

РЕЦЕНЗІЯ

**на дисертаційну роботу Мартиненка Романа Віталійовича
за темою «Морфофункціональна характеристика моноцитарного
паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні
триптореліну у щурів», представленої на здобуття ступеня доктора
філософії галузі знань 22- «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222-
Медицина**

Актуальність теми дисертації. Представлена дисертація присвячена одній актуальній проблемі, а саме морфофункціональним особливостям червоного кісткового мозку (ЧКМ), як одному з центральних органів гемопоезу та імунопоезу.

(ЧКМ - це достатньо іннервований та васкуляризований орган, що відповідає за кровотворення, а також захист від екзогенних факторів та гомеостаз. Стовбурова клітина піддається впорядкованій проліферації та диференціації, утворюючи незрілі форми клітин - клітини-попередники. Попередники зрештою перетворюються в зрілі клітини, які вивільнюються в систему гемоциркуляції .

У регуляції кровотворення беруть участь цитокіни (інтерлейкіни, колонієстимулюючий фактор, фактори росту), гормони та інші гуморальні фактори, наприклад гемопоетини, до яких відносяться еритропоетин, лейкопоетин, тромбопоетин, монопоетин. Особливо очевидне значення моноцитопоезу в утворенні перехідних станів: від норми до патології і в трансформації патологічних процесів з однієї якості в іншу.

Кровотворення дуже складний процес, в його регуляції беруть участь цитокіни (інтерлейкіни, колонієстимулюючий фактор, фактори росту), гормони та інші гуморальні фактори; такі як гемопоетини: еритропоетин, лейкопоетин, тромбопоетин, монопоетин. Особливо очевидне значення моноцитопоезу в утворенні перехідних станів: від норми до патології і в трансформації патологічних процесів з однієї якості в іншу.

Так як система кровотворення, а саме моноцитарний паросток реагує на екзогенні фактори, дослідження впливу введення лікарських препаратів заслуговує особливу увагу.

Вплив андрогендеприваційної терапії, що застосовується при лікуванні неопластичних процесів, а саме речовини трипторелін, що є синтетичним аналогом гонадотропін-рилізінг гормону на моноцитарний паросток та клітини оточення червоного кісткового мозку залишається невирішеним питанням.

Зважаючи на вищевикладене, проведене наукове дослідження з вивчення морфофункціональних змін моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні препарату «Триптореліну» та вивчення характеру компенсаторно-відновних процесів при введенні кверцетину є актуальним і таким, що повністю відповідає запитам теоретичної та практичної медицини.

Актуальність та науково-практичне значення дисертації підкреслює зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету МОЗ, дослідження є фрагментом наукового проекту «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», № державної реєстрації 0119U102925. Автор є співвиконавцем НДР. Тема дисертації затверджена рішенням проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Української медичної стоматологічної академії (протокол № 5 від 21.11.2019 р.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і

рекомендацій у дисертації, їх вірогідність.

Дисертаційне дослідження Мартиненка Р.В. виконане на високому методичному рівні. Автором використовувались інформативні сучасні методи досліджень: експериментальний, гістологічний, морфометричний, імуно-гістохімічний, статистичний. Мета і завдання, які поставлені для її досягнення, сформовані чітко і в повній мірі реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках. Дисертант послідовно та логічно виклав встановлені факти, підтвердив їх ілюстративним (мікрофотографії гістологічних препаратів, діаграмами) та достатнім цифровим матеріалом (таблиці із статистично опрацьованими цифровими даними), що в сукупності є доказово-документальним підтвердженням проведених досліджень, які підкреслюють високий ступінь обґрунтованості дисертаційних положень, полегшують сприйняття матеріалу, формують уяву що до морфофункціональних характеристик червоного кісткового мозку в нормі та після введення триптореліну на різних термінах експерименту.

