

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, д.мед.н., проф. Скиби В.Я.  
на дисертаційну роботу Косенко Тетяни Ввасилівни**

**« Роль дисбіозу у розвитку печінкової остеодистрофії», подану на  
здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія  
за спеціальністю 091 Біологія**

**Актуальність теми дослідження.** Безумовно, особливе місце в розвитку патології організму займає печінка - найбільший внутрішній орган людини, що виконує велике число життєво важливих функцій, перш за все метаболічних, яка полягає в синтезі білків, амінокислот, ліпідів, вітамінів, а також таантитоксичну, яка забезпечує захист організму від інтоксикацій.

Стабільна робота організму безпосередньо залежить від здоров'я цього органу. При захворюваннях гепатобіліарної системи та кишечника в організмі можуть виникати остеодистрофії, коли основні зміни кісткового метаболізму полягають в поширеній резорбції.

Кісткова тканина являє собою динамічну систему в якій на протязі всього життя людини відбуваються процеси резорбції та ремоделювання. Процес ремоделювання є основним механізмом, котрий підтримує механічну цілісність скелета. Цей процес контролюється молекулами гормонів, котрі регулюють обмін кальцію, цитокінами різномонітними системними білками. При патологічних станах відбувається порушення нормального співвідношення між процесами резорбції і формування нової кістки і розвивається остеопороз.

Остеодистрофія - патологічний процес кісткової тканини, в основі якого відбувається перебудова кісткової структури, що виражається головним чином в посиленій резорбції, розсмоктуванні кісткових елементів і заміщення їх фіброзною тканиною.

Незважаючи на те, що патогенез остеодистрофії вивчався багатьма дослідниками, механізм розвитку метаболічних порушень в кістковій тканині при гепатобіліарній патології до кінця не з'ясований. На підставі відомостей про взаємоз'язок між порушенням антимікробної функції печінки при гепатобіліарній патології та розвитком дисбіозу у кишечнику людини, можна припустити, що запалення та посилення мікробної контамінації у тонкій кишці призведе до порушення всмоктування макро- і мікроелементів, жиророзчинних вітамінів, а їх дефіцит викличе дистрофію тканин і зокрема кісткової. При остеодистрофіях, обумовлених захворюваннями печінки, кишечника, основні зміни кісток полягають в поширеній резорбції.

Тому проблема профілактики та лікування печінкових остеодистрофій при захворюваннях печінки обумовило актуальність представленого наукового дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до планів НДР кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти Одеського національного



університету імені І.І. Мечникова «Дослідження лікувально-профілактичних властивостей раковин малюсків Чорного моря» № держ. реєстрації 0119U 000499 та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України «Експериментальне дослідження змін тканин ротової порожнини у щурів під впливом ксенобіотиків та гіпоксії» № держ. реєстрації 0120 U105477. Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вищевказаних тем.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, достовірність одержаних результатів.** Наукові положення, висновки і рекомендації ґрунтуються на даних експериментальних досліджень проведених дисертанткою.

Експериментальні дослідження проведені в три етапи на 56 білих щурах, котрим відтворювали токсичний гепатит та визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка нижніх щелеп, а в стегнових кістках визначали щільність і ваговий вміст мінерально-органічного, мінерального та органічного компонентів. В тканинах альвеолярного відростка та стегнових кістках експериментальних тварин визначали активність еластази, кислотої та лужної фосфатази та вміст кальцію.

В гомогенатах ясен та слизовій оболонці тонкої та товстої кишки визначали активність еластази, кислотої фосфатази, лізоциму, уреаз, вмісту малонового діальдегіду та ступінь дисбіозу.

На третьому етапі експериментальних досліджень проводили профілактику виявлених змін в досліджуваних тканинах щурів з холестазом шляхом введення гепатопротектора Ліквін та сорбента Мінерал.

Проведено великий об'єм біохімічних та морфометричних досліджень. Методи дослідження, які використані в дисертаційній роботі є сучасними та адекватними щодо поставлених завдань, що дозволили Косенко Т.В. отримати достовірні результати та зробити обґрунтовані висновки.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертаційна робота Косенко Тетяни Власівни « Роль дисбіозу у розвитку печінкової остеодистрофії», є самостійним завершеним науковим дослідженням, проведеному на сучасному рівні.

Отримані результати експериментальних досліджень дозволили поглибити знання про патогенез печінкової остеодистрофії із включенням ролі дисбіозу у тонкій кишці при гепатобіліарній патології.

Вперше доведено погіршення всмоктування кальцію у слизовій оболонці тонкої кишки, збільшення проникності епітелію стінки тонкої кишки, зниження засвоєння кальцію на тлі зменшення його екскреції нирками, що є наслідком розвитку запалення та дисбіозу у слизовій оболонці тонкої кишки щурів з хронічним токсичним гепатитом.

