

Відгук

офіційного опонента доктора біологічних наук, професора, заступника директора з наукової роботи, головного наукового співробітника відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Ковзун О. І. на дисертаційну роботу **Бречки Наталії Михайлівні** за темою **«Роль сполучної тканини у формуванні гормонально обумовлених репродуктопатій у особин чоловічої статі (експериментальне дослідження)»**, поданої до спеціалізованої вченої ради Д64.564.01 при ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія.

Актуальність обраної теми. Однією з причин демографічної кризи в Україні є катастрофічне зниження репродуктивного потенціалу населення: 15-20 % подружніх пар є безплідними. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні порушень репродуктивної функції, проблема безпліддя, як і раніше, залишається однією з найважливіших у сучасній медицині. Останнім часом доведено, що ймовірною причиною тестикулярних дисфункцій, зокрема й ідіопатичної неплідності в чоловіків, можуть бути порушення сполучної тканини. Вважається, що порушення стану сполучної тканини можуть ставати первинним фактором дисфункції репродуктивної системи в чоловіків тільки в разі діагностованої генетично детермінованої сполучнотканинної дисплазії. Такі пацієнти мають аномалії статевої системи (зокрема, варикоцеле, гіпоплазію яєчок і простати та крипторхізм). Але якщо пусковим фактором таких аномалій виступає андрогенодефіцит різного генезу, то залучення сполучної тканини у цей процес стає вторинною патогенетичною ланкою. Сполучна тканина бере активну участь у процесах запалення, апоптозу, деструкції органів і систем. Відомо, що тестостерон має вплив на її структуру, прискорюючи синтез основних компонентів сполучної тканини та стимулюючи фібропластичні реакції. Але її участь в механізмах розвитку патології репродуктивної системи в осіб чоловічої статі на сьогодні залишається недостатньо вивченою. Враховуючи асоційовані механізми формування порушень репродуктивної системи за безпліддя в чоловіків, пошук нових підходів щодо їх корекції, зокрема за наявності патологічних змін у сполучній тканині, є актуальним.

В останні роки увагу дослідників привертають глікозаміноглікани, основні компоненти позаклітинного матриксу сполучної тканини. Вони мають великий спектр біологічної активності: регулюють рух води у тканинах, процеси поділу клітин, беруть участь у рості тканин, захищають їх від негативної дії зовнішнього середовища, зменшують вплив оксидативного стресу, підтримують сталість клітинного та позаклітинного матриксу, стимулюють неспецифічну та специфічну резистентність, здійснюють регуляторний вплив на ферментні системи організму, відіграють провідну роль у формуванні колагенових фібрил, що має велике значення для репаративної регенерації тканин і фібротизації паренхіматозних органів.

Є дані, що такий критерій, як зменшення частки хондроїтинсульфатів у складі глікозаміногліканів репродуктивної системи може бути використаний для екологічної оцінки регіонів з ймовірним забрудненням токсичними поліюгантами, в яких спостерігається зростання кількості безплідних чоловіків. Саме в Україні такі дослідження є актуальними, оскільки до значної кількості неплодних шлюбів призводить погіршення екологічної ситуації та вплив токсикантів. Незважаючи на значну кількість проведених досліджень, на сьогодні немає узагальнюючих даних стосовно впливу андрогенодефіциту різного генезу в чоловіків на компоненти сполучної тканини; недостатньо відомостей про її зміни за умов запальних процесів статевої системи, а також в повній мірі не висвітлено підходи щодо корекції цих порушень. Отже, актуальним на разі лишається питання, чи можуть хондроїтинсульфати та речовини природного походження розглядатися в якості потенційних коректорів репродуктивних функцій чоловічого організму за різних форм неплодності, асоційованих з дефектами структур сполучної тканини, на тлі моделювання різних гормонально обумовлених варіантів порушення сперматогенезу.

