

Відгук

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора, завідувача відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

Паньківа Володимира Івановича

на дисертаційну роботу Мараховського Ігоря Олеговича на тему «Застосування вітаміну D для терапії порушень функції чоловічих статевих залоз (експериментальне дослідження)»,

подану до разової спеціалізованої вченої ради ID 4418

при ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії наук України» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «09 – Біологія», за спеціальністю «091 – Біологія»

1. Актуальність теми. Тематика дослідження є не тільки актуальною, але й своєчасною та соціально значущою, оскільки зниження репродуктивного потенціалу залишається проблемою у всьому світі. Чоловічий фактор спричиняє безпліддя у 40–50 % випадків подружніх пар. При цьому основними чинниками зниження фертильності є запальні захворювання органів статевої системи, тестикулярна недостатність, крипторхізм, варикоцеле, еректильна або еякуляційна дисфункція, ендокринні розлади, вроджені аномалії та екологічні причини, які викликають зниження якості сперми та інші порушення відтворювальної здатності організму. Хоча значна частина чоловічого безпліддя ідіопатична, більшість випадків безпліддя спричинені саме простатитом та ураженням яєчок (гонадопатіями), що й обумовлює важливість вивчення методів корекції цих розладів. Останнім часом серед засобів ефективного впливу на репродуктивну систему виділяють вітамін D, адже в клітинах майже всіх

органів статевої системи, виявлено рецептори до цього вітаміну-гормону. Наявні свідчення існування взаємозв'язку між низьким рівнем вітаміну D та зменшенням кількості рухливих, а також морфологічно незрілих форм спермій.

Особливість актуальної рецензованої дисертаційної роботи полягає у тому, що вона присвячена вивченню дії вітаміну D на основні функції статевих залоз самців щурів із експериментальними моделями репродуктопатій, які відображають найбільш розповсюджені в клінічній практиці варіанти безпліддя у чоловіків, а саме, тестикулярні ураження та хронічні запальні процеси передміхурової залози та сім'яних пухирців.

Водночас проблема лікування розладів чоловічого здоров'я, попри значні успіхи сучасної медицини та фармакології, зостається і натеper однією з не до кінця вирішених, оскільки накопичені в останні роки дані свідчать, що традиційні методи терапії чоловічої гіпофертильності недостатньо ефективні.

Отже, вищенаведене й обумовило мету дисертаційної роботи, а саме: експериментальне обґрунтування застосування вітаміну D для корекції порушень репродуктивної функції в особин чоловічої статі.

2. Зв'язок роботи з державними та галузевими науковими програмами. Робота виконана в рамках НДР Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вона є фрагментом НДР АМН 04.20 «Визначення ролі дефіциту та недостатності вітаміну D в розвитку дисфункцій статевих залоз, обґрунтування підходів до їх терапії» (номер державної реєстрації: 0119U102387) та АМН 01.23 «Визначення ролі D-гормону у профілактиці доброякісної гіперплазії передміхурової залози та обґрунтування методів корекції обумовлених нею репродуктопатій» (номер державної реєстрації: 0122U200369).

3. Наукова новизна. Варто відзначити, що здобувачем визначені головні патогенетичні шляхи позитивного впливу вітаміну D на стан

4. Практичне значення. Проведені дослідження є теоретичною основою для застосування вітаміну D в комплексних схемах терапії чоловічих репродуктопатій, які обумовлені хронічним простатитом, та ураженням статевих залоз, а також можуть стати підґрунтям для рекомендацій щодо використання холекальциферолу разом із якірцями сланкими для лікування тестикулярних варіантів чоловічої неплідності, що буде сприяти не тільки покращенню якості життя чоловіків, а й має першорядне соціальне значення для вирішення питання реалізації репродуктивної функції у подружніх парах.

Результати та нові теоретичні та практичні рекомендації дисертаційної роботи упроваджено в науково-дослідну роботу та використовувались у навчальному процесі низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України, а саме: в експериментальній дослідницькій роботі відділу експериментальної ендокринології, а також відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», у навчальному процесі Національного педагогічного університету ім. Г. С. Сковороди, на кафедрі біохімії та ветеринарної медицини й на кафедрі нормальної та патофізіології Національного фармацевтичного університету, на кафедрі соціально-гуманітарних та біомедичних дисциплін ПЗВО Харківського інституту медицини та біомедичних наук.

5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Дисертаційна робота І. О. Мараховського виконана на високому методичному рівні. Достовірність отриманих результатів забезпечується використанням сучасних гормональних, біохімічних, імунологічних, гістологічних та статистичних методів, які відповідають меті та завданням роботи. В роботі використано сучасну апаратуру, яка пройшла метрологічний контроль. Заслуговує на увагу той факт, що висновки та основні наукові положення дисертації обґрунтовані та базуються на

репродуктивної функції за умов створення експериментальних моделей її порушення в особин чоловічої статі.

