

ВИСНОВОК

наукового керівника щодо роботи Мараховського Ігора Олеговича, аспіранта Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної Академії медичних наук України» у процесі підготовки дисертації «Застосування вітаміну D для терапії порушень функції чоловічих статевих залоз (експериментальне дослідження)», виконаної на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності

091- «Біологія», галузь знань: 09 «Біологія».

1. Характеристика особистості аспіранта.

Ігор Олегович закінчив Харківський Державний Біотехнологічний Університет у 2016 році за спеціальністю «ветеринарна медицина». З 2020 р. і по теперішній час є аспірантом у Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

Мараховський І. О. – сумлінний працівник, молодий перспективний науковець, є автором та співавтором 28 наукових праць. Наукові роботи Мараховського І. О. опубліковані в провідних українських та іноземних журналах. Результати досліджень, отримані за участі Мараховського І. О. були представлені на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях.

2. Виконання індивідуального навчального плану освітньо-наукової програми.

Мараховським І. О. повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до освітньо-наукової програми ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» за наступними дисциплінами: Філософія науки (3 кредити ECTS), Фахова іноземна мова (6 кредитів ECTS), Інноваційна педагогіка (3 кредити ECTS), Академічна доброчесність (3 кредити ECTS), Сучасні інформаційні технології у науковій діяльності (3 кредити ECTS), Методологія та методи наукового аналізу, управління науковою діяльністю (3 кредити ECTS), Професійна та наукова етика. Біоетика (3 кредити ECTS), Ендокринологія (6 кредитів ECTS), Фізіологія та патофізіологія інсулярного апарату

підшлункової залози (3 кредити ECTS), Репродуктивна ендокринологія (3 кредити ECTS), Регенеративна біологія (3 кредити ECTS), Лабораторні методи дослідження в ендокринології (3 кредити ECTS).

Аспірант відповідально та своєчасно виконував всі розділи індивідуального навчального плану, відвідував лекції та практичні заняття, що дало змогу успішно завершити всі дисципліни та дозволило аспіранту опанувати компетентності, знання та навички, спрямовані на формування системного наукового і культурного світогляду, професійної етики та доброчесності, набуття універсальних навичок дослідника і мовних компетентностей, здатності розв'язувати комплексні проблеми експериментальної ендокринології, проводити оригінальні самостійні наукові дослідження та здійснювати науково-педагогічну діяльність, що повністю відповідає Національній рамці кваліфікацій в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 25.06.2020 р. № 519), затвердженої постановою Кабінету Міністрів України від 23.11.2011 р. № 1341 та Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах) в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23.05.2023 р. № 502, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.03.2016 р. № 261.

3. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова освітньо-наукової програми). Індивідуальний план наукової роботи аспіранта Мараховського І.О. був затверджений рішенням вченої ради ДУ «ШЕП» 17.11.2020 р., протокол №6. Науковий керівник: Бондаренко Володимир Олександрович, доктор медичних наук, професор. Термін виконання роботи: 2020-2024 роки. Аспірант Мараховський І.О. своєчасно виконував всі розділи індивідуального плану наукової роботи в установлені терміни, відповідально ставився до поставлених завдань, проводив усі види досліджень із застосуванням сучасних

експериментальних та статистичних методів, оприлюднював та доповідав отримані наукові результати. Своєчасність та повнота виконання індивідуального плану аспіранта підтверджена результатами щорічної атестації.

Актуальність дисертації. Дисертаційна робота присвячена актуальному питанню ендокринології, а саме, значенню вітаміну D для забезпечення репродуктивної функції у чоловіків. Останнім часом з'явилась низка повідомлень щодо значення вітаміну D для забезпечення репродуктивної функції у чоловіків. Експресія рецепторів вітаміну D встановлена в клітинах Сертолі, сім'яних канальцях, придатках сім'яників, в передміхуровій залозі та сім'яних пухирцях. Було встановлено існування взаємозв'язку між низьким рівнем вітаміну D у крові та зменшенням кількості рухливих, а також морфологічно незрілих форм сперміїв. Хронічний дефіцит вітаміну D негативно впливає на сперматогенез шляхом порушення функції клітин Сертолі та Лейдіга. У вітамін D-дефіцитних самців щурів відмічається значне зниження кількості функціонуючих клітин Лейдіга, зменшення сперматогенезу та активності гаммаглутамілтранспептидази, яка є показником функціонування клітин Сертолі. При цьому застосування вітаміну D протягом одного місяця сприяло вірогідному покращенню функції клітин Лейдіга та Сертолі. Крім того, в експерименті було доведено, що активна форма вітаміну D дозозалежно збільшувала утворення тестостерону та рівнів мітохондріальної дегідрогенази під впливом лютеїнізуючого гормону на культуру клітин Лейдіга. Все це вказує, що вітамін D необхідний для адекватної продукції стероїдних гормонів і його дефіцит може негативно впливати на репродуктивну функцію у чоловіків. Своєю чергою існують свідчення, що регулятором функції рецепторів вітаміну D в сім'яниках є тестостерон. Можливо тому D-гіповітаміноз найбільш часто існує при гіпогонадізмі та андрогендефіцитних станах, а саме при ожирінні,

