

## ВІДЗИВ

офіційного опонента д. мед.н., професора Посохової Катерини Андріївни на дисертаційну роботу Шаяхметової Ганни Михайлівни «Особливості реалізації побічної дії протитуберкульозних засобів на чоловічу репродуктивну функцію та обґрунтування підходів до її фармакологічної корекції (експериментальне дослідження)», подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

### *1. Актуальність вибраної теми дисертації*

Чоловіче безпліддя – важлива причина бездітних шлюбів, що є серйозною проблемою не лише для конкретної сім'ї, але й для суспільства в цілому. Збільшення частоти цієї патології у 20-21 столітті завдячує багатьом несприятливим факторам довкілля, в тому числі ятрогенним впливам. В останньому випадку ми стикаємося з рядом захворювань, які потребують тривалого комбінованого призначення лікарських засобів з високим токсичним потенціалом. До таких патологічних процесів належить і туберкульоз, рівень захворюваності, тяжкість перебігу і невдачі лікування якого в останні десятиліття мають тенденцію до зростання, що насамперед обумовлено поширеністю мультирезистентних форм мікобактерій. Відповідно до результатів дослідження, яке було проведене за підтримки Проекту USAID «Посилення контролю за туберкульозом в Україні», серед пацієнтів з цим діагнозом переважають чоловіки, вікової групи від 16 до 49 років, тобто саме ті, які можуть мати дітей. Однак у таких осіб у більшості випадків постерігається погіршення репродуктивної здатності. Разом з тим, механізми негативної побічної дії протитуберкульозних засобів (ПТЗ) на чоловічу репродуктивну функцію, особливо при проведенні стандартної тривалої комбінованої антимікобактеріальної терапії, яка включає 4, а іноді 5-7, хіміопрепаратів є практично не дослідженими, що суттєво ускладнює можливості її попередження. Не менш актуальною проблемою, з якою стикається медицина сьогодення, є поєднання туберкульозу з іншими захворюваннями: ВІЛ/СНІДом, цукровим діабетом, алкоголізмом тощо, оскільки у такій ситуації непередбачуваними є наслідки впливу на якість сперми чоловіків та їх фертильність не лише коморбідних патологічних процесів, але й результати взаємодії застосовуваних ліків. Зважаючи на те, що до метаболізму і прояву токсичності ПТЗ залучена мікросомальна ферментна система, суттєвий науковий і практичний інтерес має вивчення ролі змін активності її окремих компонентів, зокрема ізоформи CYP2E1, на механізми гонадотоксичності при комбінованій хіміотерапії туберкульозу.

Таким чином, проблема, обрана для дослідження Ганною Михайлівною Шаяхметовою, є актуальною і важливою у науковому, медичному та соціальному відношенні, а її вирішення необхідне для прогнозування порушень чоловічої репродуктивної функції внаслідок застосування ПТЗ, їх своєчасної діагностики, визначення підходів до профілактики та фармакологічної корекції.

### *2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами*

Дисертацію виконано в межах науково-дослідних робіт ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»: «Роль індукції цитохрому Р-450 2E1 у процесах детоксикації та токсичної біотрансформації комбінації туберкулостатиків у печінці та гонадах самців щурів» (номер державної реєстрації 0107U000393) та «Механізми гепато- та гонадотоксичної дії протитуберкульозних лікарських засобів, зумовлені їх біотрансформацією в організмі (експериментальне дослідження)» (номер державної реєстрації 0110U001219), відповідальним виконавцем яких був дисертант.

### *3. Новизна дослідження та одержаних результатів*

В експериментах на щурах-самцях дисертантом вперше встановлено, що протитуберкульозні препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол та піразинамід) при їх комбінованому повторному введенні викликають суттєві морфо-функціональні порушення у сім'яниках тварин, що супроводжується значним зниженням фертильності та зростанням рівня до- і післяімплантаційної загибелі потомства. При цьому виникають більш важкі морфологічні порушення у сперматогенному епітелії, порівняно з окремим застосуванням препаратів.