Зокрема вперше встановлено, що холекальциферол при застосуванні його *per os* сприяє посиленню реалізації дії екзогенного тестостерону на сім'яні пухирці та позитивно впливає на гістоструктуру передміхурової залози за умов моделювання її запалення в експерименті. Вперше показано, що ректальне застосування фармкомпозиції, яка містить простатилен та холекальциферол, суттєво зменшує кількість патологічно змінених форм сперміїв та є ефективним стосовно спарювальної функції самців щурів з експериментальним простатитом. Доведено, що сумісне застосування холекальциферолу та простатилену посилює фертилізаційну здатність сперми самців щурів зі змодельованим запаленням передміхурової залози. Вперше встановлено, що холекальциферол потенціює антиоксидантні та простатопротекторні властивості простатилену, що є передумовою для відновлення репродуктивної функції особин чоловічої статі за наявності простатиту.

Вперше доведено, що холекальциферол при застосуванні його самцям щурів із серотоніновим ураженням яєчок нормалізує кількість сперматогоніїв та індекс сперматогенезу. Показано, що за ефектом позитивного впливу на морфологічний стан сім'яників холекальциферол не поступається якірцям сланким, а при комплексному їх застосуванні експериментальним тваринам ця позитивна дія потенціюється. Встановлено, що сумісне введення холекальциферолу та якірців сланких самцям щурів із гонадопатією позитивно впливає на всі показники спермограм. Результатом цього стало суттєве зростання кількості живих плодів у самок, які були запліднені самцями із серотоніновим ураженням яєчок. Вперше встановлено, що застосування комбінацій холекальциферолу та якірців сланких самцям щурів із гонадопатією сприяє нормалізації тестостерон-естрадіолового співвідношення.

достатній кількості експериментального матеріалу. Наукові положення, сформульовані в дисертаційній роботі є обґрунтованими і достовірними, достатньою мірою узагальнюють сутність отриманих результатів та відповідають на питання, що сформульовані в завданнях дослідження.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Апробація результатів дисертації. Результати досліджень повною мірою висвітлені у 28 наукових працях, у тому числі 8 статтях у співавторстві у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України (з них 5 – у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus), 20 робіт (тез) надруковано у наукових збірниках і матеріалах наукових форумів різних рівнів.

7. Оцінка змісту дисертації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу складено за загальноприйнятою схемою. Дисертацію викладено українською мовою на 241 сторінці. У роботі представлено такі розділи: анотація, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, два розділи власних досліджень (які представлені сімома та шістьма підрозділами), аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, перелік використаних джерел, який налічує 307 посилань, роботу ілюстровано 30 таблицями та 66 рисунками.

Дисертація оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, затвердженими постановою № 44 КМУ від 12 січня 2022 р. та наказом МОН України від 12.01.2017 № 40.

Вступ у дисертації представлено підрозділами: актуальність теми; зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами; мета та завдання дослідження; визначено об'єкт, предмет дослідження, наведено методи дослідження; у вступі також приведено наукову новизну одержаних результатів, їхнє практичне значення, особистий внесок здобувача, а також наведено дані про апробацію результатів дисертації та відомості про наукові публікації за матеріалами дисертаційної роботи.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 1 **Огляд літератури** складається з двох підрозділів. У першому підрозділі Мараховський І.О. проаналізував сучасні наукові літературні дані, які відображають будову функцію та гормональну регуляцію чоловічих статевих залоз. У другому підрозділі висвітлено сучасні уявлення про значення ролі вітаміну D у забезпеченні функції статевих залоз особин чоловічої статі. Огляд літератури проведено з використанням достатнього об'єму вітчизняної та закордонної літератури, що дозволяє розкрити не лише актуальність теми але й обґрунтувати наукові завдання роботи.

Зауважень до розділу немає.

В розділі «**Матеріал та методи дослідження**» детально описано умови проведення досліджень щодо моделювання експериментального простатиту та гонадопатії у щурів, схеми корекції репродуктопатій, методи дослідження. Методи, що використані у роботі, сучасні та адекватні поставленим завданням.

Зауважень до розділу немає.

У **розділі 3** автором вивчено дію вітаміну D застосованого самостійно та в комбінації з простатиленом для корекції репродуктивних розладів унаслідок експериментального простатиту щурів. Розділ викладено на 31 сторінці та містить 7 підрозділів, у яких наведено дані щодо вмісту лейкоцитів та швидкості зсідання еритроцитів у периферичній крові, масові коефіцієнти органів, біохімічні та гормональні показники крові, стан сперматогенезу, зміни статевої поведінки, стан репродуктивної функції, морфологічна будова передміхурової залози та сім'яників після моделювання та за умов корекції.

