

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію

ТВЕРДОХЛІБ Юлії Валеріївни

на тему: **«Морфологічне та гормональне обґрунтування застосування гонадотропінів за стимуляції овуляції у кролиць»**,

подану на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії

за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»

Актуальність теми дисертації. Відомо, що кролики мають великий репродуктивний та продуктивний потенціал і є видом з індукованою овуляцією, яка відбувається після парування.

За промислової (конвеєрної) системи виробництва кролятини маточне поголів'я кролеферми ділять на виробничі групи й осіменяють штучно в суворо фіксований день тижня на 4 або 11 добу лактації і до осіменіння допускають лише клінічно здорових та вгодованих самок. При інтенсивному ритмі відтворення стада від однієї кролиці щороку можна отримувати від 40...55 до 60...65 відокремлених кроленят і виробляти до 120 кг кролятини.

Успішне штучне осіменіння кролиць базується на достатній кількості яйцеклітин, виведених яєчником і потребує застосування гормональних препаратів для стимуляції дозрівання фолікулів, повноцінного прояву статевої функції й індукції овуляції. З цією метою у практиці кролівництва поширені гонадотропіни або аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону. Для підготовки кролиць здійснюють підшкірні чи внутрішньом'язові гормональні ін'єкції.

Нині на кролефермах часто використовують гонадотропін сироватки жеребних кобил (ГСЖК). Даний препарат являє собою комплекс статевих гормонів, які володіють високою специфічною активністю і є ефективним для стимуляції росту фолікулів, продукції естрогенів, охоти та підвищення плодючості у кролематок. Разом з тим відомо, що застосування ГСЖК дуже

часто зумовлює патологічні структурні і функціональні зміни у яєчниках самок, що пов'язано з досить тривалим періодом вивільнення гонадотропіну.

Не дивлячись на велику кількість отриманих даних різних авторів за даною темою проблема гормональної регуляції статевих циклів у кролематок залишається маловивченою. У доступній літературі відносно мало публікацій щодо висвітлення гормонального фону та морфологічних змін у яєчниках за застосування гонадотропінів для стимуляції овуляції у кролиць.

У зв'язку з цим, наукові дослідження Ю.В. Твердохліб на тему: «Морфологічне та гормональне обґрунтування застосування гонадотропінів за стимуляції овуляції у кролиць», є актуальними та мають теоретичне і практичне значення для фахівців ветеринарної медицини. Такі дослідження дадуть можливість для фахівців ветеринарної медицини з'ясувати морфологічні та гормональні зміни у кролиць за дії гонадотропінів і, як наслідок, допоможуть розкрити деякі аспекти патогенезу, зрозуміти причини розвитку патології.

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

Матеріали дисертації є складовою наукових досліджень ініціативної теми з державною реєстрацією кафедри ветеринарної хірургії та репродуктології Державного біотехнологічного університету (ДБТУ) «Розроблення та впровадження інноваційних методів та рішень з використанням інформаційно-технічних приладів у ветеринарній репродуктології» (термін виконання 2015-2025 рр., номер державної реєстрації 0114U005415). Крім того, окремі дослідження були проведені здобувачкою в рамках ПНД НААН № 28 «Нано- і біотехнології у тваринництві» з виконання науково-дослідних робіт 28.00.02.12.ПШ «Визначити вплив різних схем гормональної стимуляції фолікулогенезу на репродуктивну систему кролиць» (номер державної реєстрації 0118U000223) та 28.00.02.14.ПШ «Визначити вплив тривалої періодичної дії гонадотропних препаратів різного складу на репродуктивну систему кролиць» (номер державної реєстрації 0119U001242),

що виконувалися у відділі біотехнології репродукції сільськогосподарських тварин Інституту тваринництва НААН.

Наукова новизна результатів дослідження. Здобувачкою уперше на основі комплексних досліджень морфологічних та гормональних досліджень обґрунтовано застосування гонадотропінів і аналогу ГнРГ у протоколах стимуляції овуляції у кролиць. Отримано нові наукові дані щодо впливу на відтворну здатність кролиць і гістологічну будову їх статевих залоз за овуляції, індукованої підшкірним введенням аналогу ГнРГ. Встановлено, що у першому і другому репродуктивних циклах кролиці мають низьку сприйнятливості до дії аналогу ГнРГ, що виявляється низькими показниками заплідненості і багатоплідності самиць даної групи. За тривалого введення аналогу ГнРГ на морфологічному рівні у них визначено переважання лютеїнових структур та ознаки асинхронного характеру овуляцій. У самиць були виявлені особливості гормонального фону, а саме – поступове зниження ендокринної функції яєчників (зменшення рівня ЛГ і 17β -Е протягом експерименту), тенденцію до зниження рівня ФСГ і прогестерону.

