

**Відгук  
офіційного опонента**  
**доктора біологічних наук, доцента, старшого дослідника**  
**доцента кафедри нормальної та патологічної фізіології**  
**Національного фармацевтичного університету**  
**Селюкової Наталії Юріївни**

на дисертаційну роботу Мараховського Ігоря Олеговича  
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 медичних наук  
України» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань  
«09 – Біологія», за спеціальністю «091 – Біологія»

### **1. Актуальність обраної теми.**

Актуальність обраної теми полягає в тому, що порушення функції чоловічих статевих залоз, такі як хронічний простатит та ураження статевих залоз, мають великий вплив на якість життя чоловіків і можуть спричиняти репродуктивні проблеми. Застосування вітаміну D, як частини комплексної терапії, може мати потенціал для підтримки та поліпшення функції статевих залоз. Експериментальне дослідження в цьому напрямку може допомогти виявити та підтвердити його ефективність, що робить цю тему важливою і актуальною.

Представлена дисертаційна робота є актуальною, оскільки вона вирішує важливе наукове завдання, спрямоване на пошук нових методів корекції порушень функції чоловічих статевих залоз.

**2. Зв'язок роботи з державними та галузевими науковими програмами.** Подана до захисту дисертаційна робота виконана в рамках 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 доброкісної гіперплазії передміхурової залози та обґрунтування методів корекції обумовлених нею репродуктопатій» (номер державної реєстрації: 0122U200369).

**3. Наукова новизна отриманих результатів.** В дисертаційній роботі Мараховського І. О. визначені головні патогенетичні шляхи позитивного впливу вітаміну D на стан репродуктивної функції за умов її порушення в експерименті у особин чоловічої статі.

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. Автором 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 сперматогоній та індекс сперматогенезу. Новим є той факт, що за ефектом позитивного впливу на морфологічний стан сім'янників 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 заплідненні самцями із серотоніновим ураженням яєчок. Вперше встановлено, що застосування комбінації холекальциферолу та якірців сланких самцям щурів із гонадопатією сприяє нормалізації тестостерон-естрадіолового співвідношення.

**4. Практичне значення.** Проведенні дослідження є основою для обґрунтування застосування препаратів вітаміну D в комплексних схемах корекції чоловічих репродуктопатій, які обумовлені хронічним простатитом та ураженням статевих залоз.

Запропоноване комбіноване застосування вітаміну D разом із простатопротектором Простатиленом буде сприяти більш суттєвому зменшенню інтенсивності запального процесу, відновленню гістоструктури передміхурової залози, що є підґрунтям для нормалізації андрогенного статусу та сперматогенезу за умов наявності хронічного простатиту.

Розроблено склад та зареєстровано технологію одержання м'якого засобу для ректального використування у формі гелю, що містить фармацевтичну композицію, яка складається із холекальциферолу та Простатилену. (Державний реєстраційний номер: 0623U000022, № Держреєстрації НДДКР: 0119U102387).

Нормалізація маси гонад та їхніх придатків, зменшення деструктивних проявів із боку статевих клітин у період росту та диференціювання, покращення рівня андрогенізації, параметрів спермограм та статевої поведінки, відновлення фертильності самців щурів з експериментальною гонадопатією може бути підґрунтям для рекомендацій щодо використання холекальцефиролу разом з якірцями сланкими для лікування тестикулярних варіантів чоловічої неплідності.

Результати дисертаційної роботи упроваджено в науково-дослідну роботу та використовувались у навчальному процесі низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України, а саме: в експериментально дослідницьку роботу відділів експериментальної ендокринології, патоморфології та генетики ендокринних захворювань ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», навчальний процес національного педагогічного університету ім. Г. С. Сковороди, на кафедрі біохімії та ветеринарної медицини, на кафедрі нормальні та патофізіології Національного фармацевтичного університету, на кафедрі

соціально-гуманітарних та біомедичних дисциплін ПЗВО Харківського інституту медицини та біомедичних наук.