Метою дисертаційного дослідження Бречки Наталії Михайлівни стало визначення внеску порушень структурних елементів сполучної тканини в розвиток гормонозалежної патології репродуктивної системи як підґрунтя для удосконалення підходів до її корекції в особин чоловічої статі. Вищевказане доводить, що обрана дисертантом тема дослідження є актуальною для встановлення маловідомих патогенетичних ланок асоційованих порушень репродуктивної функції та сполучної тканини в особин чоловічої статі та для обґрунтування методів корекції цих порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконувалась в межах наукових тем ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»: «Розробити диференційовані підходи до діагностики та терапії безпліддя, яке обумовлене дисфункцією системи гіпофіз – статеві залози» (№ держреєстрації 0108U001146); «Оптимізація діагностики та терапії порушень репродуктивного здоров'я ендокринного генезу в осіб молодого віку» (№ держреєстрації 0111U000177); «Механізми розвитку, діагностика та терапія безпліддя в осіб з дисфункцією статевих залоз та коморбідною патологією» (№ держреєстрації 0116U007259); «Визначення ролі дефіциту та недостатності вітаміну Д у розвитку дисфункції статевих залоз, обґрунтування підходів до їх терапії» (№ держреєстрації 0119U102387). Автор роботи був співвиконавцем усіх вказаних тем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертація Бречки Н.М. виконана на належному рівні з використанням сучасних методів дослідження. Експерименти проведено на достатній кількості лабораторних тварин (380 самців щурів), робота з тваринами проводилась відповідно до вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Україна, 2006), Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Дотримання біоетичних норм підтверджено Комісією з біоетики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Отримано переконливі результати, достовірність яких не викликає сумнівів завдяки обґрунтованому дизайну експериментів. Зроблені висновки узгоджені з метою та завданнями дослідження і базуються на результатах адекватного статистичного аналізу. Матеріали, що наведені в дисертації, мають науковий інтерес та перспективні щодо подальших розробок для практичного застосування.

Наукова новизна отриманих результатів. Автору вдалося розширити сучасне наукове уявлення щодо патогенетичних аспектів взаємозв'язку андрогензалежних чоловічих репродуктопатій із супутніми змінами стану сполучної тканини, що дозволило обґрунтувати корекцію цих порушень за застосування засобів, які впливають на метаболізм сполучної тканини та стан

сперматогенезу. Автор також довів факт можливості запобігання та корекції андрогензалежних репродуктивних розладів, асоційованих з порушенням стану сполучної тканини, після застосування різних корегуючих засобів на моделях гонадо- та простатопатій у самців щурів. За результатами проведених досліджень на моделях серотонінового, радіаційного та цитостатичного уражень в умовах андрогенодефіциту доведена вторинна роль порушення сполучної тканини. Незалежно від етіології розвитку гонадопатії, фактором формування андрогенодефіциту та порушення сперматогенезу є деструктивні зміни у структурі мітохондрій клітин Лейдига і Сертолі, які асоційовані з порушенням стану сполучної тканини. Встановлено, що нормалізація вмісту у тканинах сім'яників глікозаміногліканів та хондроїтинсульфатів в спермоплазмі після застосування корегуючих засобів сприяє відновленню структури мітохондрій клітин Лейдига і Сертолі та активації інкреторної та сперматогенної функції яєчок у експериментальних тварин. Після введення засобів, що впливають на метаболізм сполучної тканини, визначена гонадотропна активність гіпофізу самців щурів. Вперше на моделях простатитів та доброякісної гіперплазії передміхурової залози виявлено, що хондроїтинсульфат як корегуючий засіб має антиоксидантні та протизапальні властивості в передміхуровій залозі.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати стали підґрунтям для розробки та впровадження в експериментальну ендокринологію способу застосування хондроїтину сульфату для корекції порушень сперматогенезу в щурів самців на моделі ішемії сім'яників (патент України на корисну модель № 58018), а також способу для корекції індукованих цитостатиком порушень сперматогенезу в експерименті (патенти України на корисну модель № 103300 та № 86662), що розширюють арсенал експериментальних досліджень, які охоплюють як андрогенодефіцит, так і пошкодження сполучної тканини. Отримані результати обґрунтовують доцільність клінічних досліджень щодо використання засобів - стимуляторів регенерації сполучної тканини в андрології та репродуктивній ендокринології і дозволяють розширити спектр їх медичного застосування за андрогензалежних порушень сперматогенної функції сім'яників. Визначено вміст хондроїтинсульфатів у спермоплазмі та глікозаміногліканів у сім'яниках як маркерів метаболізму сполучної тканини

в щурів самців на різних експериментальних моделях патології репродуктивної системи.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в діагностичний, науково-дослідний та науково-педагогічний процес провідних установ НАМН та МОЗ України.