Уперше виявлено дозозалежність впливу ГСЖК за тривалого введення кролицям, що позначалося на їх фертильності і функціональному стані статевих залоз. Так, на початку експерименту встановлено підвищення репродуктивних показників порівняно з даними контролю, які наприкінці експерименту поступово зменшувалися. Було виявлено численні апоптози ооцитів у тварин п'ятого репродуктивного циклу за введення ГСЖК у дозі 40 МО, при чому відзначали помітне зменшення товщини фолікулярної зони кіркової речовини яєчників. Відмічено, що на початку експерименту гормональний фон кролиць зазнавав позитивної динаміки – рівні ФСГ, ЛГ і 17β -Е були вище значень контрольної групи, тоді як наприкінці експерименту характеризувалися різноспрямованими змінами, що порушували гормональний баланс. За тривалого введення ГСЖК у дозі 25 МО відзначено зменшення негативного впливу даного препарату на стан яєчників за тривалого застосування – по-перше, відтворна здатність кролиць

була на рівні групи контролю, по-друге, морфологічно встановлено більшу кількість примордіальних і первинних фолікулів у кірковій речовині та зменшення частини ооцитів з деструктивними змінами, і, нарешті, було виявлено позитивний вплив за рахунок зростання рівня ФСГ, ЛГ, прогестерону порівняно з контрольною і дослідною групою 1.

Уперше показано негативний вплив тривалого комбінованого застосування гонадотропінів. Наслідки застосування комбінації ГСЖК з ХГЛ призводили до значного зменшення багатоплідності кролиць у обох дозуваннях та зростання кількості осіменінь за введення 40 МО. Було виявлено, що у дослідній групі 3 протягом експерименту спостерігали стійкий стан гіперпрогестеронемії, що узгоджується з даними гістоморфології яєчників та відповідає патоморфологічній картині синдрому гіперстимульованих яєчників – дегенеративні зміни в ооцитах примордіальних фолікулів, виразна судинна реакція з явищами венозного застою. У кролиць дослідної групи 4 гістологічно визначені непрямі ознаки явища гіперандрогенії, що було підтверджено значним зростанням рівня тестостерону у сироватці крові протягом експерименту.

Уперше було визначено рівні стероїдних гормонів – тестостерону і естрадіолу у м'ясі кролиць за гормонально індукованої овуляції. В усіх групах кролиць перевищення нижньої межі рівня статевих гормонів відзначено не було, що підтверджує безпечність запропонованих протоколів стимуляції овуляції для споживача.

Практичне і теоретичне значення роботи. За результатами досліджень запропоновано науково обґрунтовані протоколи стимуляції овуляції у кролиць із застосуванням гонадотропіну сироватки жеребих кобил та аналогу ГнРГ для отримання максимальної кількості здорового приплоду і збереженості репродуктивного здоров'я. Також наголошено на недопущення тривалого комбінованого застосування ГСЖК з хоріонічним гонадотропіном людини, що призводить до негативних змін фолікулярного апарату яєчників кролиць, викликаючи у них незворотні зміни.

Результати досліджень увійшли до науково-методичних рекомендацій «Застосування гормональних засобів у протоколах стимуляції овуляції у кролиць» (затверджені Вченою радою факультету ветеринарної медицини Державного біотехнологічного університету МОН України, протокол № 6 від 31 травня 2024 р.), що апробовано у господарствах Харківської і Черкаської областей і рекомендовано до застосування. Основні результати досліджень впроваджено до навчального процесу і науково-дослідної роботи на кафедрах закладів вищої освіти України.

Структура дисертаційної роботи. Дисертація Ю.В. Твердохліб написана українською мовою і відповідає вимогам МОН України щодо дисертацій на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії. Основна частина дисертації викладена на 122 сторінках, ілюстрована 12 таблицями та 38 рисунками. Загальний обсяг роботи становить 167 сторінки. Список літератури містить 238 джерел, з них 200 латиницею.

Назва дисертації повністю відповідає її змісту. Вона складається з україномовної та англійської анотацій; списку опублікованих праць за темою дисертації; змісту; переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, вибору напрямів досліджень, матеріалу і методів виконання роботи; результатів власних досліджень; аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел та додатків.

Використання ідей, результатів, текстів і таблиць інших авторів мають посилання на відповідні джерела.

Вступ (с. 20–27) має традиційну структуру, згідно якої послідовно характеризує наступні пункти: обґрунтування вибору теми досліджень; зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами; мету і завдання досліджень з формулюванням об'єкта дослідження, предмета дослідження та переліком використаних методів дослідження; наукову новизну одержаних результатів; практичне значення одержаних результатів; особистий внесок

здобувача; місце апробації результатів дисертації; характеристику публікацій автора.