Переконливо доведений один з головних механізмів гонадотоксичності ПТЗ, який полягає в індукції гену ізоформи CYP2E1 у сім'яниках тварин при сумісному введенні ПТЗ, що поєднується з порушеннями балансу у системі прооксиданти/антиоксиданти, активацією процесів апоптозу в тканинах сім'яників, морфо-функціональними змінами у сперматогенному епітелії та зниженням вмісту загального тестостерону у сироватці крові. У цих змінах, зокрема у зростанні рівня індукції CYP2E1, вирішальну роль відіграють ізоніазид та етамбутол.

Автором дисертації вперше запропонована і обґрунтована раціональність заміни етамбутолу на стрептоміцин в досліджуваній комбінації ПТЗ і показано, що це сприяє покращенню показників репродуктивної здатності піддослідних щурів-самців та ембріо-фетального розвитку їх потомства. При цьому слушно оговорено, що така заміна

можлива лише за умови збереження належної ефективності впливу на мікобактерії.

Встановлено, що введення досліджуваної комбінації ПТЗ (ізоніазид + рифампіцин + етамбутол + піразинамід) щурам-самцям з експериментальним хронічним алкоголізмом призводить до значної транскрипційної активації CYP2E1 в сім'яниках щурів, порушень диференціації клітин сперматогенного епітелію та нормоспермії у щурів та 100-відсоткової післяімплантаційної загибелі потомства.

Вперше також отримано докази посилення несприятливого впливу ПТЗ на сім'яники та репродуктивну здатність самців щурів та їх потомство при введенні комбінації ПТЗ на тлі експериментального цукрового діабету, який супроводжується зростанням активності CYP2E1.

Вперше експериментально обґрунтовано, що застосування Метовітану та метіоніну, засобів метаболічного типу дії, які мають антиоксидантні властивості та здатні інгібувати CYP2E1, є ефективним та раціональним напрямком профілактики та лікування чоловічої субфертильності та інфертильностей умовах дії факторів, що призводять до індукції даної ізоформи цитохрому P-450.

#### ***4. Теоретичне значення результатів дослідження***

Отримані автором дисертації нові дані щодо ланок патогенезу та структурно-біохімічних проявів ураження тестикул, порушень репродуктивної здатності експериментальних тварин та стану їх потомства під впливом комбінованого призначення антимікобактеріальних препаратів Іряду, зокрема вирішальної ролі в розвитку цих уражень індукції CYP2E1 та оксидативного стресу, поглиблюють існуючі знання про молекулярні механізми та особливості негативного впливу протитуберкульозних засобів на живі організми, зокрема підтверджують фундаментальні наукові погляди щодо універсальності виникаючих пошкоджень.

Факт зменшення інтенсивності негативного впливу найбільш уживаних на сьогодні протитуберкульозних препаратів на чоловічу репродуктивну функцію під впливом засобів метаболічного типу дії, які здатні пригнічувати надмірну активацію окиснювальних процесів, в тому числі на рівні ферментних систем ендоплазматичного ретикулуму, підтверджує існуючу точку зору про здатність речовин з антиоксидантними властивостями викликати інгібування кисень-залежних реакцій мікросом.

Отримані результати створюють підґрунтя для подальшого з'ясування ролі різних компонентів мікосомальної ферментної системи у порушеннях чоловічої репродуктивної функції на тлі комбінованої хіміотерапії

туберкульозу та є основою пошуку ефективних методів профілактики вказаної патології серед модуляторів цієї системи.

### ***5. Практичне значення результатів дослідження***

На основі встановлених механізмів гонадотоксичної дії комбінації ПТЗ Іряду (ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу і піразинаміду), обґрунтовано підходи до прогнозування та попередження негативного впливу цих препаратів на чоловічі гонади. А саме встановлено гонадопротекторну ефективність засобів антиоксидантної дії, які здатні одночасно інгібувати експресію CYP2E1. Зазначені результати знайшли відображення в Інформаційному листі про нововведення в системі охорони здоров'я (№212-2018).

Встановлення ролі індукції CYP2E1 у гонадотоксичній дії ПТЗ є основою для розробки методів ефективного попередження негативного впливу цих препаратів на чоловічі гонади.

