології, цитології та ембріології; Сидоренко А.Г., кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології; Скрипник В.П., головний метролог університету, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Рудь М.В. 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 № 245 від 22 січня 2026 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. Встановлено, що введення триптореліну з корекцією кверцетином спричиняє суттєві та тривалі зміни імунокомпетентного клітинного складу печінки. Найбільш стабільною та вираженою реакцією є достовірне й тривале зростання кількості макрофагів у всі терміни спостереження, що свідчить про активацію макрофагальної ланки місцевого імунного захисту та розвиток хронічної імунної відповіді. Зміни кількості клітин Іто та лімфоцитів мають хвилеподібний характер із періодами нормалізації та повторної активації, що вказує на адаптаційно-компенсаторні процеси в печінці під впливом введення кверцетину.

Визначено, що блокування синтезу лютеїнізуючого гормону викликає ранню активацію загальної популяції макрофагів. Максимальний пік експресії CD68+ припадає на 90-ту добу (зростання у 5,25 рази), що вказує на інтенсивну фазу фагоцитарної активності та первинну відповідь на пошкодження печінки. Друга хвиля зростання на 365 добу свідчить про перехід процесу у хронічну форму з повторною активацією імунних клітин.

Встановлено, що введення кверцетину здатне частково нівелювати імунну відповідь, свідченням чого є певна модуляція активності макрофагів.

Зокрема, високі рівні CD163+ на пізніх етапах можуть трактуватися як підтримка захисного потенціалу печінки на фоні хімічної кастрації, викликаной триптореліном.

Показано, що фармакологічна блокада синтезу лютеїнізуючого гормону шляхом введення триптореліну спричиняє розвиток нітрозативного стресу в печінці щурів, який характеризується порушенням співвідношення індукцибельної NO-синтази/аргінази, та може слугувати підтвердженням переважання M1 фенотипу макрофагів у тканинах печінки на тлі гормонального дисбалансу, з максимумом на останніх термінах експерименту.

9. Теоретичне значення результатів дослідження.

Доведено, що блокада синтезу лютеїнізуючого гормону шляхом введення триптореліну викликає зміни в кількісному складі імунокомпетентних клітин печінки на різних термінах експерименту та впливає на M1/M2 поляризацію макрофагів. Введення кверцетину здатне частково нівелювати імунну відповідь, свідченням чого є певна модуляція активності макрофагів.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертація викладена на 186 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, додатки. Список використаних джерел включає 196 найменувань, розміщених на 24 сторінках. Робота проілюстрована 35 рисунками та 11 таблицями.

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

11. Практичне значення роботи.

Отримані дані є теоретичною передумовою розробки діагностичного алгоритму вивчення біоптатів печінки для морфологічної діагностики ступеня адаптаційних і компенсаторних резервів тканин органа при патологічних процесах, особливо при дисгормональних станах.

Отримані результати визначають важливість вивчення імунологічних властивостей непаренхімних клітинних компонентів печінки, а саме зміни фенотипу макрофагів M1/M2, активності клітин Ito, як потенційних маркерів розвитку фібротичних змін у тканинах органа при зміні гормонального статусу.

Отримані нові наукові дані щодо використання флавоноїда кверцетина, який виступає як модулюючий фактор на тлі довготривалого пригнічення синтезу тестостерону, що може бути використано, як теоретичне обґрунтування розробки методів корекції порушень функціонування печінки при патологічному впливі на організм дисгормонального стану центрального генезу «гіпоталамус-гіпофіз-сім'яник-печінка».

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 15 робіт, з них 6 статей у фахових виданнях України, 3 з яких входять у міжнародні наукометричні бази Scopus/WoS, та 9 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 науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології», присвяченої 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, 19-20 травня 2021 р.

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

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

4. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», м. Полтава, 30-31 жовтня 2024 р. – Полтава, 2024. – С. 146-147.

