

## **ВІДГУК**

### **офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**Козопас Наталії Михайлівни «Маркери фертильного потенціалу чоловіків на тлі надмірної маси тіла та ожиріння», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.049, при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

#### **1. Актуальність теми дисертаційного дослідження.**

Безпліддя є однією із складних та актуальних проблем сучасної системи охорони здоров'я. Близько 15% сексуально активних пар не досягають вагітності протягом 1 року і звертаються за допомогою до лікаря, а 5% пар залишаються бездітними, незважаючи на використання різних методів лікування. При цьому близько 50% випадків безпліддя пов'язані з «чоловічим фактором», що проявляється відхиленнями в параметрах еякуляту. Цей факт негативно впливає на якість життя пацієнтів та зумовлює великі величезних соціально-економічні витрати.

Зниження фертильності у чоловіків може бути зумовлено різними факторами, у тому числі й ожирінням, яке сьогодні визнане «неінфекційною» епідемією. Варто вказати, що клінічна значимість ожиріння у чоловіків є значно вищою відносно жінок, зокрема ожиріння у чоловіків набагато важче піддається лікуванню традиційними методами та прискорює розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань, зумовлюючи зменшення середньої тривалості життя на 8–12 років у порівнянні з жінками.

Зниження репродуктивного потенціалу у чоловіків з ожирінням пов'язують із ендотеліальною дисфункцією, дефіцитом статевих гормонів,

порушенням регіонарного кровотоку, у тому числі з дефіцитом тестикулярного кровотоку на тлі вираженої вазоконстрикції, надлишковою активністю прооксидантної системи крові, надлишком триацилгліцеролів та вільних жирних кислот. Зазначені фактори, діючи синергічно, призводять до важкого системного оксидативного стресу, що в свою чергу зумовлює оксидативний стрес сперматозоїдів з пошкодженням та дестабілізацією мембран і мітохондрій сперматозоїдів, порушенням цілісності ДНК у хромосомах статевих клітин, ініціацією апоптозу. Це закономірно закінчується порушеннями морфології та рухливості сперматозоїдів, зниженням їх кількості та запліднюючої здатності. Саме тому, науковці намагаються глибше вивчити патогенетичні зв'язки між ожирінням та безпліддям. Однак дані досліджень щодо впливу надмірної маси тіла та ожиріння на фертильність чоловіків часто є доволі суперечливими, а вивчення цієї проблеми в Україні на сьогодні є обмеженим. Водночас існує потреба у додатковому вивченні маркерів функціонального стану репродуктивної системи для розуміння спільних патогенетичних ланок безпліддя та ожиріння, а також для розробки нових діагностичних підходів та майбутніх методів лікування патології у чоловіків. Усе вищезазначене свідчить про те, що автором дисертаційної роботи підняті важливі питання особливостей фертильного статусу чоловіків з надмірною масою тіла/ожирінням, а саме дослідження є актуальним та цінним для наукової та медичної спільноти.

## **2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України на тему «Дослідження ролі системних та паракринних регуляторних механізмів у забезпеченні гомеостазування функціонально-метаболічних параметрів організму за умов адаптації до дії екстремальних чинників різної природи» (державний реєстраційний номер 0116 U004510). Автор є співвиконавцем вищезгаданої теми.