Для вчасного діагностування та попередження порушень репродуктивної функції чоловіків при проведенні у них комбінованої антимікобактеріальної терапії запропоновано здійснювати періодичний аналіз еякуляту.

На основі отриманих результатів рекомендовано у хворих на туберкульоз чоловіків репродуктивного віку заміну у схемах лікування етамбутолу, який має істотну гонадотоксичну активність, на стрептоміцин, за умови збереження належної ефективності протитуберкульозної терапії (Інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я №286-2010 і №295-2011)

Результати дослідження впроваджено у курс лекцій з фармакології ряду ВМНЗ та у науково-дослідний процес профільних установ.

### ***6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації***

Дисертаційна робота Г.М. Шаяхметової оформлена відповідно до вимог щодо даного типу кваліфікаційних робіт, викладена на 416 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, 10 висновків, 3 практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (60 кирилицею, 586 латиницею) та 3 додатків. Робота містить 55 таблиць і 68 рисунків.

В огляді літератури «Побічна дія протитуберкульозних засобів: стан проблеми, можливі механізми реалізації та фактори ризику» (48 сторінок, 13 % від загального обсягу дисертації) автором описуються та аналізуються

особливості побічної дії ПТЗ, в тому числі наводяться дані про їх негативний вплив на чоловічу репродуктивну функцію. Останнє пов'язується із існуючими нечисленними даними літератури про роль у розвитку гонадотоксичних ефектів змін активності мікросомальної ферментної системи, зокрема такого її компонента, як цитохром P-450, а саме індукції CYP2E1. Детально описуються також відомі механізми порушення чоловічої репродуктивної функції при алкоголізмі і цукровому діабеті, які самі по собі є важливими факторами зниження чоловічої фертильності та негативного впливу на потомство, тим більше – при їх поєднанні з іншими гонадотоксичними факторами. Обрання для дослідження саме цих патологічних процесів, на наш погляд, є цілком обґрунтованим, зважаючи на їх поширеність і тяжкі медичні та соціальні наслідки. З іншого боку, алкоголізм супроводжується активацією системи цитохрому P-450, при цукровому діабеті також порушуються процеси, які тісно пов'язані з її активністю, зокрема стероїдогенез.

На основі наведених даних, зокрема про порушення про-/антиоксидантного балансу у тестикулах при призначенні ПТЗ, діабеті та хронічному споживанні етанолу, ролі у цих випадках модулювання активності залежної від цитохрому P-450 2E1 ланки метаболізму, автором дисертації зроблене припущення про доцільність поглибленого вивчення речовин, здатних впливати на дану ізоформу цитохрому P-450. Інгібування CYP2E1 фармакологічними засобами може представляти новий терапевтичний підхід для зменшення активності даного ізоферменту і, відповідно, нівелювання негативного впливу його індукторів на організм, в тому числі для попередження розвитку чоловічого неплоддя.

Огляд літератури побудований логічно, містить інформацію, яка потрібна для оцінки стану питань, що планується вивчити, і обґрунтовує актуальність та необхідність проведення даного дослідження.

2 розділ роботи (23 с.) містить відомості про застосовані методи дослідження, описання та обґрунтування використаних моделей експериментальної патології.

Досліджено рівень індукції CYP2E1 в сім'яниках та печінці, біохімічні показники, що характеризують стан даних органів, морфо-функціональний стан сім'яників самців щурів та показники антенатального та постнатального розвитку їх потомства.

Для оцінки репродуктивної функції щурів-самців застосовано 8 показників, стану гонад тварин (сім'яників, епідидимісів) – гістологічні та морфометричні методи. Крім того, використано 17 біохімічних методів дослідження, 6 молекулярно-біологічних методів (виділення сумарної мРНК, експресія РНК CYP2E1, концентрація білка CYP2E1 у сім'яниках – за

допомогою Вестерн-блот аналізу, ступінь фрагментації ДНК, вміст загального тестостерону тощо). Застосовано гістохімічні методи для оцінки стану тестикул тварин: активність дегідрогеназ (СДГ, ЛДГ), визначення вмісту нуклеїнових кислот, імуногістохімічне фарбування для виявлення протеїну тестикулярного СYP2E1. Також здійснювалось комп'ютерне моделювання взаємодії протитуберкульозних лікарських засобів та СYP2E1. Використано 3 методи статистичного аналізу.