Наукові положення гуртуються на достатній кількості досліджуваного матеріалу: 60 статевозрілих щурів самців масою 140 –експериментальні групи: контрольну (10 тварин) та дві експериментальні групи (по 25 тварин в кожній групі), які ділилися на підгрупи по термінам виведення з дослідження на 1-ий, 3-ий, 6-ий, 9-ий та 12-місяць Робота виконана у відповідності до положення про етичне ставлення до хребетних тварин та дотриманням норм біоетики, про що свідчить витяг з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики Української медичної стоматологічної академії № 179 від 28.01.2020р.

Незважаючи на значний обсяг матеріалу, автором вдало, структурно побудована дисертація, у якій логічно вирішуються поставлені задачі та досягається мета роботи.

Метою роботи було вивчити морфофункціональну характеристику

моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну та корекції цього стану кверцетином у щурів.

Вміст наукової роботи з її обґрунтуванням та кількістю ілюстративного матеріалу, є достатніми для узагальнень і висновків, що містяться в рукописі дисертації.

Висновки логічно базуються на основних положеннях роботи та відповідають поставленим завданням дисертаційного дослідження.

Таким чином, є всі підстави стверджувати, що автором досягнуто очевидного прогресу у вивченні особливостей морфофункціональних змін червоного кісткового мозку у щурів у контрольній групі та при введенні препаратів.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. На підставі комплексних, адекватних морфологічних методів досліджень одержано анатомічну, гістологічну і морфометричну характеристику стану моноцитарного паростку та клітини оточення червоного кісткового мозку у контрольній групі щурів, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином.

Доповнено і розширено уявлення про морфофункціональні відмінності кількісного та якісного клітинного складу моноцитарного паростку та клітини оточення червоного кісткового мозку, що дає змогу аналізувати та порівнювати зміни, які відбуваються в червоному кістковому мозку при експериментальних дослідженнях.

Доведено, що підшкірне введення триптореліну ацетату викликають різнонаправлені зміни клітин моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку, що підтверджується результатами нашого дослідження.

Встановлено, що реакція моноцитарного паростку червоного кісткового мозку на введення триптореліну має однонаправлене спрямування та синхронні зміни як кількісних так і якісних показників. Виявлено корегуючий

ефект введення кверцетину, що підтверджується значними змінами структурної організації та кількісного складу клітин.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення дослідження полягає в визначенні морфофункціональних змін моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку на введення триптореліну, які сприятимуть подальшому вивченню впливу препаратів групи андрогендеприваційної терапії на різні органи та системи.

Отримані результати обґрунтовують доцільність введення триптореліну та кверцетину та їх вплив на МП та КО ЧКМ, що дає більш глибоке розуміння проліферативних та диференційних процесів ЧКМ.

Дані експерименту можуть бути використанні для подальшого дослідження комплексних змін гомеостазу, та окремо структури та клітинної будови червоного кісткового мозку при введенні триптореліну.

Основні положення та висновки дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес ПДМУ та інших вітчизняних вузів, та в комплексне лабораторне дослідження в клініці та практиці.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні положення дисертаційної роботи здобувач достатньо висвітлив в 10 наукових працях, із яких 1 публікація у виданні бази даних Scopus, 2 публікації у виданні бази даних Web of Science, 3 статті у фахових видання України категорії Б та 4 тез доповідей на Всеукраїнських науковопрактичних конференціях.

Оцінка змісту та оформлення дисертації, аналіз її розділів.

Рукопис дисертації Мартиненка Р.В. викладено українською мовою на 260 сторінках комп'ютерного тексту (з них - 218 сторінки основного тексту), оформлений згідно вимог до присудження ступеня доктора філософії «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.

Дисертаційна робота побудована згідно вимог за традиційною схемою, та включає наступні складові: анотації, список публікацій автора, зміст, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, розділ з описом матеріалу та методів дослідження, три розділи власних досліджень, розділ з аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновки і практичні рекомендації, список використаних джерел літератури та додатки. Рукопис дисертації ілюстровано 66 рисунками, 3 формулами і 20 таблицями.

В **анотаціях** (стор. 2-19), поданих українською та англійською мовами, коротко відображені основні положення дисертаційної роботи.

