

**Рішення спеціалізованої вченої ради ДФ 23.091.2023
про присудження ступеня доктора філософії**

Спеціалізована вчена рада Одеського національного університету імені І. І. Мечникова, прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії галузі знань 09 Біологія на підставі прилюдного захисту дисертації «Роль дисбіозу у розвитку печінкової остеодистрофії» за спеціальністю 091 Біологія 25 грудня 2023 року.

Косенко Тетяна Василівна 1994 року народження, громадянка України, освіта вища: закінчила у 2018 році Одеський національний університет імені І.І. Мечникова за спеціальністю 091 Біологія.

Дисертацію виконано у Одеському національному університеті імені І.І. Мечникова.

Науковий керівник Макаренко Ольга Анатоліївна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник., завідувач кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ імені І. І. Мечникова.

Здобувач має 13 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України, 7 тез у матеріалах конференцій:

1. **Могилевська Т. В.**, Макаренко О. А. Порівняльна ефективність препаратів біофлавоноїдів при експериментальному гепатиті. Вісник ОНУ. Біологія. 2019. Т. 24, № 2 (45). С.129-135. [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2019.2\(45\).185649](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2019.2(45).185649). *(Особистий внесок здобувача – аналіз отриманих даних, написання частини тексту, підготовка ілюстративного та графічного матеріалу).*
2. **Могилевська Т. В.**, Макаренко О. А., Гладкій Т. В. Морфометричні та метаболічні порушення у кістковій тканині лабораторних щурів з хронічним токсичним гепатитом. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport. 2021. Vol. 6 (3). P. 347-352. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.03.347> *(Особистий внесок здобувача – аналіз отриманих даних, написання частини тексту, підготовка ілюстративного та графічного матеріалу).*
3. **Tatiana Mogilevskaya.**, Olga Makarenko., Larissa Khromagina. Peculiarities of suction, extraction and assignment of calcium in experimental chronic hepatitis in rats. Scientific Journal «ScienceRise: Biological Science». 2022. № 2 (31). P.4-7. <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2022.258790> *(Особистий внесок здобувача – аналіз отриманих даних, написання частини тексту, підготовка ілюстративного та графічного матеріалу, підготовка до друку).*
4. **Могилевська Т. В.**, Макаренко О. А., Борисенко Л. М. Гепатопротекторна ефективність комплексу Мінерол і Леквін у щурів з хронічним холестазом. Вісник ОНУ. Біологія. 2022. Т. 27, вип. 1 (50). С. 115-124. [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2022.1\(50\).259837](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2022.1(50).259837) *(Особистий внесок здобувача – аналіз отриманих даних, написання частини тексту, підготовка ілюстративного та графічного матеріалу, підготовка до друку).*
5. **Могилевська Т. В.**, Макаренко О. А. Стан слизових оболонок травного тракту щурів на тлі хронічного холестазу та профілактики препаратами Мінерол і Леквін. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022. № 2 (68). С. 120-127. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6814978%20> *(Особистий внесок здобувача – аналіз отриманих даних, написання частини тексту, підготовка ілюстративного та графічного матеріалу, підготовка до друку).*
6. **Могилевська Т. В.**, Макаренко О. А. Корекція порушень у травному тракті щурів з хронічним холестазом комплексом Леквін і Мінерол. Вісник ОНУ. Біологія. 2023. Т. 28, вип. 1 (52). С. 147-158. [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.1\(52\).284693](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.1(52).284693) *(Особистий внесок здобувача – аналіз отриманих даних, написання частини тексту, підготовка ілюстративного та графічного матеріалу, підготовка до друку).*

Рецензент: Еберле Лідія Вікторівна. к.б.н., доцент кафедри фармакології та технології ліків факультету хімії та фармацевції ОНУ імені І.І. Мечникова.