Повнота викладення результатів дисертаційної роботи в публікаціях та авторефераті. Основні результати повноцінно висвітлено в 53 наукових працях, у тому числі 23 статтях, з них 21 стаття (5 – самостійних, 16 у співавторстві) у фахових наукових виданнях України, рекомендованих ДАК МОН України та включених до міжнародних наукометричних баз. Результати дисертаційного дослідження також відображено у 3 патентах України на корисну модель, одному розділі монографії та 26 тезах. Структура та зміст автореферату повністю відображають основні положення дисертації та результати роботи.

Структура, обсяг та зміст роботи. Дисертаційна робота побудована за звичайним планом, містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та перелік використаних літературних джерел (570 посилань), 3 додатки. Дисертація викладена на 350 сторінках машинописного тексту, проілюстрована 43 таблицями та 89 рисунками. Отже, структура та обсяг дисертації Бречки Н.М. відповідають вимогам МОН України до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук.

У **Вступі** автором обґрунтовано актуальність теми дослідження, сформульовано мету та завдання, об'єкт і предмет, а також методи дослідження. Показаний зв'язок роботи з науковими темами, визначені новизна й практична значимість результатів, що отримані автором. Актуальність зазначена як практичне вирішення питання, чи можуть представники глікозаміногліканів і речовин природнього походження, які здатні регенерувати структуру сполучної тканини, розглядатися в якості потенційних коректорів репродуктивних функцій чоловічого організму за умов різних форм неплідності, асоційованих із порушеннями структур сполучної тканини.

Перший розділ присвячено проблемі чоловічого безпліддя в Україні та її поширеності у світі. Розглянуто сучасні уявлення про етіологію та патогенетичні механізми розвитку чоловічого безпліддя та ефективність лікування. Особлива увага в цьому розділі приділяється ролі сполучної тканини у розвитку та прогресуванні репродуктивних розладів. Автор привертає увагу до високої розповсюженості дисплазії сполучної тканини. Простежена клінічна маніфестація гіпогонадізму в сукупності ознак диспластичних змін сполучної тканини. Акцент зроблено на публікаціях про роль екзогенних факторів у розвитку дезорганізації сполучної тканини. Наявність асоційованих механізмів формування порушень репродуктивної системи при безплідді у чоловіків доводить актуальність вивчення впливу андрогенодефіциту, запальних процесів, дії цитостатиків, радіації, ішемічних та інших чинників на компоненти сполучної тканини, а також доцільність пошуку нових підходів до корекції порушень за наявності аномальних змін стану сполучної тканини. Матеріал, викладений в огляді літератури, свідчить про високу наукову ерудицію дисертанта та здатність до критичного аналізу і узагальнення фактичного матеріалу.

У **Розділі 2** послідовно описано матеріали та методи дослідження.

Визначено основні об'єкти дослідження (Хондроїтину сульфат та препарат «Біоглобін-У»). В якості препаратів порівняння обрано препарати з доведеною активністю «Трибестан» (виробник «Sopharma» (Болгарія) та «Простаплант форте» (виробник «Schwabe», Німеччина). Детально описано шлях введення, дозування, обґрунтовано вибір препаратів порівняння та моделей андрогенодефіциту. Докладно викладено схему проведення експериментів, методів аналізу біологічних зразків. Результати дії корегуючих засобів віддзеркалено в показниках гормонального статусу, спермограмі, біохімічних маркерах метаболічних процесів, загально-клінічних показниках крові, морфофункціональному стані яєчок і передміхурової залози.