Таким чином, проведене широкопланове дослідження з використанням адекватних моделей і великої кількості сучасних методичних підходів, що дозволило автору дисертації отримати об'єктивні і переконливі результати та дати належну наукову оцінку.

У розділі 3 «Вплив нарізного та сумісного введення ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу на репродуктивну функцію самців щурів та ембріо-фетальний розвиток їхнього потомства» (23 с.) дисертант наводить результати досліджень впливу окремого та сумісного введення етамбутолу, ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду на фертильність щурів-самців, морфо-функціональний стан їх гонад та ембріо-фетальний розвиток потомства.

Доведено, що комбінація ПТЗ (з етамбутолом), яка вводилась протягом усього періоду сперматогенезу (60 днів), викликає більш виражене порушення утворення і складу сперми, порівняно з окремим застосуванням ПТЗ. Відбувається зниження продукції сперматозоїдів, зменшення їх життєздатності, зниження часу рухливості, що супроводжується суттєвим зниженням індексу запліднювальної здатності щурів-самців. Вказані зміни відбуваються на тлі пригнічення продукції тестостерону, розвитку важких морфологічних порушень у сперматогенному епітелії. Дистрофічні та деструктивні зміни у статевих залозах щурів-самців насамперед обумовлені етамбутолом та ізоніазидом. При сумісному введенні ПТЗ щурам-самцям спостерігається істотне зменшення плодючості запліднених ними самиць та значне зростання рівня до- і післяімплантаційної смертності ембріонів. Показано, що ключова роль в реалізації негативних ефектів комбінації ПТЗ на потомство належить етамбутолу.

Розділ 4 «Дослідження молекулярно-біологічних та біохімічних показників сім'яників за умов нарізного і сумісного введення ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу щурам» (17 с.) містить результати з'ясування механізмів негативної дії ПТЗ І ряду на чоловічу репродуктивну функцію, зокрема на експресію в сім'яниках щурів-самців мРНК та протеїну СYP2E1, а також на його ферментативну активність. Здійснено оцінку біохімічних показників сім'яників, що характеризують стан

про/антиоксидантної системи та рівень фрагментації ядерної ДНК в сім'яниках та епідидимісах.

Встановлено, що ПТЗ I ряду за умов сумісного введення індукують СYP2E1 в сім'яниках, про що свідчить значне зростання експресії його мРНК та протеїну, а також підвищення ензиматичної активності в тестикулярних клітинах. При окремому застосуванні досліджуваних ПТЗ найвищу здатність індукувати СYP2E1 та тестикулярну токсичність виявлено в ізоніазиду та етамбутолу. На користь вирішальної ролі експресії мРНК та білка СYP2E1 з наступним підвищенням його ензиматичної активності у порушенні сперматогенезу при введення етамбутолу, ізоніазиду та комбінації ПТЗ свідчить висока негативна кореляція між рівнем експресії гену СYP2E1 у гонадах щурів та кількістю сперматозоїдів. При цьому у сім'яниках виникає про-/антиоксидантний дисбаланс, що проявляється зниженням активності СОД та вмісту відновленого глутатіону, зростанням активності глутатіонтрансферази, активацією ПОЛ.

На тлі окремого та комбінованого введення етамбутолу, ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду щурам-самцям відбувається також зростання фрагментації ДНК у клітинах сім'яників та епідидимісів, що свідчить про активацію процесів апоптозу.

У цьому розділі також представлені результати комп'ютерного моделювання взаємодії етамбутолу з СYP2E1 (з докінгом ліганду в активний центр ферменту), які підтвердили, що етамбутол може взаємодіяти з активним центром і гемом СYP2E1.