1. В розділі 3 бажано було б вказати нормативні значення досліджуваних біохімічних та фізіологічних показників крові щурів.
2. В роботі були представлені дві моделі гепатиту, які були індуковані гідразинном сульфату та сірчаноокислим гідразинном. Яка мета відтворення двох моделей гепатиту в дисертаційній роботі?
3. Не зрозуміло чому при моделюванні гепатиту гідрозинном сульфатом детально вивчались лише показники запалення та дисбіозу, а при моделюванні гепатиту викликаного веденням сірчаноокислого гідрозину проводилось поглиблене вивчення не лише запалення та дисбіозу, а й всмоктування Са, амінокислот, впливу захворювання на кісткову тканину тварин?
4. В четвертому розділі дисертаційної роботи автор досліджує ефективність профілактики порушень у травному тракті і кістковій тканині щурів з хронічним холестазом комплексом препаратів Леквін та Мінерол, проте не зрозуміло, чому терапевтичну активність цих засобів не досліджували на попередніх моделях гепатиту?
5. Бажано було б порівняти профілактичну активність комплексу препаратів Леквін та Мінерол з референт-препаратом, якщо такий є на ринку України.
6. По тексту роботи є орфографічні та пунктуаційні помилки, зустрічаються русизми.

Рецензент Кириленко Наталя Анатоліївна. к.б.н., доцент кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ імені І. І. Мечникова

1. Об'єкт і предмет дослідження мають відповідати Бюл. ВАК України, № 9-10, 2011 (<http://www.izan.kiev.ua/vymogy.pdf>): «Об'єкт дослідження – це процес або явище, що породжує проблемну ситуацію й обране для дослідження. Предмет дослідження міститься в межах об'єкта. Об'єкт і предмет дослідження як категорії наукового процесу співвідносяться між собою як загальне і часткове. В об'єкті виділяється та його частина, яка є предметом дослідження. Саме на нього спрямована основна увага дисертанта, оскільки предмет дослідження визначає тему (назву) дисертаційної роботи».
2. У «Переліку умовних позначень» присутні не всі скорочення, наявні у тексті.
3. У розділі «1.1. Гепатобіліарна патологія. Сучасний стан проблеми» зустрічаються застарілі літературні джерела.
4. У розділі «Матеріали і методи» на стр. 51 не зрозуміло, яких саме тварин використовували для першого етапу дослідження – самців чи самок.
5. У тексті зрідка зустрічаються невдалі формулювання, «русизми», неправильні закінчення слів, а подекуди зміст речення важко зрозуміти.
6. Висновки № 1,2,5 вимагають незначного редагування.
7. Деякі літературні джерела оформлені не за правилами.

Опонент: Толстанова Ганна Миколаївна. д.б.н. професорка, проректора з наукової роботи КНУ імені Тараса Шевченка

Зауваження критичного характеру:

1. Єдиним критичним зауваженням є те, що назва роботи і поставлена мета до кінця не відповідають змісту дисертаційного дослідження. В дисертаційному дослідженні вивчено стан всмоктувальної функції кишечника щурів на тлі про-запальних змін обумовлених експериментальною патологією печінки. І як результат обґрунтовано

один із механізмів розвитку печінкової остеодистрофії опосередкований порушенням всмоктування Ca^{2+} і генералізованим розвитком запалення на фоні, скоріше за все, бактеріального обсіменіння. В роботі не досліджувалася роль дисбіозу, а констатовався його розвиток за рівнем співвідношення між уреазною активністю та амілазною на тлі патології печінки.

Зауваження рекомендаційного характеру:

1. Мені здається робота б виглядала більш структурованою і логічною, якщо б вона починалася з викладу експериментальних даних по оцінці патогенетичних взаємозв'язків трикутника печінка-травний тракт-кісткова тканина за умов експериментально-викликаного токсичного гепатиту та хронічного холестазу у щурів, тим паче, що дані дослідження проведені на однаковій лінії лабораторних щурів і майже одного віку. Наступним етапом, дослідити особливості патогенетичних взаємозв'язків трикутника печінка-травний тракт-кісткова тканина у самців і самок, ця серія експериментів, на мою думку є найціннішою, з точки зору наукової новизни дисертаційного дослідження і стоїть окремо, т.я. проведена на відмінній від попередніх досліджень лінії щурів, також токсичний гепатит був викликаний за іншою ніж на попередньому етапі схемою введення сірчаноокислого гідразину. Наостанок, показати ефект профілактичного введення досліджуваного комплексу в попередженні патогенетичного взаємозв'язків трикутника печінка-травний тракт-кісткова тканина.
2. Серед обмежень представленого дисертаційного дослідження, які варто було б врахувати при розробці дизайну експерименту є наступне:
 - 2.1. визначення ступіня дисбіозу, а також висновок про ріст патогенної чи сапрофітної мікробіоти за співвідношенням активності уреазы і лізоциму в слизовій оболонці тонкої і товстої кишок є доволі відносним. В роботі відсутні мікробіологічні дослідження.
 - 2.2. не до кінця зрозуміло із тексту дисертації чому дослідження в 1, 2 і 3 етапах виконані на різних за віком тваринах, чим це було обумовлено? Адже 1 етап на щурах 10 місячних, масою 335 г. 2 етап на щурах 1 міс 65 г., 3 етап на щурах віком 7-8 міс масою 170-180 г. Тим паче, що термін виведення тварин із експерименту становить 3 (для 1 і 2 етапів) і 4 місяці (для 3 етап) від початку індукування патології.
 - 2.3. відсутність порівняння ефектів окремо препарату з гепатопротекторною дією і сорбенту з ефектом комплексного введення двох препаратів для попередження патології кісткової тканини за умов хронічного холестазу.
 - 2.4. не дивлячись на доведену різницю в перебігу експериментально-викликаного печінкової остеодистрофії у самок і самців, потребує додаткового обґрунтування чому дослідження профілактичних засобів було проведено лише на самцях.
 - 2.5. для експериментального підтвердження ролі саме дисбіозу в розвитку печінкової остеодистрофії, варто було б, перед моделювання патології печінки викликати дисбіоз, наприклад введенням антибіотиків і відповідно порівняти: 1 - інтактні, 2 - дисбіоз, 3 - патологія печінки, 4 - дисбіоз+патологія печінки. Також, як альтернативу, можна було в якості профілактики використати пробіотичний препарат на тлі експериментальної печінкової остеодистрофії.

Зауваження технічного характеру:

1. На мою думку завдання 1 і 2 дисертаційного дослідження доволі подібно сформульовані: Завдання 1. Встановити стан слизових оболонок тонкої кишки у щурів за умов моделювання токсичного гепатиту шляхом введення гідразинсульфату; Завдання 2. Дослідити стан слизових оболонок кишечника у самок та самців щурів з хронічним токсичним гепатитом за показниками всмоктування, засвоєння кальцію та амінокислот, проникності епітелію стінки

- тонкої кишки, запалення, ступеня дисбіозу. Якщо ж авторка хотіла підкреслити «родзинку» своєї дисертації, було б варто в Завданні 2, зробити наголос на «Порівняти стан слизових оболонок кишечника у самок та самців щурів з хронічним токсичним гепатитом ...», т.я. необхідність дослідження «стану», вже визначено Завданням 1.
2. В матеріалах і методах не до кінця зрозуміло, як були сформовані групи для проведення порівняльних досліджень із залученням самок і самців, зокрема в матеріалах і методах вказано, що «Досліджували засвоєння і виділення кальцію у щурів за допомогою метаболічних камер. Для цього було відібрано 9 тварин, з яких 3 були з контрольної групи і 6 тварин із змодельованим токсичним гепатитом» Я так розумію, що 6 дослідна група – це 3 самки+3 самці, тоді не зрозуміло, як 3 щура можуть бути поділені для обґрунтованих висновків щодо гендерної диверсифікації отриманих результатів?
 3. В таблиці 3.10 «Показники активності еластази, кислої фосфатази та вмісту малонового діальдегіду в гомогенатах печінки щурів, яким моделювали токсичний гепатит» не наведені порівняльні дані щодо показників у самок і самців, а надані усереднені значення, хоча по тексту йде порівняння показників між самками і самцями і посилання на відповідну таблицю.
 4. Рис. 3.2 «Проникність ізольованої ділянки тонкої кишки у щурів з хронічним токсичним гепатитом, мкг/мл фарби Еванса» – відсутні показники статистичної значущості між вимірюваними параметрами.
 5. Логічним було б об'єднати дані таблиць 3.7. і 3.8. «Склад периферичної крові щурів з хронічним гепатитом», для полегшення порівняння різниці в досліджуваних показниках між самою і самцями.
 6. В розділі 4 було б більш доцільним об'єднати представленні гістологічні зрізи у групи порівняння на одному рисунку, що полегшило б сприйняття описаних змін у стані кісткової тканини та ефекту профілактичного лікування.
 7. По тексту зустрічаються невдалі вирази, зокрема: (1) «стану головного відділу травного тракту, в якому відбувається всмоктування поживних речовин – слизової оболонки тонкої кишки у щурів ..» (слизова оболонка - не є відділом травного тракту); (2) « Проведення профілактики ефективно попереджувало встановлені зміни у печінці та сироватці крові щурів з холестазом, а також сприяло збереженню показників запалення, антимікробного та антиоксидантного захисту, ступеня контамінації умовнопатогенними бактеріями та дисбіозу у травному тракті щурів на нормальному рівні» (дане твердження має неоднозначне сприйняття).
 8. Також по тексту зустрічаються орфографічні і стилістичні помилки.

