

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора, завідувача кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України Небесної Зої Михайлівни на дисертаційну роботу Ворошилової Тетяни Анатоліївни на тему «Морфофункціональна характеристика структурних компонентів інтерстицію міокарда при центральному блокуванні синтезу гонадотропіна та введенні кверцетину у щурів», яка подана до захисту у спеціалізовану вчену раду при Полтавському державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України для розгляду та проведення разового захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Ступінь актуальності обраної теми.

Серцево-судинні захворювання залишаються однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Вони є головною причиною смертності у світі, випереджаючи онкологічні та інші хронічні хвороби. За даними ВООЗ, щороку близько 18 млн. людей помирають від серцево-судинних захворювань. Серцево-судинні захворювання – це не лише медична, а й соціально-економічна проблема, яка впливає на тривалість та якість життя людей. Враховуючи темпи їх поширення, профілактика, рання діагностика та новітні методи лікування мають критичне значення.

Трипторелін є агоністом гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) і є важливим лікарським засобом для лікування гормонозалежних захворювань у онкології, гінекології, ендокринології та репродуктивній медицині. Тестостерон є основним чоловічим статевим гормоном, який впливає не лише на репродуктивну систему, а й на метаболізм, м'язову масу, щільність кісток і

серцево-судинне здоров'я. Баланс рівня тестостерону є ключовим: і низький, і надмірний рівень можуть впливати на серцево-судинну систему.

У міокарді пухка сполучна тканина відіграє важливу роль у структурній організації серцевого м'яза та його функціонуванні, забезпечує підтримку, зв'язок і живлення міокарда. Таким чином, прошарки пухкої сполучної тканини є важливими не тільки для підтримки структури серця, але й для його нормальної роботи, кровопостачання та координації скорочень.

Тестостерон є ключовим регулятором імунної системи, зокрема, він впливає на функцію макрофагів – клітин, що відіграють центральну роль у вродженому імунитеті, запаленні та відновленні тканин. Тестостерон регулює баланс макрофагів, зокрема їх субпопуляцій M1 і M2.

Кверцетин – це природний флавоноїд (антиоксидант), він має потужні протизапальні, антиоксидантні та імуномодуючі властивості, що робить його корисним для функціонування серця та імунної системи. Допомагає знижувати тиск, покращувати роботу судин і підтримувати імунітет. Може стимулювати вироблення тестостерону та зменшувати рівень естрогену у чоловіків. Є корисним у профілактиці серцево-судинних хвороб, раку та діабету.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Ворошилової Тетяни Анатоліївни яка присвячена встановленню особливостей структурних компонентів інтерстицію міокарда шлуночків при трипторелін-індукованій центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та корекції цього стану введенням кверцетину з застосуванням сучасних методик, актуальна, своєчасна і важлива як з теоретичної так і практичної точки зору.

Оцінка наукового рівня дисертаційної і наукових публікацій здобувачки.

Дисертаційна робота Ворошилової Тетяни Анатоліївни виконана відповідно до плану наукових досліджень Полтавського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної теми: «Експериментально-

морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», (№ держреєстрації 0119U102925), а дисертантка є співвиконавицею вказаної науково-дослідної роботи.

Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Використані авторкою методи дослідження дозволяють вирішити поставлені завдання, а статистичний аналіз забезпечив достовірність отриманих результатів. Усі наукові положення роботи та висновки обґрунтовані та відповідають меті та завданням дослідження.

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 4 статті у фахових наукових виданнях України (3 – у наукових виданнях, що індексуються наукометричними базами Scopus та Web of Science), 4 публікації у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. В опублікованих працях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи, які свідчать про повноту викладу наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачкою досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

У дисертаційній роботі вперше на великому експериментальному матеріалі із застосуванням комплексу експериментального, мікроскопічного, біохімічного, імуногістохімічного та статистичного методів дослідження встановлено особливості змін структурних компонентів інтерстицію міокарда шлуночків при трипторелін-індукованій центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та за умов застосування в якості корекції кверцетину.

Представлено результати щодо введення триптореліну дослідним тваринам, який викликав асептичне запалення, розширення прошарків пухкої волокнистої сполучної тканини (ендомізію та перимізію), активації тканинних

базофілів та макрофагів, що морфологічно виразно проявляється через 3-12 місяців.

Вперше показано, що ремоделювання гемомікроциркуляторного русла інтерстицію міокарда шлуночків при дії триптореліну підтверджувалося морфометрично зміною діаметрів артеріальних та венозних ланок із їх повнокров'ям, що досягало свого пікового значення на 6 місяць в дослідних групах і зниженням його за умов застосування коригуючого препарату кверцетину.

Вперше досліджено, що введення триптореліну з метою блокади синтезу лютеїнізуючого гормону проявляється активацією оксидативного стресу в серці щурів, зниженням антиоксидантного захисту з утворенням активних форм кисню. Вивчено функціонування про- та антиоксидантних процесів за умов корекції кверцетином.