У **«Вступі»** (стор. 25-31) здобувач обґрунтував актуальність проведеного дослідження, сформулював мету та завдання дослідження; визначив об'єкт та предмет дослідження; аргументовано зазначив обрані методи дослідження; показав наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначивши свій особистий внесок; описав географію наукових форумів з апробацією результатів виконаної наукової роботи. Звертає на себе увагу чисельність публікацій автора за темою дисертації у фахових наукових виданнях та наукових конгресах і конференціях (10) та широке впровадження результатів дослідження.

У **Розділі 1**, викладеному на 24 сторінках (стор. 32-55), здобувач послідовно і аргументовано приводить відомі погляди науковців щодо будови червоного кісткового мозку в нормі та його структурні компоненти. У чотирьох підрозділах детально подано: сучасні погляди на особливості будови червоного кісткового мозку (підрозділ 1.1); дані щодо характеристики мононуклеарних фагоцитів (підрозділ 1.2); характеристику гонадотропін-рилізінг гормонів (підрозділ 1.3); вплив флаваноїду кверцетину на ряд патологічних станів (підрозділ 1.4).

В огляді літератури автором подано різні точки зору, що представлені в науковій літературі та обґрунтовано мету дослідження, а також окреслено

дискусійні питання, або такі, що не знайшли достатнього висвітлення в літературі. У цілому, розділ свідчить про високу обізнаність автора щодо даної проблеми та вміння доступно узагальнити й подати матеріал. З огляду літератури впливають невивчені питання, які дисертант виніс як завдання свого дослідження та які знайшли відображення в його публікаціях.

З перших абзаців **Розділу 2** «Матеріали та методи дослідження» (стор. 55-64) автор акцентує увагу на тому, що дисертаційна дослідження проведено з дотриманням норм поводження з лабораторними тваринами за спеціально розробленим комплексним алгоритмом із застосуванням традиційних і сучасних методів і методик. У п'яти підрозділах Розділу 2 здобувачем подано: загальну характеристику дослідження та описано методи дослідження. Всі методи внесені до Розділу 2 рукопису дисертації, вдало поєднані між собою, чітко та лаконічно прописані, і відповідають поставленим меті й завданням роботи. Слід підкреслити творчий підхід дисертанта щодо вирішення поставлених завдань. Розділ містить 1 таблицю та 3 формули.

Розділи 3-5 (стор. 65-220) на 156 сторінках містять послідовне і логічне викладення власних результатів дослідження дисертанта відповідно поставлених мети та завдань дослідження.

Розділ 3 рукопису дисертації (стор. 65-147) представлений на 83 сторінках, розкриває результати власних досліджень, щодо морфологічних та структурних особливостей моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку білих щурів, які входять до контрольної групи та до групи при введенні триптореліну. Розділ містить 37 рисунків та 8 таблиць і завершується узагальнюючим резюме та переліком праць здобувача, в яких опубліковано дані результати.

У **Розділі 4** на 51 сторінках рукопису (стор. 148-198) розкрито морфофункціональну характеристику моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку у контрольній групі щурів та при введенні триптореліну з кверцетином. Розділ якісно ілюстрований значною кількістю мікрофотографій, містить 5 рисунків та 8 таблиць з даними.

Розділ теж завершується аргументованим резюме та переліком опублікованих робіт автора.

У **Розділі 5** на 22 сторінках (стор. 199-220) розкрито особливості експресії Ki67 та CD68 у трьох експериментальних групах на різних термінах дослідження моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку. Розділ 5 ілюстровано 24 рисунками, 3 таблицями і теж завершується аргументованим резюме та переліком опублікованих робіт автора.