У цілому, матеріали, моделі та методи, застосовані при проведенні дослідження, дозволили розв'язати завдання роботи та досягти поставленої мети.

Розділи 3-5 присвячені експериментальному моделюванню гонадопатій різного генезу у щурів та корекції цих порушень. Розділи містять по 3 підрозділи, в яких розглядаються особливості змін функціонального стану сім'яників щурів, гістологічні та ультраструктурні дослідження клітин та тканини сім'яників до та після корекції.

У **Розділі 3** описано, що за умов серотонінового ураження сім'яників введення Хондроїтину сульфату сприяє покращенню стану сполучної тканини, нормалізації вмісту глікозаміногліканів у сім'яниках та спермоплазмі, відновленню структури ядерної мембрани, мітохондрій в клітинах сім'яників, що вказує на відновлення секреції тестостерону та покращення процесів сперматогенезу. Акцентовано, що про безпосередній вплив Хондроїтину сульфату на сперматогенну та інкреторну функції сім'яників свідчить відсутність його стимулюючої дії на гонадотропну активність гіпофізу. Менш виразну аналогічну дію на стан глікозаміногліканів має Біоглобін-У, який містить елементи, що впливають на стан сполучної тканини. Досліджено, що посилення секреції тестостерону шляхом активації гонадотропної функції гіпофізу за застосування Трибестану призводить до покращення сперматогенезу без суттєвих змін вмісту глікозаміногліканів у сім'яниках та спермоплазмі. Сумісне введення Хондроїтину сульфату і Трибестану на тлі серотоніну гідрохлориду, коли дози препаратів зменшені вдвічі, має виражений ефект на відновлення структури сім'яників та їх функціональну активність із зростанням вмісту в них глікозаміногліканів. Доведена необхідність відновлення структури сполучної тканини шляхом застосування Хондроїтину сульфату. За зниження секреції гонадотропінів необхідно призначення й Трибестану, який посилює їх секрецію та потенціює позитивний ефект Хондроїтину сульфату.

Вважаю ці результати особливо важливими з огляду на можливість корекції патологічних станів чоловічої репродуктивної системи, що асоційовані з порушеннями структури сполучної тканини.

У **Розділі 4** автор також описує введення препаратів, що покращують стан сполучної тканини за умов одноразового загального опромінення. Доведено, що за загального радіаційного ураження самців щурів відбувається порушення функції статевих залоз подібне первинній тестикулярній дисфункції, суттєве порушення сперматогенезу вже на початкових його етапах. Встановлено, що призначення Хондроїтину сульфату та Біоглобіну-У, які спроможні відновлювати пошкоджену структуру сполучної тканини, на відміну від Трибестану, сприяють нормалізації рівня глікозаміногліканів у сім'яниках та спермоплазмі. Це є передумовою для покращення функціонального стану яєчок, відновлення процесів сперматогенезу та активації секреції тестостерону. Доведено, що наслідком цього є підвищення не тільки кількості каналців з відновленими статевими клітинами, а і наявність серед них більш пізніх, ніж за радіаційного ураження, стадій розвитку статевих клітин. Вважаю ці результати особливо важливими з огляду на певну радіопротекторну дію досліджених препаратів.

У **Розділі 5** описано введення препаратів, що ремодулюють стан сполучної тканини за умов цитостатичного ураження яєчок. Звертається увага, що моделювання цитостатичного ураження сім'яників свідчить про формування їх гіпофункції подібно нормогонадотропному гіпогонадизму. На це вказує відсутність зменшення маси гіпофізу та суттєва гіпоплазія сім'яників. Посилення секреції тестостерону та відновлення маси яєчок за застосування Трибестану, ймовірно, відбувається за рахунок посилення гонадотропної активності гіпофізу. За застосування Хондроїтину сульфату окремо та в комбінації із Трибестаном, а також Біоглобіну-У за умов цитостатичного ураження, коли покращується структура сполучної тканини і відновлюється вміст хондроїтинсульфатів в сім'яниках експериментальних тварин, спостерігається одночасне відновлення морфофункціонального стану