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Rud M. V., Shepitko V. I., Stetsuk Ye. V., Akimov O. Ye., Vilkhova O. V., Skotarenko T. A. The reaction of immunocompetent liver cells during chemical castration of male rats caused by the introduction of triptorelin acetate. *World of Medicine and Biology*, 2021, №2(76), 238-242. (**Web of Science**) (*Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті*).

2. Rud, M. (2021). Імунокомпетентні клітини печінки в патогенезі фіброзу при хімічній кастрації самців щурів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 21(2), 203-7. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.203>. (*Особистий внесок здобувачки*

– одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

3. Rud M, Shepitko V, Stetsuk Y, Akimov O. (2022). The effect of quercetin on morphological and biochemical changes in rat liver under 270th day central deprivation of luteinizing hormone synthesis. *The Medical and Ecological Problems*, 26(1-2), 22-5. <https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.1-2.06>. (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

4. M.V. Rud', V.I. Shepitko, Ye.V. Stetsuk, O.Ye. Akimov (2022.) Morphological changes in rat liver structure during central deprivation of luteinizing hormone synthesis at 365th day of experiment. *Вісник проблем біології і медицини*. 2(165), 151—155. (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

5. M.V. Rud', V.I. Shepitko, Ye.V. Stetsuk [et al.] (2023) Immunocompetent liver cells reaction to inhibition of luteinizing hormone synthesis on the 180th day. *Світ медицини та біології*. № 2 (84), 229-233 (**Web of Science**). (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

6. M.V. Rud', V.I. Shepitko, Ye.V. Stetsuk [et al.] (2024) Alterations in the polarization of liver M1/M2 macrophages upon long-term administration of triptorelin in rats. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 7 (20), 511-516 (**Scopus**). (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Рудь М.В. Джерела вироблення оксиду азоту в антигенпрезентуючих клітинах печінки на центральну депривацію тестостерону у віддалені терміни спостереження / М.В. Рудь, В. І. Шепітько // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» присвяченої 90-й річниці з дня заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя заснування Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, 30 вересня – 1 жовтня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 80—81. (Здобувачці належать результати дослідження процесів продукування оксиду азоту при тривалій центральній депривації синтезу тестостерону, викликаний триптореліном в антигенпрезентуючих клітинах печінки).

8. Рудь М.В. Морфо-функціональні зміни імунокомпетентних клітин печінки на фоні пригнічення синтезу тестостерону центрального генезу / М.В. Рудь, О.В. Вільхова, Т.А. Скотаренко // Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української

медичної стоматологічної академії, м. Полтава, 8 жовтня 2021р. - Полтава, 2021. - С. 145-147. *(Здобувачці належать результати досліджень реакції імунокомпетентних клітин печінки, за умов блокування синтезу тестостерону центрального генеза).*

9. Rud' M.V. Morphological and biochemical alterations in rat liver immunocompetent cells on 270-th day of central deprivation of luteinizing hormone synthesis / M.V. Rud', V. I. Shepitko, T. A. Skotarenko, O. A. Polyviana // *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвячена 100-річчю з дня народження професора І. О. Жутаєва, м. Полтава, Україна, 14 квітня 2022 р. – Полтава, 2022. – С. 57-58. (Здобувачці належать результати досліджень якісних та кількісних змін імунокомпетентних клітин печінки, викликаних пригніченням синтезу тестостерону у щурів-самців за рахунок введення триптореліну ацетату на 270-й день експерименту).*

10. Rud' M. The influence of quercetin on biochemical changes in rat liver tissue on the background of central deprivation of luteinizing hormone synthesis / M. Rud', Ye. Stetsuk, V. Shepitko, O. Vilhova // *Abstract book of the 22nd EAA Congress / 15th ISGA Congress 5th International Conference of Evolutionary Medicine, Vilnius, Lithuania, August 24-27, 2022. – Vilnius, 2022. – P. 199. (Здобувачці належать результати досліджень біохімічних змін тканин печінки при введенні кверцетину на тлі блокування синтезу тестостерону центрального генезу).*