Вперше з'ясовано, що за умов дії триптореліну в інтерстиції серця тварин зростає число макрофагів, а за умов використання коригуючого чинника кверцетину змінюється співвідношення макрофагів субпопуляцій M1 і M2.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Ступінь обґрунтованості дисертації підтверджується обсягом досліджуваного матеріалу (60 білих лабораторних щурів), достатнім об'ємом проведених досліджень, правильним вибором методологічних підходів та інформативних методів, достовірній статистичній обробці даних. Встановлені дані дисертаційної роботи ілюстровано якісними мікрофотографіями, таблицями та діаграмами із статистично обробленим цифровим матеріалом, що вказує на доказовість та документально підтверджує проведення досліджень, полегшує сприйняття матеріалу, підкреслює високу обґрунтованість дисертаційних положень. Висновки дисертаційної роботи є логічними, базуються на основних положеннях дослідження та відповідають поставленим завданням.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертантка демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, уміння вирішувати поставлені наукові завдання. За допомогою широкого спектру методів дослідження (експериментального, біохімічного, гістологічного, імуногістохімічного, статистичного) здобувачка визначила реакцію ланок гемомікроциркуляторного русла інтерстицію міокарда шлуночків, зміною субпопуляцій M1/M2-макрофагів, з'ясувала ступінь оксидативного ушкодження тканин серця при трипторелін-індукованій центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та введенні кверцетину, а також з'ясувала вплив пригнічення синтезу тестостерону на активність каспази-3 в тканинах інтерстицію міокарда шлуночків, показала динаміку впливу триптореліну та триптореліну і кверцетину на ферменти циклу оксиду азоту в інтерстиції міокарда щурів.

Тому вважаю, що поставлені наукові завдання авторкою виконані на високому методологічному рівні, а Ворошилова Тетяна Анатоліївна є самостійним науковцем, що оволоділа необхідними компетентностями рівня доктора філософії.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Одержані авторкою наукові результати розкривають особливості морфологічних та функціональних змін стану структурних компонентів інтерстицію міокарда при трипторелін-індукованій центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та корекції цього стану введенням кверцетину. Отримані дані можуть слугувати теоретичним підґрунтям у комплексному лікуванні хворих кардіологічного профілю.

Отримані результати допомагають поглибити теоретичне розуміння адаптаційних процесів у інтерстиції міокарда за умов трипторелін-індукованій центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та корекції цього стану введенням кверцетину, а також є основою для використання результатів

у науково-практичній діяльності та навчальному процесі при підготовці профільних фахівців.

Основні положення та висновки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу на кафедрах гістології, цитології та ембріології, кафедрі анатомії вищих навчальних закладів України.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Ворошилової Тетяни Анатоліївни викладена українською мовою і має структуру у відповідності до сучасних вимог. Експериментальне дослідження проведено на 60 білих статевозрілих щурах – самцях. Обрані методи дослідження: гістологічні, біохімічні, імуногістохімічні, статистичний дозволили досягти поставленої мети та вирішити завдання дисертації. Отримані результати роботи представлені статистично обробленими даними. Проведені дослідження схвалені комісією з питань біологічної етики Української медичної стоматологічної академії (№ 179 від 28.01.2020 року). Дисертацію викладено на 188 сторінках машинописного тексту, включає 41 рисунки, 64 мікрофотографії та містить 5 таблиць. Наукова робота складається із анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, та додатків. Список використаної літератури включає 249 джерел.

В «Анотаціях» поданих українською та англійською мовами стисло наведені основні положення дисертаційної роботи.

У «Вступі» авторка логічно обґрунтовує актуальність теми наукової роботи та необхідність вирішення задачі – встановлення змін структурних компонентів інтерстицію міокарда шлуночків при трипторелін-індукованій центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та корекції цього стану введенням кверцетину. У даному розділі чітко визначені мета і задачі

дослідження, вказана наукова новизна та практична цінність дисертаційної роботи, представлені матеріали апробації та публікації.

В першому розділі «Огляд літератури» авторка проводить детальний аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних першоджерел щодо сучасного стану досліджень структурних компонентів інтерстицію міокарда шлуночків у нормі, при депривації синтезу тестостерону та при введенні кверцетину.

В другому розділі «Матеріал і методи досліджень» авторка описує об'єкт дослідження, методи обробки отриманого матеріалу, що був необхідний для досягнення поставлених завдань. Матеріалом для дослідження був міокард шлуночків тварин інтактної та експериментальних груп. Дослідження проведені на лабораторних статевозрілих білих щурах, які вважаються придатними для даних експериментів. Утримання та маніпуляції з тваринами проводились у відповідності до існуючих вимог та положень України та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та Закону України №3447 «Про захист тварин від жорстокого поводження» IV від 21.02.2006 р.

У третьому розділі «Характеристика інтерстицію міокарда шлуночків при введенні триптореліну та корекції стану введенням кверцетину у щурів» представлені результати власних дослідження які відображають характеристику інтерстицію міокарда шлуночків у контрольній групі щурів, реакцію структурних компонентів інтерстицію міокарда шлуночків, сполучно-тканинного компонента, клітинного компонента, гемомікроциркуляторного русла інтерстицію міокарда шлуночків при введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином. Розділ ілюстрований високоінформативними мікрофотографіями.