безплідді, простатопатіях. Все це свідчить, що при дефіциті вітаміну D у чоловіків може розвиватися порочне коло: дефіцит вітаміну D → андрогенодефіцит → дефіцит вітаміну D. Призначення вітаміну D пацієнтам із D-гіповітамінозом сприяє зростанню рівня тестостерону в крові. Крім того, застосування вітаміну D чоловікам з ідіопатичною олігоастенозооспермією протягом трьох місяців, навіть, без урахування рівня нутрієнту в крові до терапії, сприяло покращенню прогресивної рухливості сперміїв.

Щодо обґрунтування використання вітаміну D при терапії інших варіантів репродуктопатій у чоловіків то відомості про це нечисленні. Існують дані, що вітамін D суттєво покращує сперматогенез в експериментальних тварин (мишей, щурів). Він сприяв зменшенню протизапальних біомаркерів, нормалізував синтез андрогенів, є також дані, що вітамін D виказує антибактеріальний та протизапальний ефекти при моделюванні простатиту в експерименті.

Все це вказує, що вітамін D ймовірно може використовуватись при лікуванні порушень репродуктивної функції чоловічого організму на тлі гонадо- та простатопатій не тільки за наявності D-гіповітамінозу, а й без нього. Однак для цього необхідне теоретичне обґрунтування на моделях, які відображають в клінічній практиці найбільш розповсюджені варіанти безпліддя у чоловіків. До них можна віднести тестикулярні ураження, а також хронічні запальні процеси в передміхуровій залозі та сім'яних пухирцях. Тому проведення таких досліджень дасть можливість визначити показання до цілеспрямованого застосування вітаміну D для корекції порушень функції чоловічих статевих залоз, що є вкрай актуальним.

На підставі визначеної актуальності аспірантом Мараховським І.О. разом із науковим керівником було встановлено мету та завдання.

Мета роботи: Експериментальне обґрунтування застосування вітаміну D для корекції порушень репродуктивної функції у особин чоловічої статі.

Завдання досліджень:

1) Визначити динаміку параметрів спермограм та вміст фруктози в сім'яних пухирцях, а також маси статевих органів після застосування холекальциферолу при моделюванні репродуктопатій у статевозрілих щурів.

2) Дослідити характер змін інкреторної функції яєчок після застосування холекальциферолу у піддослідних тварин із репродуктопатіями.

3) Визначити показники запалення простати антиоксидантного стресу після застосування холекальциферолу у самців щурів із гонадопатіями та простатопатіями.

4) Провести дослідження гістоструктури яєчок та передміхурової залози у самців при моделюванні гонадо- та простатопатією до та після застосування холекальциферолу.

5) Визначити фертилізаційну здатність піддослідних тварин із репродуктопатіями при застосуванні холекальциферолу.

6) Встановити особливості змін статевої поведінки щурів із гонадо- та простатопатіями після застосування холекальциферолу.

7) Провести порівняльний аналіз змін функціонального стану сім'яників, передміхурової залози та їх гістоструктури при застосуванні холекальциферолу самостійно та у комплексі з препаратами порівняння у піддослідних тварин.

8) Теоретично обґрунтувати можливість застосування препаратів вітаміну D в схемах корекції чоловічих репродуктопатій.

4. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Аспірант Мараховський І.О. був виконавцем науково-дослідної роботи ДУ «ІПЕП»: АМН 04.20 «Визначення ролі дефіциту вітаміну D в розвитку дисфункції статевих залоз, обґрунтування підходів до їх терапії» (№ держреєстрації 01179U 102387; термін виконання 01.01.2021 – 31.12.2024 рр., керівник доктор медичних наук, професор Бондаренко В.О.); АМН 01.23 «Визначення ролі D-гормону у профілактиці доброякісної гіперплазії передміхурової залози та обґрунтування методів корекції обумовлених нею репродуктопатій» (№ держреєстрації 0122U200369; термін виконання 01.01.2024 – 31.12.2026 рр., керівник доктор медичних наук, професор Бондаренко В.О.). та його власне дослідження стало фрагментом даної науково-дослідної роботи.

5. Наукові положення, розроблені особисто аспірантом, та їх новизна. В дисертаційній роботі Мараховським І.О. було отримані нові наукові положення, а саме, 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 простатилену та холекальциферолу 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.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Практична цінність окремих результатів дисертаційного дослідження Мараховського І. О.: Результати роботи стануть підґрунтям для обґрунтування підходів до терапії використання вітаміну D для корекції порушення репродуктивної функції у особин чоловічої статі, обумовлених гонадо- та простатопатіями.

Проведенні дослідження є підґрунтям для обґрунтування застосування препаратів вітаміну D в комплексних схемах терапії чоловічих репродуктопатій обумовлених хронічним простатитом та ураженням статевих залоз.