Розділ 1. Огляд літератури (с. 28–47) займає 19 сторінок та розділений на п'ять підрозділів: 1.1. Забезпечення репродуктивного здоров'я кролиць та особливості відтворної здатності, що чинять на нього вплив (с. 28–35); 1.2. Засоби індукції овуляції у кролиць за штучного осіменіння, методи їх застосування та проблематика ефективності (с. 36–38); 1.3. Біохімічні особливості, методи одержання й сфера застосування сироваткового і хоріонічного гонадотропінів (с. 39–43); 1.4. Безпечність гонадотропінів за застосування у високих дозах або тривалого введення самицям (с. 44–46); 1.5. Висновок з огляду літератури (с. 46–47).

У підібраних наукових джерелах висвітлено ключові досягнення у вибраному напрямі досліджень. Представлено різні погляди, теорії та твердження численних науковців, що дозволило різносторонньо розкрити особливості відтворної здатності кролиць та гормональні засоби, що стимулюють овуляцію, фолікулогенез, їх характеристика та ускладнення, викликані ними. При цьому, дисертантка аналізує новітні літературні джерела, дані вітчизняних та іноземних авторів. У кожному підрозділі детально інформує щодо конкретного питання та наводить літературні дані. Завершується розділ коротким висновком, у якому підсумовується попередньо викладений матеріал та акцентується увага на суперечливих, недостатньо вивчених питаннях. Сформульований висновок став основою для формування мети та завдань дисертації.

Отже, викладення матеріалу, його змістовність та структурування, обґрунтованість висновку, вказують на високу обізнаність здобувачки Юлії Валеріївни Твердохліб щодо досліджуваної тематики.

Розділ 2. Матеріали та методи виконання роботи (с. 48–52). У другому розділі описано матеріал та методи виконання роботи із презентацією загальної схеми й етапів досліджень та зазначенням як класичних, так і новітніх методів; методики виготовлення гістологічних

препаратів та обладнання, що застосовувалося для вивчення і фотографування одержаних гістопрепаратів, що дозволяють отримати й об'єктивно оцінити результати роботи.

Аналіз цього розділу свідчить, що наукові дослідження виконані згідно вимог та на достатній кількості тварин.

Розділ 3. В основному розділі «*Результати власних досліджень*» (с. 53–104) послідовно відображена реалізація поставлених завдань. Він включає дев'ять підрозділів, які присвячені порівняльній оцінці впливу гормональних засобів (гонадотропіну сироватки жеребних кобил (ГСЖК), хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та аналогу гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ) на ефективність заплідненості та багатоплідність кролиць; динаміці заплідненості кролиць за тривалого застосування гонадотропінів для стимуляції фолікулогенезу; репродуктологічному дослідженню та змінам відтворної здатності кролиць за тривалого застосування гормональних засобів стимуляції овуляції у кролиць; макроскопічним особливостям органів статеві системи кролиць за використання гормональних засобів; гістологічній характеристиці яєчників сукрільних кролиць за застосування аналогу гонадотропін-релізінг-гормону; оцінці гормонального балансу в організмі кролиць за стимуляції фолікулогенезу, а також визначенню безпечності тривалого застосування гонадотропінів за вмістом статевих гормонів у м'ясі кролиць.

У розділі 4 «*Аналіз і узагальнення результатів власних досліджень*» (с. 105–117) дисертантка змістовно, послідовно, об'єктивно аргументує накопичені нею експериментальні та наукові факти, порівнюючи їх із результатами досліджень інших науковців.

Висновки (с. 118–121) За результатами досліджень зроблено десять науково обґрунтованих висновків, які повністю відображають матеріали дисертаційної роботи, ґрунтуються на отриманих дисертанткою фактах і логічно випливають із отриманих результатів дослідження.

«Пропозиції виробництву» (с. 122) можуть бути використаними у навчальному процесі та науково-дослідній роботі при підготовці фахівців у закладах вищої освіти, а також фахівцями ветеринарної медицини в практичній роботі.

«Список використаних джерел» (с. 123–153) містить 238 джерела, з яких 200 – латиницею. Представлена література відповідає напряму дослідженням дисертації.

Додатки (с. 154–167). Дисертація доповнена 6 додатками. Вони представлені списком опублікованих праць за темою дисертації, відомостями про апробацію результатів дисертаційної роботи, актами впровадження результатів дисертації в навчальний процес та науково-дослідну роботу, довідкою про участь дисертантки у дослідженнях, що виконувалися у відділі біотехнології репродукції сільськогосподарських тварин Інституту тваринництва НААН України, методичними рекомендаціями, висновками біоетичної експертизи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій у дисертації.