### **3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність.**

Наукові положення дисертації сформульовані згідно зі встановленими вимогами, є виваженими, достатньо обґрунтованими, достовірними, логічно впливають із представленого матеріалу. В процесі дослідження автором використано сучасні біохімічні (визначення рівня фруктози, лимонної кислоти, цинку у спермальній плазмі; ліпідного профілю та глюкози крові спектрофотометричним методом; визначення іонів  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  методом полум'яної фотометрії); імунологічні (визначення цитокінів та лептину імуноферментним методом); експериментальні (вивчення фертильного потенціалу самців на тваринних моделях за умов впливу висококалорійних дієт, що використовують для моделювання ожиріння); електрохімічні (реєстрація швидкості поглинання кисню клітинами полярографічним методом за допомогою електроду Кларка); метод світлової (спермограма) та флюоресцентної мікроскопії (вивчення життєздатності сперматозоїдів) методи. Методи статистичного аналізу, використанні у роботі, є сучасними та адекватними. Загалом у дослідження було включено 120 чоловіків репродуктивного віку та 30 білих нелінійних щурів-самців. Усі дослідження проведені з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протоколи №9 від 21 листопада 2018 р. та №8 від 26 вересня 2022 р). Усі використані методи досліджені є відповідними до поставленої мети та завдань. Кількість досліджень є цілком достатньою для репрезентативності та обґрунтування основних наукових положень і висновків, що подані в дисертаційній роботі.

### **4. Новизна дослідження та отриманих результатів.**

Результати виконаної роботи мають істотну наукову новизну, адже вперше проведено комплексне клініко-експериментальне дослідження фертильного статусу за умови ожиріння, що включало визначення параметрів плідності чоловіків з надмірною масою/ожирінням та тваринні моделі (щури, які знаходилися на висококалорійному

раціоні). Вперше продемонстровано, що дієт-індуковане вісцеральне ожиріння викликає підвищення функціональної активності мітохондрій сперматозоїдів за умов впливу негативних чинників, що потенційно може позначатися на якості сперми. Вперше показано, що рівень лептину в еякуляті чоловіків із різною масою тіла негативно корелює із параметрами спермограми, що вказує на потенційну можливість включення даного лабораторного параметру до скринінгових досліджень даної когорти пацієнтів.

## **5. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження.**

Результати проведених досліджень розширюють і поглиблюють наявні знання про патогенез неплідності чоловіків на тлі надмірної маси тіла/ожиріння та удосконалюють діагностику згаданої патології та лікування. Практична значимість роботи полягає в тому, що результати проведених біохімічних, імунологічних, оксиграфічних досліджень розширюють та поглиблюють знання про механізми впливу надмірно відкладеної у тілі жирової тканини на параметри плідності чоловіків. Біоенергетичні дослідження статевих клітин є цікавим та перспективним напрямком вивчення їхнього функціонального стану за різних факторів впливу, зокрема при ожирінні та розробки методичних рекомендацій.

Результати дослідження впроваджені на кафедрі клінічної лабораторної діагностики ФПДО та кафедрі медичної біології, паразитології та генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, а також у клініко-діагностичну практику ТОВ «Медичного центру Святої Параскеви», що підтверджено актами впровадження. Крім того, автором розроблено практичні рекомендації щодо клініко-лабораторного діагностичного підходу до проблеми безпліддя чоловіків із ожирінням.

## **6. Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на XXIII Міжнародному медичному конгресі молодих вчених (Тернопіль, 2019), 23rd IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Barcelona, 2019), 14th Bialystok International Medical Congress for Young

Scientists (Bialystok, 2019), LXIII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. П. Шупика (Київ, 2020), 7th Lublin International Medical Congress (Lublin, 2020), Всеукраїнській міждисциплінарній науковопрактичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (Полтава, 2021), 82-ій науковій конференції для студентів-медиків та молодих вчених - LYSICon 82 (Львів, 2021 р.), XV всеукраїнській науковопрактичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2021), EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, (Munich, 2021), IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2022).

#### **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – в іноземних періодичних виданнях та 12 тез доповідей на наукових конференціях, що відбувалися в Україні та закордоном.

#### **8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі.**

У дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертанткою представленого наукового дослідження. Згідно довідки про перевірку на наявність плагіату наданої Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького МОЗ України оригінальність даної роботи становить 96,5 %.

#### **9. Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

Дисертація побудована за класичною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних

досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Роботу викладено на 176 сторінках комп'ютерного тексту і проілюстровано 20 рисунками й 15 таблицями. Список використаних наукових джерел налічує 234 найменування.