Запропоновано комплексне 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 технологію одержання м'якого засобу для ректального використання у формі гелю, що містить фармацевтичну композицію, яка складається із холекальциферолу та простатулену

(Технологія корекції репродуктивного стану особин чоловічої статі хворих на простатит за допомогою комбінованого застосування простатилу та вітаміну D (Державний реєстраційний номер: 0621U000144 / № Держреєстрації НДДКР: 0119U102387).

Нормалізація маси гонад та їхніх придатків, зменшення деструктивних проявів з 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 холекальцефіролу разом з якірцями сланкими для лікування тестикулярних варіантів чоловічої неплідності.

Нові теоретичні та практичні рекомендації роботи упроваджено в науково-дослідну роботу та використовувались навчальний процес 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 нормальної та патофізіології Національного фармацевтичного університету, на кафедрі соціально-гуманітарних та біомедичних дисциплін ПЗВО Харківського інституту медицини та біомедичних наук, що підтверджено 7 актами впровадження.

7. Апробація результатів дисертації.

Результати досліджень, які наведені в дисертаційній роботі, обговорювались на таких міжнародних науково-практичних конференціях в Україні та закордоном: на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії» (м. Харків: НфаУ, 1 жовтня 2021 р.); на IV науково-практичній

internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків: НфаУ, 18 листопада 2021 р.); на V міжнародній дистанційній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (м. Харків, 11-12 березня 2021 р.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (м. Львів, 28–29 січня 2022 р.); на IV науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків : НфаУ, 19 травня 2022 р.); на V науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (м. Харків: НфаУ, 17 листопада 2022 р.); на наук.-практ. конф. з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять перші Данилевські читання)» (м. Харків, 29-30 вересня 2022 р.); на науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять другі Данилевські читання)» (м. Харків 9-10 березня 2023 р.).

Результати були представлені у збірниках науково-практичних конференцій: на міжнародній конференції «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects» (м. Люблин, Польща, 26-27 лютого 2021 р.); на міжнародній науково-практичній конференції «Multidisciplinary academic research, innovation and results» (Прага, Чехія, 7-10 червня 2022 р.); на III міжнародній науковій конференції «Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття» (м. Черкаси, 29 липня 2022 р.); на II міжнародній науково-практичній конференції «Grundlagen der modernen wissenschaftlichen Forschung» (м. Цюрих, Швейцарія, 12 серпня 2022 р.); на IV міжнародній науково-

теоретичній конференції «Current issues of science, prospects and challenges» (м. Сідней, Австралія, 5 травня 2023); на Всеукраїнській науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НфаУ «Клінічна фармація в Україні та світі» (м. Харків : НфаУ, 16-17 березня 2023 р.); на міжнародній науковій конференції «Актуальні питання біотехнології, екології та природокористування» (м. Харків, 27-28 квітня 2023 р.); на V науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків : НфаУ, 18 травня 2023 р.); на I міжнародній науково-теоретичній конференції «Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements» (Стокгольм, 27 травня 2022 р.); на V міжнародній науковій конференції «Технології, інструменти та стратегії реалізації наукових досліджень» (Київ, 24 лютого 2023 р.).

8. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок аспіранта до всіх наукових публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації. Усі положення наукової новизни та основні результати дослідження 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, 20 робіт у наукових збірниках і тезах конференцій. Провідний внесок за обсягом у матеріалах публікацій належить аспіранту. Ідеї та елементи наукових праць інших науковців, цитати супроводжуються належними посиланнями на авторів та джерела інформації. Особистий внесок аспіранта у роботи, опубліковані у співавторстві, наведено у списку опублікованих робіт за темою дисертації.

Особистий внесок аспіранта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дослідження вирішують важливе наукове завдання, результати роботи стануть підґрунтям для розробки підходів щодо терапії використання вітаміну D для корекції порушення репродуктивної функції у особин чоловічої статі, обумовлених гонадо- та простатопатіями. Спеціальність, якій відповідає дисертація: дисертація повністю відповідає паспорту спеціальності 091 - «Біологія», галузь знань: 09 «Біологія».

10. Єдність змісту роботи, оцінка мови та стилю дисертації. Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб із дотриманням наукового стилю викладення.

11. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації). Під час виконання дисертації аспірант дотримувався принципів академічної доброчесності, що підтверджено висновком Комісії з академічної доброчесності ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» від 18.12.2023 р. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

12. Відповідність дисертації вимогам п. 5-8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40.

Дисертація аспіранта Мараховського І.О. за темою «Застосування вітаміну D для терапії порушень функції чоловічих статевих залоз» (експериментальне дослідження) за спеціальністю 091 - «Біологія», галузь знань: 09 «Біологія» повністю відповідає вимогам 5-8 Порядку присудження

ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, та може бути представлена до проведення попередньої експертизи.

Науковий керівник

Головний науковий співробітник відділу клінічної ендокринології, провідний науковий співробітник відділу експериментальної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», д-р. мед. наук, професор



Володимир
БОНДАРЕНКО