Дисертаційна робота Твердохліб Ю.В. «Морфологічне та гормональне обґрунтування застосування гонадотропінів за стимуляції овуляції у кролиць» є підсумком власних наукових досліджень, її зміст відповідає спеціальності 211 Ветеринарна медицина галузі знань 21 Ветеринарія. Вибір методик досліджень та інтерпретація отриманих результатів свідчать про те, що дисертантка володіє ними досконало і досягнула поставленої у роботі мети.

Визначення мети дослідження відповідає актуальності теми та її науково-практичному значенню і витікає із назви роботи. Наведені у дисертації об'єкт та предмет досліджень відповідають основним напрямкам роботи.

Обґрунтованість наукових досліджень, висновків і рекомендацій дисертації та їх вірогідність підтверджується відповідним методичним рівнем поставлених експериментів, логічністю та послідовністю виконаних етапів

досліджень, відповідністю поставленій меті і завданням роботи обраних методів з використанням достатньої кількості тварин та виконаних експериментів.

Наукові положення роботи обґрунтовані, а з наведених результатів досліджень, їх апробації у виробничих умовах і отриманого ефекту впливає практична цінність дисертаційної роботи.

Повнота викладення одержаних результатів в опублікованих працях.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, викладені у 10 наукових працях, з них 1 стаття у періодичному науковому виданні, включеному до наукометричної бази даних *Scopus*, 4 статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 1 науково-методичні рекомендації та 4 тези доповідей наукових конференцій.

Матеріали дисертаційної роботи достатньо апробовані, доповідались і були схвалені на науково-практичних конференціях різного рівня.

Недоліки в оформленні дисертації, зауваження, питання та побажання.

Оцінюючи позитивно дисертацію Ю.В. Твердохліб вважаємо за необхідне висловити деякі *зауваження та дискусійні питання*:

За текстом виявлено окремі описки: розмішувались (розміщувались) – С. 72; дослідного (дослідного) – С. 103; кроліківництва (кролівництва) С. 104.

Крім того, робота має певну кількість не зрозумілих чи невдалих висловів: за тривалого застосуванні (за тривалого застосування) – С. 25; за додавання до спермодозу (за додавання до спермодози) – С. 37; та лише значне пізніше (та лише значно пізніше) – С. 41; до побічних ефектів відносять зниження частоти... (зниження частоти чого?) – С. 45.

Дискусійним є вживання таких термінів як сукрольність (сукрільність), сироватка жеребих кобил (сироватка жеребних кобил), внутрішньоочеревинна кровотеча (внутрішньочеревна кровотеча).

Питання до здобувачки:

1. Які основні параметри відтворної здатності у дослідних та контрольних груп кролиць на першому етапі експериментальних досліджень визначались і яка методика репродуктологічного дослідження?

2. Який саме препарат, як аналог природного гонадотропін-релізінг-гормону для стимуляції овуляції у кролиць дослідних груп був використаний в експерименті і яке його походження?

3. Як проводилося дозування гормональних препаратів і в яких об'ємах вони застосовувались кролицям дослідних груп?

4. Скільки репродуктивних циклів планувалось у кролиць контрольної та дослідних груп на один рік і через які проміжки часу вони повторювались?

5. Якого віку досягали кролиці контрольної і дослідної груп за п'ятого репродуктивного циклу?

6. Якою була тривалість лактації у кролематок дослідних і контрольної груп і на яку добу після окролу проводили відлучення кроленят?

7. Чи реєстрували акушерську патологію у кролиць дослідних і контрольної груп в період проведення досліджень?

Побажання притримуватись сучасної гістологічної номенклатури. У ній немає такого терміну, як геморагічний фолікул. Це є геморагічне тіло, яке з часом перетворюється в жовте тіло.

Однак, зазначені вище зауваження, дискусійні питання та побажання не є принциповими чи критичними, не знижують цінності роботи і не впливають на цілком позитивне враження від неї.

Загальний висновок. Враховуючи актуальність теми, наукову новизну, практичне та теоретичне значення, методичний рівень та обсяг проведеної роботи, аналіз і інтерпретацію отриманих результатів, їх апробацію та висвітлення у наукових працях вважаю, що дисертаційна

робота «Морфологічне та гормональне обґрунтування застосування гонадотропінів за стимуляції овуляції у кролиць» є завершеною науковою працею, відповідає вимогам наказів Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» № 759 та від 31.05.2019 р. «Про внесення змін до наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40» і Постанові Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор – **ТВЕРДОХЛІБ Юлія Валеріївна** – заслуговує на присудження освітньо-наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 Ветеринарна медицина галузі знань 21 Ветеринарія.

Офіційний опонент:

Кандидат ветеринарних наук, доцент,
доцент кафедри ветеринарної
хірургії і репродуктології
Дніпровського державного
аграрно-економічного університету



Людмила КОРЕЙБА