**5. Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Достовірність наукових положень, результатів і висновків дисертації визначається ретельно продуманою логікою досліджень, використанням широкого спектру сучасних методів дослідження (фізіологічних, цитологічних, імуноферментних, біохімічних, етологічних, гістологічних), значним обсягом експериментальної роботи та застосуванням сучасних методів статистичного аналізу отриманих даних. В роботі використано сучасну апаратуру, яка пройшла відповідний метрологічний контроль. Дисертаційну роботу І. О. Мараховського виконано на високому методичному рівні, що дає можливість отримати відповіді на питання, окреслені у завданнях дослідження. Висновки, сформульовані у роботі, відповідають зазначеному завданням.

**6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Апробація результатів дисертації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 28 наукових праць, у тому числі 8 статей у співавторстві у фахових наукових виданнях України (рекомендованих ДАК МОН України) та включених до міжнародних наукометричних баз даних. За результатами роботи було зроблено доповіді, 20 робіт, список яких наведено у дисертації, надруковано у збірниках і тезах конференцій.

## **7. Оцінка змісту дисертації.**

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота побудована за класичним планом та містить всі необхідні розділи: анотацію українською та англійською мовами, зміст, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, матеріали та методи, два розділи результатів власних досліджень, узагальнення та обговорення результатів, висновки, перелік використаних

джерел, додатки. Дисертаційну роботу викладено на 241 сторінці, проілюстровано 66 рисунками та 30 таблицями. Список використаних джерел включає 307 посилань.

У розділі **Вступ** описано актуальність, мету, завдання роботи, об'єкт і предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів. Наведено інформацію щодо особистого внеску здобувача, апробації результатів та об'єму дисертації.

*Зауважень до розділу немає.*

Розділ **Огляд літератури** складається з 2 підрозділів: 1.1. Будова, функція та гормональна регуляція функціонування чоловічих статевих залоз; 1.2. Значення вітаміну D в забезпеченні функцій статевих залоз у особин чоловічої статі в яких автор описав механізм утворення статевих гормонів та причини порушення сперматогенезу, які регулюються за допомогою цілого ряду гормонів та біологічних речовин. Проаналізовано результати сучасних даних щодо фізіологічної ролі вітаміну D, виявлено тенденцію до його зниження у населення України. Нестача цього вітаміну сприяє порушенню репродуктивної функції у чоловіків для забезпечення адекватної продукції статевих гормонів, зокрема тестостерону.

*Зауважень до розділу немає.*

В розділі «**Матеріал та методи дослідження**» детально описано умови проведення досліджень, використані лінії експериментальних тварин, детально описано проведення двох патологічних моделей, реактиви які для цього використовувались, методи дослідження. Адекватність та широкий спектр застосованих методів дозволили досягти встановленої мети й виконати поставлені завдання, отримати чіткі й достовірні результати, зробити належні висновки.

*Зауважень до розділу немає.*

У розділі **З** власних досліджень автор вивчав дію вітаміну D застосованого самостійно та в комбінації з Простатиленом для корекції репродуктивних розладів унаслідок експериментального простатиту.

Проведено вивчення показників: кількості лейкоцитів у периферійній крові, маси органів, спермограм, маси статевих органів самців із експериментальним простатитом після корекції. Зроблено висновок, що корекція експериментальним простатитом вітаміном D та Простатилена при різних способах введення призводило до зменшення інтенсивності запального процесу. Корекція експериментального простатиту вітаміном D та Простатиленом у різних способах введення призвело до зменшення інтенсивності запального процесу, яке супроводжувалося нормалізацією стану статевих органів. Проаналізовано біохімічні та гормональні показники у сироватці крові щурів: вмісту метаболітів циклу оксиду азоту, аргініну, вміст активних продуктів тіобарбітурової кислоти, вміст кальцію, фосфору та лужної фосфатази, активність аланін- та аспартаттрансаміназ, вміст статевих гормонів. Проведено спермограми - у щурів із експериментальним простатитом сумісна дія Простатилена та вітаміну D веде до покращення рухливості сперматозоїдів та меншої зустрічальності клітин патологічної форми. Ці зміни більш виразливи при ректальному введенні гелю з обома компонентами. Проведена оцінка статевої поведінки самців з експериментальним простатитом після корекції відзначалось збільшення в 1,2 рази наближень самця до самки, збільшення кількості інтромісій. Безпосередньо спарювальна поведінка спостерігалась у 80 % тварин, з яких лише половина досягала еякуляції. Проведено морфологічні дослідження передміхурової залози та сім'янників за умов експериментального простатиту та після застосування вітаміну D у різних схемах корекції. Виявлено позитивну дію на пошкоджену внаслідок кріотравми залозу самців щурів із відновленням її гістоструктури, зменшенням інтенсивності запалення, нормалізацією андрогенного статусу. Встановлено покращення репродуктивної функції що не поступається, а навіть виявляється кращим за дію відомого простатопротектора Простатилену.