Розділ 5 «Особливості впливу на репродуктивну функцію самців щурів та ембріо-фетальний розвиток їхнього потомства комбінацій протитуберкульозних препаратів за умов заміни етамбутолу на стрептоміцин» (20 с.) містить результати порівняльного дослідження впливу двох комбінацій ПТЗ (із включенням до їх складу етамбутолу або стрептоміцину) на рівень експресії гену СYP2E1 та фрагментації ДНК у гонадах щурів-самців, а також на показники їх репродуктивної здатності.

Встановлено, що заміна етамбутолу на стрептоміцин у комбінації ПТЗ сприяє покращанню репродуктивної здатності щурів-самців та ембріо-фетального розвитку їх потомства.

Стрептоміцин при його окремому веденні меншою мірою, ніж етамбутол, викликає морфологічні порушення в сім'яниках та не впливає на експресію мРНК СYP2E1. При застосуванні комбінації ПТЗ із стрептоміцином знижуються ознаки пошкодження сперматогенного епітелію. Встановлено, що при застосуванні обох комбінацій відбувається зростання відносного вмісту фрагментів ДНК у сім'яниках та епідидимісах, що свідчить про

індукцію апоптозу. Відбувались глибші зміни біохімічних показників у сім'яниках та епідидимісах при застосуванні комбінації ПТЗ з етамбутолом.

У розділі 6 «Вплив комбінації протитуберкульозних засобів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) на репродуктивну функцію щурів-самців за умов тривалого споживання етанолу» (34 с.) представлено результати досліджень, які свідчать про поглиблення порушень диференціації клітин сперматогенного епітелію та стану сперми, зниженню індексу запліднювальної здатності у щурів, яким на тлі хронічного алкоголізму вводили ПТЗ. Водночас у цій групі спостерігалось зростання рівня експресії мРНК та протеїну СYP2E1 у сім'яниках щурів, що може вказувати на індукцію СYP2E1 та мати велике значення у продукції гонадо- та генотоксичних метаболітів при біотрансформації досліджуваних речовин. В експериментальній групі, де інтактних самиць спарювали із самцями, які на тлі алкоголізму отримували комбінацію ПТЗ, рівень постімплантаційної загибелі складав 100 %.

Високий рівень кореляції між експресією мРНК СYP2E1 в гонадах та порушеннями сперматогенезу (негативної з величиною сперматогенного індексу та позитивною з відсотком випадків злушення епітелію в просвіт каналця) дозволило автору дисертації припустити можливість залучення даного ізоферменту до неспецифічних патогенетичних механізмів чоловічої субфертильності та інфертильності.

При дослідженні фрагментації ДНК при введенні щурам ПТЗ на тлі алкоголізму не виявлено суттєвої інтенсифікації цього процесу, порівняно з відповідним показником при алкоголізмі, але показано зміну характеру ураження структури ДНК та її деградації до рівня олігонуклеотидів.

Встановлено також, що поєднання алкоголізму і ПТЗ призводить до розвитку складних метаболічних змін, які можуть відігравати суттєву роль у порушеннях сперматогенезу.

Розділ 7 «Вплив комбінації протитуберкульозних засобів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол) на репродуктивну функцію щурів-самців за умов експериментального діабету I типу» (27 с.) містить результати досліджень впливу комбінації ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу на тлі стрептозотоцинового діабету на плодючість щурів-самців, морфо-функціональний стан їх сім'яників, показники антенатального та постнатального розвитку потомства, отриманого від піддослідних самців та інтактних самиць, молекулярно-біологічні та біохімічні показники печінки та сім'яників.

Встановлене посилення порушень морфо-функціонального стану сім'яників та репродуктивної здатності щурів-самців із діабетом за умов сумісного введення ПТЗ, зокрема ембріо-фетального та постнатального



розвитку потомства щурів-самців, що проявлялось зростанням рівня післяімплантаційної смертності, загальної смертності, підвищенням рівня тривожності за показниками активності в тесті «відкрите поле», порівняно з контролем. Таке поєднання підсилювало тестикулярну експресію гену *CYP2E1*, зростання його ензиматичної активності та призводило до змін рівня і характеру фрагментації нуклеарної ДНК у сім'яниках щурів. При цьому встановлено сильну негативну кореляцію між рівнем експресії мРНК *CYP2E1* і кількістю сперматогоній, середню позитивну – між інтенсивністю тестикулярної експресії гену *CYP2E1* та кількістю випадків злушення сперматогенного епітелію в просвіт каналців.