У *вступі* при висвітленні актуальності теми здобувач розкриває результати наукового пошуку за обраним напрямком досліджень, визначає суть існуючої проблеми, чітко формулює мету і завдання дослідження, підкреслює нові положення, теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

*Огляд літератури* присвячений сучасним відомостям про патогенетичні механізми розвитку неплідності чоловіків на тлі ожиріння; здійснено огляд наявних досліджень щодо особливостей спермограми при зростанні індексу маси тіла; проведено аналіз даних щодо застосування експериментальних моделей ожиріння для вивчення параметрів плідності у самців щурів.

*Розділ «Матеріали та методи досліджень»* — другий розділ дисертаційної роботи, що містить дані про характер та дизайн досліджень, використані експериментальні тваринні моделі, методики досліджень та статистичного аналізу.

*Третій розділ дисертації* висвітлює особливості змін основних та додаткових показників спермограми, а також біохімічних маркерів додаткових статевих залоз (фруктози, цинку, лимонної кислоти) у спермальній плазмі пацієнтів.

*Четвертий розділ* дисертаційної роботи охоплює вивчення таких показників, як вміст цитокінів, лептину у спермальній плазмі пацієнтів, а також зміни концентрацій неорганічних іонів у статевих клітинах та спермоплазмі.

У *п'ятому розділі* висвітлено особливості метаболічних процесів при харчуванні щурів висококалорійними раціонами (а саме ліпідний профіль, глюкоза та лептину плазми крові тварин); а також зміни параметрів спермограми щурів при експериментальному моделюванні ожиріння.

*Шостий розділ* дисертації присвячений аналізу та узагальненню результатів дослідження. Дисертантка лаконічно у формі дискусії описує отримані дані, порівнює їх з наявними результатами інших досліджень, наводить та аргументує власні думки, припущення.

Дисертація завершується висновками, які сформульовані відповідно до отриманих результатів, відповідають поставленим завданням дослідження та мають наукову цінність та новизну і практичними рекомендаціями.

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.**

Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації немає. Дисертаційна робота написана грамотною літературною мовою, достатньо ілюстрована. Текст роботи послідовний і логічний. Є лише деякі нижче- зазначені зауваження, які не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

1. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні та технічні помилки, що не впливає на значущість роботи.

2. Зайвим є деталізований опис біохімічних методик у розділі 2 «Матеріали і методи дослідження», оскільки вони не є модифіковані дисертанткою.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Як Ви вважаєте, чим можна пояснити зниження рівнів прозапальних інтерлейкінів у спермальній плазмі чоловіків з надмірною масою тіла та ожирінням?

2. У рамках роботи для моделювання ожиріння у щурів Ви використали два різновиди дієтичних раціонів – високожирову дієту та дієту з високим вмістом жирів та цукру. З яких міркувань Ви обрали вище згадані раціони? Також, враховуючи те, що одна з груп споживала велику кількість цукру, чи вивчали Ви зміни вуглеводного обміну у тварин? Які результати були отримані?

## 10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Козопас Наталії Михайлівни «Маркери фертильного потенціалу чоловіків на тлі надмірної маси тіла та ожиріння» є самостійною завершеною науковою працею, в якій представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі - виявлення особливостей фертильного статусу чоловіків на тлі надмірної маси тіла/ ожиріння. Беручи до уваги актуальність, наукову новизну, теоретичну та практичну цінність отриманих результатів, їх рівень публікування та оприлюднення, дисертаційна робота Козопас Наталії Михайлівни «Маркери фертильного потенціалу чоловіків на тлі надмірної маси тіла та ожиріння» повністю відповідає діючим вимогам «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, та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### Офіційний опонент:

професор закладу вищої освіти  
кафедри функціональної і лабораторної діагностики  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Криницька І. Я.