мітохондрій, структури ядерної мембрани клітин Сертолі і Лейдига, поява зрілого ядерного хроматину. Також покращується функціональний стан клітин сім'яників, про що свідчить суттєве посилення секреції тестостерону, що в свою чергу впливає на покращення стану сперматогенезу на усіх його етапах. Доведено, що збереження вмісту хондроїтинсульфатів в сім'яниках є передумовою для відновлення сперматогенної та інкреторної функції сім'яників щурів, які зазнали токсичного впливу цитостатика. За сумісного застосування Хондроїтину сульфату та Трибестану рівень тестостерону зростає ще помітніше. Отже, спостерігається певна цитопротекторна дія препаратів, що відновлюють структуру сполучної тканини.

Розділи 6-8 присвячені експериментальному моделюванню простатопатій різного генезу у щурів та корекції цих порушень. Розділи містять по 2 підрозділи, в яких розглядаються показники функціонального стану репродуктивної системи щурів та гістологічні дослідження простати до та після корекції.

У **Розділі 6** висвітлено результати моделювання хронічного простатиту, який викликали прямим кріоураженням тканини передміхурової залози. Встановлено, що після кріотравми виникає деструкція простатичних залозок у зоні кріовпливу і, як наслідок, зменшення кількості нормально функціонуючих залозистих одиниць. Ці зміни поєднуються із виразною продуктивною запальною реакцією як у залозистій, так і парапростатичній тканині, порушенням місцевої гемодинаміки. Зменшення кількості нормально функціонуючих простатичних залозок обумовлює формування оксидативного стресу, зменшення рівня андрогенної насиченості організму тварин та порушення сперматогенезу. Доведено, що введення Хондроїтину сульфату або Біоглобіну-У сприяє відновленню морфоструктури значної кількості секреторних одиниць (ацинусів простатичних залозок), зниженню ознак запалення після кріотравми, покращенню місцевої гемодинаміки. Тобто, обидва засоби за умов кріотравми виявляли простатопротекторну дію. Після введення Хондроїтину сульфату у щурів підвищувався рівень

андрогенізації організму, під впливом Біоглобіну-У такі зміни були менш виразними. Таким чином, препарати, які відновлюють структуру сполучної тканини, мають певну простатопротекторну дію. Сумісне введення Хондроїтину сульфату та Трибестану потенціувало позитивний ефект на стан залози, який спостерігався після моно введення цих препаратів.

У **Розділі 7** представлені результати моделювання хронічного простатиту, який викликали введенням скипидару. За простатопатій спостерігається порушення системи антиоксидантного захисту та посилення процесів перекисного окислення ліпідів, що призводить до погіршення функціонального стану зрілих сперматозоїдів. Введення щурам Хондроїтину сульфату та Біоглобіну-У за умов простатопатій спричиняло протизапальну дію, яка за ефективністю зменшення прозапального стану перевершувала ефекти препаратів порівняння Трибестану та Простапланту форте. Застосування Хондроїтину сульфату нормалізувало показники спермограми у тварин (кількість, відсоток рухливих спермій та час збереження рухливості), що вказує на виразні простатопротекторні властивості Хондроїтину сульфату, які, ймовірно, можуть реалізуватись за рахунок його нормалізуючого впливу на процеси ліпопероксидації. Отже, препарати, які відновлюють структуру сполучної тканини мають певну простатопротекторну дію: Хондроїтину сульфат виразно зменшував прояви запальної та судинної реакції, розвиток деструктивних змін ацинусів простатичних залозок, сприяв суттєвому відновленню гормонального статусу.