Питання до автора дисертації в межах наукової дискусії:

1. Чи є данні літератури про розвиток печінкової остеодисрофії, що передувало розвитком дисбіозу. Наприклад, як віддаленні наслідки застосування антибіотикотерапії тощо.
2. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за методом t-test Стьюдента, який застосовується за умов нормального розподілу. Як визначали чи був нормальний розподіл отриманих експериментальних даних, а також яка мінімальна була вибірка для отримання значущості результатів $p < 0.05$?
3. В роботі матеріалах і методах зазначено, що для досліджень було використано 20 см тонкої чи товстої кишки. Чи можна надати більш детальну інформацію який саме відділ тонкої кишки було використано? Яким чином було уніфіковано використання аналогічної ділянки у всіх досліджуваних тварин?
4. В аналізі отриманих результатів дослідження авторка часто посилається на зниження антимікробної функції печінки, як причини виявлених змін у співвідношенні уреазі і

лізоцима в слизовій оболонці тонкої кишки, що трактується як показник дизбіотичних змін і збільшення кількості патогенної мікробіоти. За яким методом було визначено рівень антимікробної функції печінки. Потребує додаткового обґрунтування ферментативної оцінки ступеня дисбіозу.

5. Проведене дослідження встановило недостатність засвоєння кальцію у травному тракті щурів з хронічним гепатитом. Як це може бути пояснено, т.б. який механізм лежить в основі?
6. В представлених дослідження вимірювали зміни у рівні всмоктування суміші ароматичних амінокислот (фенілаланін, тирозин, триптофан) у ділянці порожнистої кишки. Змін не встановлено. Чому саме обрано суміш ароматичних, а не інших амінокислот? І чи можна, на думку авторки, говорити про відсутність змін у рівні всмоктуванні АК, лише за рівнем всмоктування ароматичних АК?

Опонент: Скиба Василь Якович., д.мед.н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»

1. Яку дію на встановлені вами ланки патогенезу печінкової остеодистрофії надавав кожен компонент комплексу?
2. Не зовсім зрозуміло, як досліджували і визначали засвоєння кальцію у щурів за допомогою метаболічних камер?
3. Чим можна пояснити різницю у степені порушень у кістковій тканині у самок і самців при гепатиті?
4. Патогенез печінкової остеодистрофії відомий. У чому він полягає (до ваших досліджень)?

Загалом дисертаційна робота оформлена відповідно до діючих правил і вимог. Вона написана зрозумілою лаконічною мовою, логічна у побудові, науково наповнена за змістом.

Рижко Ірина Леонідівна к.б.н., доцент

1. Чим можна пояснити різницю у порушеннях досліджуваних вами показників між самцями та самками?

Гладкій Тетяна Володимирівна к.б.н., доцент

1. В чому суть антимікробної функції печінки?
2. Яка новизна вашої роботи?
3. Які перспективи подальших досліджень у вашій роботі Ви вбачаєте?

Скиба Василь Якович д.м.н., професор

1. Яку дію надавав кожен компонент профілактичного комплексу?
2. Як досліджували і визначали засвоєння кальцію у щурів?
3. У чому полягає патогенез печінкової остеодистрофії відповідно до ваших досліджень?

Толстановна Ганна Миколаївна д.б.н., професор

1. Чи є данні літератури про розвиток печінкової остеодистрофії, що передувало розвитком дисбіозу. Наприклад, як віддаленні наслідки застосування антибіотикотерапії тощо.
2. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за методом t-test Стьюдента, який застосовується за умов нормального розподілу. Як визначали чи був нормальний розподіл отриманих експериментальних даних, а також яка мінімальна була вибірка для отримання значущості результатів $p < 0.05$?
3. В роботі матеріалах і методах зазначено, що для досліджень було використано 20 см тонкої чи товстої кишки. Чи можна надати більш детальну інформацію який саме відділ тонкої

кишки було використано? Яким чином було уніфіковано використання аналогічної ділянки у всіх досліджуваних тварин?