У **Розділі 6** рукопису дисертації «Аналіз і узагальнення результатів досліджень», викладеному на 19 сторінках (стор. 221-239) здобувачем всебічно і детально обговорено отримані результати, наголошено на новизні і практичній значимості отриманих власних даних. Автор проводить аналіз і узагальнення результатів дослідження, які суттєво розширюють та поглиблюють знання щодо мофрфофункціональних змін моноцитарного паростку червоного кісткового мозку щурів за умов норми, та під впливом вищевказаних препаратів. Даний розділ повністю відображає положення, які сформульовані і обґрунтовані у трьох розділах (3, 4 і 5) власних досліджень рукопису. Розділ містить 27 узагальнюючих діаграм.

На підставі отриманих отриманих даних дисертантом сформульовані висновки (стор. 240-243), які завершують наукове дослідження, науково обґрунтовані, логічно випливають з отриманих результатів, відповідають меті та завданням дослідження, побудовані за змістом дисертації та достатньо широко висвітлені в наукових публікаціях Мартиненка Р.В.

Бібліографічний опис використаних джерел подано здобувачем у порядку посилань по ходу тексту рукопису на 16 сторінках рукопису (стор. 244-259). Із контент-аналізу джерельної бази рецензованої роботи випливає, що вона містить достатній спектр (136) як сучасних, так і класичних (фундаментальних) джерел наукової літератури. Бібліографічний опис використаних джерел оформлений з урахуванням Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне

посилання. Загальні положення та правила складання» за Ванкуверським стилем, віднесеним до рекомендованого переліку стилів з розміщенням у структурі рукопису дисертації відповідно вимог щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Завершує рукопис **додаток** до рукопису дисертації, які теж оформлені згідно вимог щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Дотримання принципів академічної доброчесності. Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних тестів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Полтавському державному медичному університеті текстових документів –магістерських, докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Мартиненка Р.В. «Морфофункціональна характеристика моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів» не містить виявлених текстових та інших запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами, назвами вузів. Виходячи із вищевикладеного дисертант науковцем високого рівня, який у своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових недоліків у роботі мною не виявлено, але є такі зауваження:

1. Переобтяженість власних досліджень математичними розрахунками, що заважають аналітично оцінити результати досліджень.

2. Для достовірного розуміння кількості бластних форм моноцитарного ряду від експериментальної моделі, необхідно проведення імуногістохімічного дослідження на експресію CD рецепторів проміжних форм, а власне монобластів.

Проте, ці зауваження не носять принципового характеру та не знижують наукової цінності дослідження і його практичної значущості.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні питання:

1. Чому об'єктом дослідження були обрані самці щурів, адже препарат «Трипторелін» впливає, на гіперпластичних процесів і у самок?

2. Чому дослідження червоного кісткового мозку проводилось власне на моноцитарному паростку?

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці. На мою думку, результати дисертації щодо морфофункціональної характеристики моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів можуть бути використані в якості наукового та методологічного підґрунтя для подальшого вивчення впливу триптореліну на організм лабораторних тварин. Отримані наукові дані щодо морфофункціональних змін моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів доцільно використовувати в навчальному та науково-дослідному процесах кафедр морфологічних, гістологічного профілю для поглибленого розуміння механізмів розвитку патологічних змін під дією екзогенних та ендогенних чинників.

Висновок. Дисертаційна робота Мартиненко Романа Віталійовича «Морфофункціональна характеристика моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну у щурів» яка виконана під керівництвом доктора медичичних наук, професора Шепітька

Володимира Івановича, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані дані, що мають велике теоретичне та практичне значення для медицини і в сукупності вирішують важливу наукову задачу – закономірності морфогенезу органів та тканин у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників. На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота Мартиненко Романа Віталійовича за актуальністю, об'ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю положень і висновків відповідає п. 6, 7 вимог до присудження ступеня доктора філософії «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, а її автор може бути рекомендований до присудження наукового ступеню доктор філософії за спеціальністю 222 - Медицина, галузі знань 22 - Охорона здоров'я.

ОФІЦІЙНИЙ РЕЦЕНЗЕНТ:

завідувачки кафедри акушерства
та гінекології №1 Полтавського
державного медичного університету

МОЗ України д.мед.н., професор  Антоніна ГРОМОВА



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів

З. Г. Бойко