**Розділ 4 «Вивчення дії вітаміну D застосованого самостійно або в комбінації з Трібестаном для корекції репродуктивних розладів унаслідок експериментальної гонадопатії».** Визначено показники абсолютної маси

статевих органів самців із серотоніновим ураженням сім'яників після корекції за результатами якої відмічено зменшення інтенсивності патологічного процесу у сім'яниках, що супроводжувалося нормалізацією маси гонад, їхніх придатків, гіпофізів.

За наведеними результатами біохімічних досліджень відмічено найбільш ефективним для відновлення прооксидантно/антиоксидантного балансу за умов експериментального моделювання гонадопатії за допомогою серотонін гідрохлорид є комплексне застосування Трібестану та холекальциферолу.

Комбіноване застосування Трібестану та вітаміну D мало найкращу дію щодо захисту від окислювального стресу та зниження перекісного окислення ліпідів. Вітамін D<sub>3</sub> позитивно впливав на рівень аспартаттрансамінази (АСТ) при застосуванні окремо та у комбінації із Трібестаном.

Вміст статевих гормонів у сироватці крові піддослідних щурів рівень Тс наблизався до фізіологічних значень і не був занадто низьким, можна зазначити, що застосування такої корекції має позитивний коригуючий вплив стосовно порушень гонад, викликаних серотонін гідрохлорид.

Введення вітаміну D сумісно з Трібестаном самцям щурів із серотонінової гонадопатієй позитивно позначалось на всіх показниках спермограми.

Отримані дані експериментальних досліджень показали, що дефіцит вітаміну D веде до розладів у сексуальній поведінці. корекція вітаміном D сумісно з Трібестаном сексуальних розладів, що виникли внаслідок серотонінової гонадопатії, впливає як на центральний механізм статової поведінки, так і на периферійний.

Корекція експериментальної гонадопатії комбінацією вітаміну D та Трібестану покращила репродуктивний потенціал самців, відновив їх фертильність та плідність. Наведені дані про ефективність комбінованого використання вітаміну D сумісно з препаратом Трібестан, при експериментальній серотоніновій гонадопатії.

**Розділ 5. Узагальнення та обговорення результатів** автором наведено у логічній послідовності отримані дані, при цьому власні спостереження обговорено та порівняно із сучасними досягненнями інших науковців.

*Зауважень до розділу немає.*

Десять **Висновків** відповідають поставленим завданням та відображають основний зміст дисертації.

*Зауважень немає.*

**8. Недоліки дисертації відносно її змісту та оформлення.** Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. Виявлено поодинокі стилістичні неточності, які не впливали на загальну оцінку. При ознайомленні з роботою виникли наступні *дискусійні запитання*:

1. Чому Ви обрали холодову модель враження передміхурової залози?
2. На Ваш погляд, що є більш ефективним стосовно нормалізації репродуктивної функції у експериментальних тварин: застосування фармкомпозиції простатилену з холекальциферолом per rectum, чи використання холекальциферолу per os?

**9. Відповідність вимогам до дисертації.** 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:  
 доцент кафедри нормальної та  
 патологічної фізіології  
 Національного фармацевтичного університету  
 доктор біологічних наук,  
 доцент, старший дослідник

Наталія СЕЛЮКОВА

Підряд Селюкова Н.Ю. згідно  
 зроблено доказув  
 з питань кваліфікації