На наш погляд, для підтвердження ролі індукції *CYP2E1* у розвитку гонадотоксичних ефектів ПТЗ достатньо би було вивчити вплив останніх на репродуктивну здатність на тлі одного індуктора – алкоголю. Але, зважаючи на соціальну і медичну значимість прогресування ЦД, також на наростання випадків чоловічого безпліддя, дослідження особливостей гонадотоксичної дії ПТЗ на тлі експериментального цукрового діабету видається дуже актуальним і важливим практичному відношенні.

Розділ 8 «Коригуюча дія метіоніну та Метовітану на гонадотоксичні ефекти протитуберкульозних препаратів I ряду та викликані ними порушення репродуктивної функції щурів-самців» (14 с.) містить докази здатності метіоніну і, особливо, Метовітану попереджувати гонадотоксичні ефекти комбінації ПТЗ (ізоніазид+рифампіцин+піразинамід+етамбутол) та порушення репродуктивної функції щурів-самців.

Доведено, що Метовітан, меншою мірою – метіонін, у щурів, яким вводили ПТЗ, сприяє збереженню цілісності сперматогенного епітелію підвищенню кількості сперматозоїдів у хвостовій частині епідидимісів, фертильності щурів, пригніченню транскрипційної активації гену *CYP2E1*, інгібування його ензиматичної активності у сім'яниках. При введенні Метовітану відсоток фрагментації ДНК у сім'яниках наближається до контрольних значень.

Метіонін та Метовітан здатні ефективно попереджувати зміни балансу про/антиоксидантиу сім'яниках щурів, які отримують ПТЗ.

Описовий матеріал роботи став основою для його обговорення та пов'язування з існуючими даними літератури, що автором дисертації логічно і послідовно здійснено у межах розділу роботи «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» (32 с.). Дисертантом проведено глибокий та всебічний аналіз великого обсягу отриманих результатів. Слід зазначити, що Г.М. Шаяхметова не тільки у цьому, але у кожному розділі дисертації скрупульозно обґрунтовує доцільність обраного напрямку досліджень, що

слід віднести до незаперечних досягнень роботи, яка носить цілісний характер, де окремі її частини тісно пов'язані одна з одною.

Схема патогенезу негативного впливу ПТЗ (в тому числі на тлі патологічних процесів, які характеризуються індукцією СУР2Е1), запропонована автором дисертації, відображає основні його ланки: зростання рівнів гену протейну та ензиматичної активності СУР2Е1 в сім'яниках, прогресивне збільшення продукції активних форм кисню, активацію перекисного окиснення ліпідів та розвиток окиснювального стресу з наступним пошкодженням основних внутрішньоклітинних молекул (глутатіону, ДНК, РНК, білків, ліпідів та АТФ). Ці порушення, у свою чергу, призводять до патологічних змін у сім'яниках, слугуючи тригером апоптотичних процесів у тестикулярних клітинах. Кінцевим результатом є інгібування андрогенної функції, порушення нормальної диференціації статевих клітин та втрата фертильності.

Усі розділи дисертації написані чітко, професійно, грамотно, добре проілюстровані таблицями, рисунками та дуже якісними мікрофотографіями.

Висновки дисертації Г.М. Шаяхметової відповідають результатам, що отримані, витікають із змісту роботи і свідчать про успішне вирішення поставлених завдань.

#### ***7. Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті***

Матеріали дисертації Г.М. Шаяхметової відображені у 57 наукових працях, з них: розділ у колективній монографії видавництва Elsevier, 30 статей у фахових наукових виданнях (в тому числі 3 оглядових), з них 16 статей у зарубіжних виданнях, 23 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій та симпозіумів, у тому числі 11 закордонних, видано 3 інформаційні листи.