У четвертому розділі «Вплив водорозчинної форми кверцетину на метаболічні зміни в серці щурів за умов тривалої блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном» детально наведено результати впливу

водорозчинної форми кверцетину на продукцію супероксидного аніон-радикалу, активність антиоксидантних ферментів, перекисного окиснення ліпідів, активність ферментів циклу оксиду азоту в серці щурів за умов тривалої блокади синтезу лютеїнізуючого гормону триптореліном.

У п'ятому розділі «Вплив довготривалого блокування релізінггормону на зміни в поляризації макрофагів серця на тлі введення кверцетину у щурів» представлено результати кількісного показника клітин моноцитарно-макрофагального ряду та фібробластів інтерстицію міокарда шлуночків, які зв'язуються з рецепторами CD 68+ та CD 163+ при введенні триптореліну, характеристику кількісного показника клітин моноцитарно-макрофагального ряду та фібробластів інтерстицію міокарда шлуночків, які зв'язуються з рецепторами CD 68+ та CD 163+ при введенні триптореліну і кверцетину, характеристику кількісного показника активності каспази-3 в тканинах інтерстицію міокарда шлуночків при довготривалому блокуванні релізінггормону у щурів-самців та введенні кверцетину.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», дисертантка досить вдало проводить аналіз отриманих результатів у вигляді порівняння основних етапів проведених досліджень. В цьому розділі наведені основні положення роботи, отримані дані співставленні з літературними.

Робота закінчується сімома висновками, які відповідають завданням дослідження, висвітлюють новизну проведених досліджень. Висновки повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманому авторкою фактичному матеріалі.

Список використаної літератури включає 249 джерел на які є посилання у роботі, оформлені згідно вимог.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати досліджень, викладених у дисертаційній роботі, наукових публікаціях рекомендовані до використання у науковій та навчальній роботі,

при викладанні матеріалу для студентів вищих медичних закладів освіти на кафедрах гістології, цитології та ембріології, ендокринології, патологічної анатомії та патологічної фізіології, а також використані в лекційному матеріалі для інтернів і слухачів курсів тематичного удосконалення, при написанні монографій, підручників та навчальних посібників.

Отримані дані проведеного наукового дослідження, можуть використовуватися як в теоретичній, так і в практичній медицині і, отже, можуть в подальшому впроваджуватися у практичну діяльність відповідних лікувально-профілактичних установ.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зміст дисертації відповідає темі дослідження і розкриває її суть. Дисертаційна робота написана українською мовою, оформлена згідно існуючих вимог. Оцінюючи дисертаційну роботу Ворошилової Тетяни Анатоліївни загалом позитивно, слід відмітити деякі недоліки і побажання:

1. На рисунку 6.2 доцільно додати критерії достовірності.
2. Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» доцільно було б не розділяти на підрозділи.
3. У списку використаної літератури зустрічаються окремі застарілі першоджерела, варто було б їх не використовувати.
4. У тексті дисертації допущені окремі неточності стилістичного, орфографічного та комп'ютерного характеру.

При аналізі дисертаційної роботи виникло декілька запитань, переважно дискусійного характеру, на які хотілося б почути відповідь дисертантки:

1. Чому Ви обрали для імуногістохімічного дослідження матеріалу шлуночків серця саме маркери CD 163 та CD 68?
2. Чому об'єктом дослідження були обрані самці щурів, адже препарат «Трипторелін» впливає, на гіперпластичні процеси і у самок?

3. Які на вашу думку клітини серця виступають, як «клітини-мішені» до триптореліну?

Вказуючи на існуючі незначні недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності не знижують наукової цінності практичного і теоретичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків дисертації.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі. Під час вивчення матеріалів дисертації Ворошилової Тетяни Анатоліївни, аналізу наукових публікацій дисертантки, не було виявлено порушень академічної доброчесності, ознак плагіату, фальсифікацій чи інших порушень. Наявні співпадіння відповідають власним публікаціям, загальноновживаним термінам і фразам, всі цитовані фрази містять посилання на першоджерела.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Ворошилової Тетяни Анатоліївни на тему «Морфофункціональна характеристика структурних компонентів інтерстицію міокарда при центральному блокуванні синтезу гонадотропіна та введенні кверцетину у щурів» яка присвячена вирішенню наукового завдання, що полягає у з'ясуванні особливостей морфофункціональних змін інтерстицію міокарда за умов трипторелін-індукованій центральної депривації синтезу лютеїнізуючого гормону та корекції цього стану введенням кверцетину.

За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, методичним і теоретичним рівнем, достатністю і повнотою опублікування результатів, апробації на наукових форумах різного рівня, достовірністю висновків, науковою новизною, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету

Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року (зі змінами) та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12 січня 2017 року № 40, а її авторка Ворошилова Тетяна Анатоліївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук, професор,
завідувач кафедри гістології та ембріології
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України

Зоя НЕБЕСНА