4. В аналізі отриманих результатів дослідження авторка часто посилається на зниження антимікробної функції печінки, як причини виявлених змін у співвідношенні уреазі і лізоцима в слизовій оболонці тонкої кишки, що трактується як показник дизбіотичних змін і збільшення кількості патогенної мікробіоти. За яким методом було визначено рівень антимікробної функції печінки. Потребує додаткового обґрунтування ферментативної оцінки ступеня дисбіозу.

5. Проведене дослідження встановило недостатність засвоєння кальцію у травному тракті щурів з хронічним гепатитом. Як це може бути пояснено, т.б. який механізм лежить в основі?

6. В представлених дослідження вимірювали зміни у рівні всмоктування суміші ароматичних амінокислот (фенілаланін, тирозин, триптофан) у ділянці порожнистої кишки. Змін не встановлено. Чому саме обрано суміш ароматичних, а не інших амінокислот? І чи можна, на думку авторки, говорити про відсутність змін у рівні всмоктуванні АК, лише за рівнем всмоктування ароматичних АК?

Поліщук Любов Миронівна ст. викладач

1. Які були складнощі у роботі, зокрема, при проведенні експериментальних досліджень?

У дискусії взяли участь голова та члени спеціалізовано вченої ради та присутні на захисті фахівці:

Науковий керівник Макаренко Ольга Анатоліївна д.б.н., завідувач кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ імені І.І. Мечникова
Тетяна Василівна проявила себе як цілеспрямована, працелюбна та допитлива, що дуже важливо для дослідника. Тетяна Василівна виконала всі етапи дослідження, результати якого сьогодні представлені: відтворення патології, введення препаратів, проведення більшості маніпуляцій, описування результатів, оформлення статей. Тетяна вміло і професійно працює з тваринами. Тетяна надійний помічник, у своїй роботі вона залучала студентів бакалаврів і магістрів, які успішно захищали свої роботи. Активно допомагає іншим аспірантам, котрі поступають на кафедру.

Опонент: Толстанова Ганна Миколаївна, д.б.н. професорка, проректора з наукової роботи КНУ імені Тараса Шевченка

Дуже мало груп в Україні, які займаються питанням захворювання і функціонування кишечника. Приємно, що в ОНУ І.І. Мечника є група, яка займається питаннями функціонування кишечника. Дуже сподіваюсь на спільні наукові дослідження. Опонувати дане дослідження було дуже цікаво, а коли цікаво виникає дуже багато запитань, і це дуже добре. Бажаю в подальшому продовжувати працювати у даному напрямі.

Гладкій Тетяна Володимирівна к.б.н., доцент кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ імені І.І. Мечникова

Існує дуже давно зв'язок між ОНУ імені І.І. Мечникова та КНУ імені Тараса Шевченка. Робота цікава, проблема досліджень стану кишечника наразі мало вивчається, тому робота є актуальною. Підтримую нашу здобувачку, вона дійсно дуже старанна, акуратна.

Коломійчук Тетяна Вікторівна ст. викладач кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ імені І.І. Мечникова

Тетяна Василівна як дослідник працює, допомагає студентам, особисті якості її допомагають і є важливими у праці дослідника.

Голова ради: Галкін Борис Миколайович. д.б.н., професор кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології, директор біотехнологічного науково-навчального центру ОНУ імені І.І. Мечникова

До роботи є звісно зауваження на майбутнє, хочу наголосити, що без мікробіоти кишечника вивчення його неможливо, мікробіота кишечника та її вивчення наразі є дуже актуальним, є багато літератури щодо вивчення роботи кишечника та його впливу на різні системи організму. Бажаю Тетяні Василівні успіху у подальшій науковій праці.

Результати голосування:

"За" 5 членів ради,

"Проти" 0 членів ради,

На підставі результатів голосування спеціалізована вчена рада присуджує Косенко Тетяні Василівні ступінь доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Голова спеціалізованої вченої ради



Борис ГАЛКІН