#### ***8. Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення***

Отримані дисертантом результати та їх інтерпретація принципів зауважень не викликають. У роботі переконливо доведена роль індукції СУР2Е1 у розвитку гонадотоксичних ефектів комбінації протитуберкульозних засобів I ряду, в тому числі при їх застосуванні на тлі експериментальних алкоголізму та цукрового діабету.

Поряд з безсумнівними досягненнями, сучасними підходами до розв'язання поставлених завдань, отриманими об'єктивними результатами та їх ґрунтовним аналізом, в роботі Г.М. Шаяхметової є ряд моментів, які потребують уточнення і можуть бути запропоновані для додаткового обговорення:

1. На нашу думку, додаткове вивчення деяких показників, зокрема амінокислотного складу колагену шкіри, активності синтаз оксиду азоту, вмісту вільних амінокислот у сім'яниках, не було обов'язковим для доведення основної ідеї дисертації.

2. У 8 розділі не зовсім коректно порівнювати показники в групах з метіоніном і Метовітаном (табл. 8.3, рис. 8.7), оскільки доза метіоніну у цих двох групах є різною (обидва призначались по 50 мг/кг, але в Метовітані є ще інші компоненти).

3. У Метовітані інгібуючий вплив на сімейство CYP450 має і токоферол. Чому для поглибленого дослідження механізму позитивного впливу цієї композиції обрано саме метіонін?

4. Сталою є точка зору про небезпечність для потомства шкідливого впливу на материнські гонади. Які механізми порушення ембріо-фетального та постнатального розвитку потомства при дії несприятливих факторів на чоловічі статеві органи?

Запропоновані для дискусії питання не впливають на цінність отриманих результатів та не змінюють загальне позитивне враження від дисертаційної роботи.

#### ***9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці***

При прогнозуванні побічної дії протитуберкульозних засобів на чоловічу репродуктивну здатність необхідно враховувати потенційну можливість їх екстрапечінкового метаболізму та наявність факторів, здатних його модулювати (генетичний поліморфізм, коморбідні захворювання, шкідливі звички, екологічні чинники, тощо).

При проведенні антимикобактеріальної терапії з використанням комбінації етамбутолу, рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду доцільно здійснювати періодичний аналіз еякуляту та визначати характеристики клітинних елементів сперми з метою прогнозування та своєчасного забезпечення профілактично-лікувальних заходів щодо репродуктивної функції чоловіків.

Для запобігання ризику розвитку безпліддя у чоловіків репродуктивного віку та опосередкованого через батька негативного впливу на потомство комбінації протитуберкульозних засобів I ряду (рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду, етамбутолу) доцільно розглядати питання заміни етамбутолу на стрептоміцин, якщо це не знижуватиме ефективність терапії туберкульозу і якщо цей засіб не протипоказаний конкретному пацієнтові.

В умовах прийому хіміотерапевтичних засобів, гонадотоксичність яких опосередковується збільшенням активності CYP2E1, особливо при

нааявності коморбідної патології, яка супроводжується індукцією даної ізоформи, для профілактики та лікування чоловічої субфертильності та інфертильності перспективним може бути застосування речовин, які володіють інгібіторними властивостями стосовно CYP2E1.

#### **10. Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертація Шаяхметової Ганни Михайлівни «Особливості реалізації побічної дії протитуберкульозних засобів на чоловічу репродуктивну функцію та обґрунтування підходів до її фармакологічної корекції (експериментальне дослідження)» є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому отримані нові обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну наукову проблему – встановлення механізмів негативних побічних ефектів протитуберкульозних засобів I ряду на чоловічу репродуктивну функцію та обґрунтування підходів до ефективної фармакологічної корекції порушень, які виникають.

Дисертаційна робота Шаяхметової Ганни Михайлівни «Особливості реалізації побічної дії протитуберкульозних засобів на чоловічу репродуктивну функцію та обґрунтування підходів до її фармакологічної корекції (експериментальне дослідження)» за актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною і об'єктивністю отриманих результатів відповідає вимогам п. 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (зі змінами), а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри фармакології  
з клінічною фармакологією

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського»

доктор медичних наук, професор



К. А. Посохова



завіряю

Помічник ректора з кадрових питань  
Тернопільського медуніверситету