У цьому розділі описано дослідження щодо ураження передміхурової залози у щурів зі змодельованим експериментальним простатитом, показано ефективність додавання вітаміну D у схеми корекції розладів інкреторної, генеративної та копулятивної функції особин із гіпофертильністю унаслідок запалення передміхурової залози.

У розділі наведено дані про ефективність ректального застосування композиції холекальциферолу з простатопротектором, де виявлено позитивну дію на пошкоджену внаслідок кріотравми залозу самців щурів із відновленням її гістоструктури, зменшення інтенсивності запалення, нормалізацію андрогенного статусу. Також встановлено покращення репродуктивної функції (активізація статевої поведінки, нормалізація сперматогенезу, фертильності, плідності, тощо), що не поступається, а навіть виявляється кращим за дію відомого простатопротектора простатилену.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 4. У цьому розділі дисертант викладає за аналогічною схемою дію вітаміну D, застосованого самостійно або в комбінації з Трібестаном (екстракт якірців сланких) для корекції експериментальної гонадопатії. Розділ викладено на 44 сторінках та містить 6 підрозділів. Дисертант у матеріалах цього розділу підсумовує, що моделювання гіпофункції сім'яників за допомогою серотоніну гідрохлориду призводить до виникнення у тестикулярній тканині сім'яників щурів патологічних змін та зниження рівня андрогенного статусу організму. Це призводить до зниження репродуктивного потенціалу самців, що виражається у зменшенні вагітних самок та збільшенні у них загальної загибелі плодів. За умов гонадопатії в щурів спостерігається погіршення всіх показників спермограми (зниження кількості гамет та відсотку рухливих форм сперміїв, а також зростання відсотка патологічних форм сперматозоїдів), пригнічується статева поведінка.

При вивченні комбінованого використання вітаміну D сумісно з препаратом, що містить екстракт якірців сланких, при експериментальній серотоніновій гонадопатії спостерігається нормалізація маси сім'яників, їхніх придатків, гіпофізів, покращується репродуктивний потенціал самців. Окрім того у самців тварин відновлюється фертильність та плідність, зменшуються дистрофічно-деструктивні прояви з боку статевих клітин, покращується

андрогенний статус організму, всі показники спермограми та статеві поведінка. Сумісне застосування вітаміну D разом із Трібестаном більш ефективно щодо корекції репродуктивного потенціалу самців із гонадопатією ніж один із зазначених компонентів.

Зауважень до розділу немає.

В обох розділах експериментальних даних детально висвітлено стан репродуктивної функції та морфологічну будову органів статевої системи за умов моделювання та корекції.

Розділ 5 дисертації присвячено **узагальненню та обговоренню результатів**. Розділ викладено на 20 сторінках тексту автор, де проведено детальний аналіз, обговорення отриманих у дисертації даних та порівняння їх із результатами інших авторів.

Зауважень до розділу немає.

Висновки логічно випливають із результатів проведених досліджень, є належно обґрунтованими, чіткими і відповідають меті та завданням дослідження.

Список використаної літератури упорядкований відповідно до вимог ДАК МОН України. У роботі подано першоджерела переважно за останні 5 років.

Зауважень до цих розділів немає.

8. Недоліки дисертації відносно її змісту та оформлення. При загальній позитивній оцінці дисертаційної роботи є запитання та зауваження. Іноді трапляються недоліки щодо форматування. Але зазначені зауваження жодною мірою не знижують загальної позитивної оцінки представленого дисертаційного дослідження.

При рецензії дисертації виникли запитання, що можуть бути предметом дискусії:

1. Якому варіанту захворювання у чоловіків відповідає серотонінова модель гонадопатії у щурів?

2. Чому у Вашому експериментальному дослідженні не спостерігалось суттєвого зростання рівня тестостерону в крові після застосування холекальциферолу на відміну від інших досліджень?

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Мараховського Ігоря Олеговича «Застосування вітаміну D для терапії порушень функції чоловічих статевих залоз (експериментальне дослідження)» є завершеною науковою працею. За науковим рівнем дисертації та публікацій, новизною представлених теоретичних та експериментальних результатів досліджень, їх науковою обґрунтованістю, рівнем виконання наукового завдання та оволодіння методологією наукової діяльності дисертаційна робота Мараховського Ігоря Олеговича за темою «Застосування вітаміну D для терапії порушень функції чоловічих статевих залоз (експериментальне дослідження)» відповідає вимогам п. 5-9 «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 заслуговує на присудження ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю «091 - Біологія».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
завідувач відділу профілактики,
лікування цукрового діабету та його
ускладнень Українського науково-
практичного центру ендокринної
хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України



Володимир ПАНЬКІВ

ПІДПИС

ЗАСВІДЧУЮ