Морфометричне дослідження кісток щурів з експериментальним гепатитом, яке виявило різноспрямовані процеси у самок та самців. У самців токсичний гепатит викликав збільшення атрофії альвеолярного відростку щелеп, тенденцію до зменшення щільності поперекових хребців, стегнових та великих гомілкових кісток завдяки зниженню мінеральної частини кісткової тканини. Моделювання патології у самок, навпаки, призвело до



зменшення білкової складової кісткової тканини та одночасного збільшення щільності кісток завдяки зростанню мінеральної частини.

Також вперше в експерименті встановлена роль дисбіозу у розвитку остеодистрофії при гепатобіліарній патології, що дозволило обґрунтувати склад профілактичного комплексу для попередження зниження антимікробної функції печінки, розвитку дисбіозу, запалення у травному тракті, і, як наслідок, порушення ремоделювання кісткової тканини.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в з'ясуванні ролі дисбіотичного механізму у патогенезі остеодистрофії, що індуковано гепатобіліарною патологією, у експериментальному дослідженні та стало основою для розробки профілактичного комплексу, який має антидисбіотичні, гепатопротекторні, жовчорозріджувальні, антиоксидантні, протизапальні та сорбційні властивості.

Застосування запропонованого комплексу дозволило підтримати метаболічні функції печінки в межах норми, в результаті – попередити дисбіотичні та запальні процеси у слизових оболонках травного тракту, і, як наслідок, нормалізувати процеси ремоделювання в кістковій тканині тварин, хворих на холестаз.

Результати експериментального дослідження дають підставу рекомендувати використання компонентів профілактичного комплексу у клінічній практиці для осіб з гепатобіліарною патологією для попередження розвитку печінкової остеодистрофії.

**Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення.**

Дисертація викладена українською мовою на 181 сторінці компютерного тексту та складається зіанотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділів власних спостережень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 20 рисунками, та 37 таблицями. Список використаних джерел включає 200 видань ( з них 94 англомовних).

Відповідно до вимог в Анотаціях українською та англійською мовами висвітлені важливі результати дослідження, зазначена новизна, наданий список публікацій здобувача за темою дисертації.

**Вступ** викладено на 8 сторінках, у ньому сформульована актуальність проблеми, що вивчаються, коло невирішених питань, поставлено мету та задачі дослідження, висвітлено наукову новизну, практичне значення роботи, вказано на особистий внесок автора.

Зауважень до вступу не має.

Розділ **«Огляд літератури»** висвітлений на 18 сторінках, містить 3 підрозділи. Автор використала літературу, котра висвітлює стан проблеми, щодо обраного напрямку дослідження. Матеріали розділу викладені в доступній формі, при цьому використані сучасні вітчизняні та зарубіжні джерела. Кожен із підрозділів завершується коротким підсумком.



**Зауваження до підрозділу:** у розділі не наведені дані по застосуванні лікувально-профілактичних засобів іншими дослідниками. В той же час у вступі автор стверджує що лікування остеодистрофій при захворюваннях гепатобіліарної патології зберігається на низькому рівні.

Розділ «**Матеріали та методи дослідження**» викладений на 21 сторінці. Експериментальні дослідження проведені в віварії Одеського національного університету імені І.І. Мечникова, а морфометричні та біохімічні дослідження на базі лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України». У розділі, котрий включає 10 підрозділів, автор наводить етапи виконання експериментальних досліджень, опис методів дослідження, детальну характеристику препаратів, котрі застосовувались з профілактичною ціллю.

Використані методи дослідження сучасні, адекватні поставленим завданням, що дозволило отримати вигодні результати дослідження.

**Зауваження до розділу:** На наш погляд дуже детально описані біохімічні методи дослідження активності ферментів кісток. Об'єм дисертації великий, тому можа було би вказати тільки посилання автора на методики.

**Роздів 3. Остеодистрофія в умовах токсичного ураження печінки – як наслідок розвитку дисбіозу та запалення у кишечнику щурів.** Розділ викладено на 34 сторінках, складається з 2 підрозділів, ілюстрований 21 таблицею та 2 рисунками. В ньому висвітлено результати стану слизових оболонок кишок, особливості всмоктування та засвоєння кальцію і амінокислот, морфометричні та біохімічні дослідження кісткової тканини після моделювання токсичного гепатиту. Автором проведено дуже великий об'єм досліджень, які дали підставу для обґрунтування застосування лікувально-профілактичних препаратів для корекції виявлених порушень виникаючих при токсичному гепатиті.