11. Rud' M.V. Hepatic immunocompetent cell response to blocking the synthesis of luteinizing hormone on day 180 / M.V. Rud', Ye. V. Stetsuk // *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (III Жутаєвські читання), м. Полтава, 20-21 квітня 2023 р. – Полтава, 2023. – С. 107-108. (Здобувачці належать результати досліджень реакції імунокомпетентних клітин печінки, викликаних пригніченням синтезу лютеїнізуючого гормону у щурів-самців на 180-й день експерименту).*

12. Rud' M.V. Investigation of the effects of long – term luteinising hormone synthesis inhibition on the liver macrophage population / M.V. Rud', Ye. V. Stetsuk // *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАМІ України, д. мед. н., професора Ю. Б. Чайковського, м. Київ, 8-9 червня 2023. – Київ, 2023. – С. 101-102. (Здобувачці належать результати досліджень впливу довготривалого блокування синтезу тестостерону центрального генезу на популяцію макрофагів печінки).*

13. Rud' M.V. Study of the impact of continuous inhibition of luteinising hormone synthesis on the hepatic macrophage population / M.V. Rud', Ye. V. Stetsuk // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології», м. Дніпро, 1-3 листопада 2023 р. – Дніпро, 2023. – С. 94-95. (Здобувачці належать результати досліджень*

впливу довготривалого блокування синтезу тестостерону центрального генезу на популяцію макрофагів печінки).

14. Rud' M.V. S100A9 protein as a marker of hepatic inflammatory processes under long-term inhibition of luteinizing hormone synthesis /M.V. Rud', Ye. V. Stetsuk, O. V. Vilhova // *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання), м. Полтава, 18-19 квітня 2024 р. – Полтава, 2024. – С. 118-120. (Здобувачці належать результати досліджень щодо маркерів запальних процесів печінки у віддаленні терміни експерименту).*

15. Рудь М.В. Динаміка зміни експресії CD 68+ та CD 163+ макрофагів печінки на тлі тривалого пригнічення синтезу лютеїнізуючого гормону у щурів в експерименті / М.В. Рудь, Є.В. Стецук, О.В. Вільхова, О.В. Волошина // *Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», м. Полтава, 30-31 жовтня 2024 р. – Полтава, 2024. – С. 146-147. (Здобувачці належать результати досліджень щодо експресії маркерів макрофагів печінки у віддаленні терміни експерименту).*

15. Характеристика здобувачки, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Здобувачка Рудь Марія Володимирівна, 1978 року народження, освіта вища, у 2001 році закінчила Українську медичну стоматологічну академію за спеціальністю “Лікувальна справа” та здобула кваліфікацію лікаря-спеціаліста. З 2001р. по 2003р., навчалася в інтернатурі за спеціальністю “Медицина невідкладних станів” на кафедрі внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів.

Після атестування, з 2003 р. по 2021 р. працювала лікарем виїзної та кардіологічної бригад Комунального Підприємства «Полтавський обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Полтавської Обласної Ради».

З 2013 р. працювала на посаді викладача кафедри фізіології, а згодом – кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету. Рудь Марія Володимирівна 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 відповідних термінів виконання.

Під час виконання дисертаційної роботи здобувачка зарекомендувала себе наполегливим та відповідальним науковцем. Спільно з науковим керівником здобувачка визначила основні напрямки наукового дослідження, сформулювала мету і завдання, набрала та проаналізувала експериментальний матеріал. Здобувачка 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 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 дотриманий 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 Рудь Марії Володимирівни, 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 здобувачки кафедри гістології, цитології та ембріології Рудь Марії Володимирівни за темою «Морфофункціональний стан імунокомпетентних клітин печінки в нормі та при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном у щурів» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у вивченні морфофункціонального стану імунокомпетентних клітин печінки щурів в нормі, при довготривалому блокуванні синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном та корекції його кверцетином.

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.

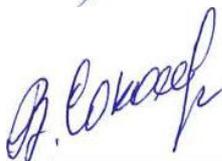
Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару,
д.мед.наук, професор



Володимир ШЕПІТЬКО

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



Валентина СОКОЛЕНКО