

РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента,
кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника,
завідувачки лабораторії токсикології та гігієнічного регламентування
лікарських засобів ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського Національної академії наук України»
Кудрі Марії Яківни**

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

Безпліддя наразі визнано однією з найважливіших медико-соціальних, психологічних проблем у всьому світі, що в свою чергу, спонукає науковців до пошуку нових методів удосконалення терапії даної патології.

На теперішній час близько 15 % подружніх пар у всьому світі мають проблеми з природним настанням вагітності. Останнім часом частка «чоловічого» фактора бездітної родини зрівнялася і навіть перевищує «жіночий» фактор та сягає за даними Європейської Урологічної Асоціації (EUA) та Американського товариства з репродуктивної медицини (ASRM), 50-60 %.

У 30-50 % випадків чоловічої неплідності точного походження порушення сперматогенезу не виявляється, тому окремо виділять так зване ідіопатичне безпліддя, причинами якого можуть бути генетичні та епігенетичні механізми, вплив ендокринних дизрапторів і факторів зовнішнього середовища, які індукують прояви універсального механізму клітинного старіння і патології сперматозоїдів. Це призводить до зниження якості сперми та інших порушень генеративної функції організму. Слід підкреслити, що причиною безпліддя частіше є простатити та гонадопатія,

що обґрунтовує пошук нових засобів корекції цих розладів. Останнім часом для терапії порушення репродуктивної функції у чоловіків застосовують вітамін D, враховуючи наявність вітамін D рецепторів в органах репродуктивної системи чоловіків. Наразі встановлено тісний взаємозв'язок між низьким рівнем вітаміну D та зменшенням відсотка рухливих та морфологічно незрілих форм сперміїв. Усе зазначене вище обумовлює актуальність даної дисертаційної роботи, яка присвячена вивченню дії вітаміну D на основні функції статевих залоз самців щурів із експериментальними моделями репродуктопатій, які повністю адекватні розповсюдженим в клінічній практиці варіантам безпліддя у чоловіків.

Мета даної роботи полягає в експериментальному обґрунтуванні ефективності застосування вітаміну D для корекції порушень чоловічої репродуктивної функції.

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 доброякісної 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 генеративної функції в умовах експериментальних моделей репродуктопатій.

Вперше автором доведено, 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. Вперше показано, що ректальне застосування фармкомпозиції, яка містить Простатилен та холекальциферол,

суттєво зменшує кількість патологічно змінених форм сперміїв та є ефективним стосовно копулятивної функції самців щурів з експериментальним простатитом. Доведено, що сумісне застосування холекальциферолу та Простатиліну посилює фертилізаційну здатність сперми самців щурів зі змодельованим запаленням передміхурової залози. Показано, що холекальциферол потенціює антиоксидантні та простатопротекторні властивості Простатиліну, що є передумовою для відновлення чоловічої репродуктивної функції за наявності простатиту.

Вперше доведено, що холекальциферол при застосуванні його самцям щурів із серотоніновим ураженням яєчок нормалізує кількість сперматогоніїв та індекс сперматогенезу. Новим є той факт, 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.

4. Практичне значення. Проведені 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 Простатиліном 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'якої лікарської форми нового засобу для ректального використання у формі гелю, до складу якого входить холекальциферол та Простатилен.

Отримані автором дані можуть бути підґрунтям для рекомендацій щодо використання холекальцефіролу разом з якірцями сланкими для корекції 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 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.

Для вирішення поставлених завдань автором обрані сучасні методичні підходи, використано адекватні завданням методи дослідження, виконано великий обсяг експериментальних та гістологічних досліджень.

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 зазначеним 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, використано достатню кількість експериментальних тварин, детально описано відтворення двох моделей патологічного стану, реактиви та методи дослідження, які для цього використовувались. Адекватність та широкий спектр застосованих методів дозволили досягти поставленої мети й виконати визначені завдання, отримати чіткі й достовірні результати, зробити належні висновки.

Зауважень до розділу немає.

У **розділі 3** власних досліджень автор вивчав дію вітаміну D, застосованого самотійно 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 застосування вітаміну D та Простатилена при різних способах введення призводило до зменшення інтенсивності запального процесу. Корекція експериментального простатиту вітаміном D та Простатиленом за умов різних шляхів введення призвела до зменшення інтенсивності запального процесу, яке супроводжувалося нормалізацією стану статевих органів. Проаналізовано біохімічні та гормональні показники у сироватці крові щурів. Проведено вивчення спермограми щурів із експериментальним простатитом. Показано, що сумісна дія Простатилена та вітаміну D веде до збільшення відсотка рухливих форм сперматозоїдів та зниження відсотка їх патологічних форм. Ці зміни були більш виражені при ректальному введенні гелю з обома компонентами. Статева поведінка самців з експериментальним простатитом

після корекції характеризувалась збільшенням в 1,2 рази наближень самця до самки, збільшенням кількості інтромісій. Безпосередньо спарювальна поведінка спостерігалась у 80 % тварин, з яких лише половина досягала еякуляції. Проведено морфологічні дослідження передміхурової залози та сім'яників за умов експериментального простатиту та після застосування вітаміну D у різних схемах корекції. Виявлено позитивну дію на пошкоджену внаслідок кріотравми залози 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, придатків та гіпофізів.

За результатами біохімічних досліджень встановлено, що найбільш ефективним для відновлення прооксидантно/антиоксидантного балансу за умов експериментального моделювання гонадопатії, є комплексне застосування Трібестану та холекальциферолу.

Вміст статевих гормонів у сироватці крові піддослідних щурів відновлювався та наближався до фізіологічних значень самців щурів. Автор зазначає, що застосування такої корекції мало також позитивний коригуючий вплив на функціональний стан гонад.

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

Отримані дані експериментальних досліджень показали, що дефіцит

вітаміну D веде до розладів у сексуальній поведінці. Застосування вітаміну D сумісно з Трібестаном для корекції сексуальних розладів, що виникли внаслідок серотонінової гонадопатії, відновлює як центральний механізм статевої поведінки, так і на периферійний.

Здобувачем доведено, що сумісне застосування вітаміну D та Трібестану більш ефективно, ніж ізольоване при корекції репродуктивного потенціалу самців із гонадопатією.

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.

Висновки логічно випливають із результатів проведених досліджень, відповідають меті та поставленим завданням, відображають основний зміст дисертації.

Список використаних джерел літератури оформлений згідно вимог, містить основні джерела, переважно англомовні, за останні 5 років.

Зауважень немає.

8. Зауваження до роботи. Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. Виявлено поодинокі стилістичні неточності та орфографічні помилки, які не впливали на загальну оцінку. При ознайомленні з роботою виникли наступні *дискусійні запитання*:

1. Враховуючи той факт, що ізольоване застосування вітаміну D за умов моделювання гонадопатії (серотонінова модель) призводить до незначного відновлення досліджуваних показників сперматогенезу, доцільно з'ясувати, який внесок вітаміну D у корекцію цих порушень при сумісному застосуванні його з Трібестаном (якірці сланких).

2. Чи повністю відновлюється мікроструктура сім'яників та передміхурової залози після корекції запропонованою фармкомпозицією на моделі простатопатії?

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».

Завідувачка лабораторії токсикології
та гігієнічного регламентування
лікарських засобів

ДУ «Інститут проблем ендокринної
патології ім. В. Я. Данилевського
НАМН України»

канд. біол. наук, старш. наук. співроб.



Марія КУДРЯ