Проведені дослідження свідчать, що токсичний гепатит призводить до зниження здатності печінки виконувати антимікробну функцію та знешкоджувати умовно-патогенні бактерії та їх токсини. При токсичному гепатиті відмічається зниження всмоктування та засвоєння кальцію у слизовій оболонці тонкої кишки, що призводить до руйнування мінерального компоненту кісткової тканини.

Проведені експериментальні дослідження дали підставу для застосування лікувально-профілактичних препаратів з метою корекції виявлених порушень.

Зауважень до розділу немає.

**Роздів 4. Ефективність профілактики порушень у травному тракті і кістковій тканині щурів з хронічним холестазом.** Розділ викладено на 28 сторінках, складається з 4 підрозділів, ілюстрований 16 таблицями та 12 рисунками. В ньому висвітлено результати стану слизових оболонок кишок, гістологічні та біохімічні дослідження кісткової тканини після застосування лікувально-профілактичного комплексу на тлі моделювання холестазу.



Отримані автором дані свідчать, що при моделюванні хронічного холестазу у печінці тварин, сироватці крові відмічалось зростання активності еластази, лужної фосфатази, підвищення вмісту тригліцеридів, зниження кальцію. У слизових оболонках травного тракту щурів холестаз сприяв підвищенню активності кислої фосфатази, еластази, уреаз, ступеня дисбіозу у 3,2-5,5 рази, зростання вмісту малонового діальдегіду на тлі зменшення активності лізоциму, активності каталази та антиоксидантно-прооксидантного індексу.

Результати гістологічного дослідження свідчать, що хронічний холестаз викликає вираження зміни як хрящової тканини епіфізів стегнової тканини, так і основних компонентів кісткової тканини.

Проведені автором дослідження показали, що профілактика комплексом із гепатопротектора і сорбента ефективно попереджувала порушення у печінці, слизових оболонках травного тракту та кістковій тканині щурів з хронічним холестазом. Гепатопротектор і сорбент чинили гепатопротекторну, протизапальну, антидисбіотичну, антиоксидантну та остеотропну дію у тканинах щурів на тлі патології холестазу.

Зауважнь по розділу не має.

У розділі аналіз та узагальнення отриманих результатів, підведені підсумки роботи, показано її наукове значення, практичну цінність. Здобувач лаконічно характеризує й узагальнює основні результати власного дослідження. Розділ містить ретельний аналіз одержаних результатів у порівнянні з дослідженнями інших авторів за данною проблемою.

**Висновки**, їх 7, написані конкретно, обґрунтовано, вони ілюстровані кількісними показниками і, в цілому, є підсумком всього виконаного дослідження.

**Список використаних джерел** (200) відображає основний зміст дисертаційної роботи. Список літературних джерел представлений за абеткою, спочатку вітчизняних авторів і потім - закордонних. Більше 50 % джерел опубліковано останнім десятиліттям.

**Повнота викладу результатів дисертації у наукових фахових виданнях.** Матеріали дисертації опубліковані в 14 наукових працях: 6 статей у наукових фахових виданнях України, 7 тез у матеріалах конференцій, 1 довідник у співавторстві.

У цілому робота залишає гарне враження. Написана цікаво, гарною літературною мовою. Оформлення дисертації витримане строго в рамках вимог, пропонованим до написання дисертацій.

При виконанні досліджень використана адекватна широка доказова база. Всі розділи дисертаційного дослідження насичені фактичним матеріалом, ілюстровані таблицями та рисунками. Опубліковані праці повністю відображають основний зміст та результати дослідження.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає.



**Дані про відсутність текстових запозичань та порушення академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).** За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникло декілька запитань до дисертанта:

1. Яку дію на встановленні 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 ступені порушень у кістковій тканині у самок і самців при гепатиті?
4. Патогенез печінкової остеодистрофії відомий. У чому він полягає? (до ваших досліджень).

### ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Косенко Тетяни Власилівни на тему «Роль дисбіозу у розвитку печінкової остеодистрофії» є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і практичні результати, що в сукупності вирішують конкретне наукове завдання, яке пов'язане з поглибленням знань про патогенез печінкової остеодистрофії, а саме доповненням ролі розвитку дисбіозу у тонкій кишці при патології печінки, та розробкою схеми профілактики порушень у кістковій та травній системах при гепатобіліарній патології.

Отримані результати і зроблені висновки підтверджені достатнім обсягом проведених експериментальних досліджень на сучасному методичному рівні і досить повно опубліковані.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, обґрунтованістю та достовірністю отриманих результатів, їх науковою новизною і практичною значимістю, за оформленням роботи повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та Вимогам до оформлення дисертації затвердженого наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Офіційний опонент: с.н.с. Державної установи

«Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії

Національної академії медичних наук України»,

доктор медичних наук, професор

Скиба В. Я.