У **Розділі 8** висвітлено результати моделювання доброякісної гіперплазії передміхурової залози та корекції виявлених порушень. Спостерігалось зниження рівня тестостерону з одночасним падінням вмісту фруктози у сім'яних пухирцях. Відмічалось також підвищення активності кислої фосфатази у сироватці крові, що підтверджує наявність процесів деструкції тканини у цих тварин. У передміхуровій залозі щурів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози виявлені зміни

залозистого епітелію ацинусів простатичних залозок та їх вивідних протоків: проліферація клітин епітелію, дистрофія епітеліальних клітин (вакуолізація), злушення їх у просвіт ацинусів. У міжацинарній стромі і периацинарно підвищувався вміст сполучнотканинних структур (початкова стадія фіброгенезу). Таким чином, введення Хондроїтину сульфату та препарату Біоглобіну-У призводить до зниження запального процесу і перекисного окислення ліпідів та посилення процесів регенерації передміхурової залози, зменшення прояву фіброзу, покращення структури сполучної тканини за рахунок зменшення фіброзних інфільтратів у міжацинарній стромі та відновлення стромальної та епітеліальної тканини. Оскільки ці дослідження встановили, що Хондроїтину сульфат відновлює структуру сполучної тканини в передміхуровій залозі, він може розглядатися в якості простатопротектора не тільки за умов хронічного простатиту, а й доброякісної гіперплазії передміхурової залози, оскільки загальновідомо, що за цієї патології відбуваються зміни у сполучній тканині простати, які обумовлені порушенням співвідношення стромальної і епітеліальної складових.

Робота завершується **розділом** «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», у якому досить вичерпно обговорені результати дисертаційної роботи в цілому, проведено співставлення власних і літературних даних, обґрунтовано доцільність проведеного дослідження.

Висновки викладені автором логічно, чітко впливають із результатів та ґрунтуються на достатній кількості спостережень із належною статистичною обробкою.

Текст дисертації та автореферату написано українською мовою з додержанням наукового стилю, відповідає вимогам щодо об'єму, структури, ілюстрацій, посилань на джерела наукової літератури.

Зауваження стосовно змісту та оформлення дисертації та автореферату дисертації. Принципових зауважень до оформлення дисертаційної роботи немає. На жаль, при написанні роботи дисертанту не

вдалось уникнути описок, друкарських помилок, важких стилістичних зворотів та невдалих виразів. В тексті зустрічаються русизми, а також невдалі переклади термінів з англійської мови.

У порядку наукової дискусії виникають наступні запитання.

1. Покращення параметрів спермограми у самців щурів із гонадопатіями зумовлене тільки стимуляцією секреції тестостерону, чи існують інші позитивні дії препарату?

2. Чому дослідження репродуктивної функції ви проводили на тлі моделювання доброякісної гіперплазії передміхурової залози, яка в клінічних умовах зазвичай формується у літніх людей, коли відсутні проблеми дітонародження?

3. Як ваші моделі репродуктопатій можна екстраполювати на варіанти неплідності у чоловіків, що існують в клінічній практиці?

4. Чим зумовлене відновлення структури мітохондрій у тварин із гонадопатіями за застосування Хондроїтину сульфату?


Відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України. Дисертаційна робота Бречки Наталії Михайлівни «**Роль сполучної тканини у формуванні гормонально обумовлених репродуктопатій у особин чоловічої статі (експериментальне дослідження)**» є завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові результати, які сприяють розв'язанню актуальної наукової проблеми репродуктивної ендокринології – на підставі проведених експериментальних досліджень доведено значення внеску порушення структурних елементів сполучної тканини як провідної ланки патогенетичного ланцюга, що сприяє формуванню гормонозалежних репродуктопатій; теоретично обгрунтовано доцільність застосування засобів, що ремодулюють сполучну тканину, для корекції порушень репродуктивної системи в особин чоловічої статі.

Актуальність розробки, проведеної на достатньому об'ємі досліджень, використання відповідних та сучасних експериментальних методик,

кваліфіковане застосування статистичних методів, наукова новизна, теоретичне та практичне значення результатів дозволяють зробити висновок, що дисертаційна робота Бречки Н.М. відповідає вимогам пункту 10 щодо докторських дисертацій, затвердженою Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013р. (із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ №656 від 19.08 2015р.), її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія.

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук, професор,
заступник директора з наукової роботи,
головний науковий співробітник відділу
фундаментальних та прикладних проблем
ендокринології ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України»


О.І. Ковзун

