

РЕЦЕНЗІЯ
на дисертаційну роботу Сідлецького Олексія Сергійовича
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
«Стан кісток самок щурів при порушенні функції яєчників та його
корекція» за спеціальністю 091 – Біологія

Дисертаційна робота Сідлецького Олексія Сергійовича на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія присвячена дослідженню стану кісткової тканини та травного тракту у самок лабораторних щурів при оваріоектомії та інтоксикації піретроїдним інсектицидом α -циперметрином, а також профілактики порушень у кістковій тканині, які викликані дисфункцією яєчників.

Актуальність дослідження.

Остеопенія є значущою проблемою в Україні, оскільки вона широко поширена серед населення та впливає на здоров'я кісток. Зростаюча кількість остеопоротичних переломів вказує на важливість дослідження факторів ризику та шляхів профілактики цього захворювання. В Україні на остеопороз здебільшого страждають жінки старше 50 років, що підкреслює необхідність вивчення причин і механізмів розвитку цієї хвороби. Окрему увагу заслуговує вивчення впливу передчасної недостатності яєчників (ПНЯ) на розвиток остеопорозу, оскільки жінки з ПНЯ мають вищий ризик виникнення цього захворювання порівняно з тими, хто переживає фізіологічну менопаузу. Одним із факторів розвитку ПНЯ є вплив ендокринних деструкторів, таких як пестициди, зокрема піретроїди, що є важливою темою для досліджень, оскільки їх вплив на гормональний баланс може призвести до серйозних порушень в організмі. Особливої уваги заслуговує токсичність піретроїдів, зокрема циперметрину, і його вплив на кісткову тканину. Тому вивчення альтернативних безпечних засобів, природнього походження таких як флавоноїди (кверцетин) з іншими біологічно активними добавками, для попередження розвитку остеопорозу є важливим напрямом роботи та **обумовлює актуальність теми дисертаційного дослідження.**

Дисертаційна робота виконана в рамках наукових тем кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ імені І. І. Мечникова «Дослідження лікувально-профілактичних властивостей раковин молюсків Чорного моря» (№ ДР 0119U000499), «Дослідження механізмів розвитку патологічних станів у людини та тварин під впливом ксенобіотиків» (№ ДР 0124U0004566) та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Експериментальне дослідження змін тканин ротової порожнини у

щурів під впливом ксенобіотиків та гіпоксії» (№ ДР 0120U105477), «Експериментальне обґрунтування розробки профілактичних засобів для запобігання метаболічних порушень, які викликані ксенобіотиками воєнного походження» (№ ДР 0123U102321).

Структура та зміст дисертації. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, 6 розділів, висновків, списку цитованої літератури, який налічує 248 джерел та містить 15 рисунків, 26 таблиць. Загальний обсяг дисертаційної роботи становить 196 сторінки машинописного тексту.

У вступі дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність обраної теми, встановлено мету та завдання дослідження, відзначено наукову новизну і практичну значимість отриманих результатів.

У першому розділі дисертації розглядаються основи функціонування кісткової тканини в нормі та при патології. Описуються фізіологічні процеси кісткової тканини, її види та клітини, а також процес ремоделювання, що відбувається в організмі. Зокрема, висвітлюється роль естрогенів у регуляції ремоделювання кісткової тканини. Розглядаються етіологічні фактори, які порушують цей процес, вплив піретроїдних інсектицидів, що є ендокринними деструкторами. Завершується розділ оглядом сучасних методів корекції остеодистрофії, що дозволяють покращити стан кісткової тканини при патологічних порушеннях.

Другий розділ дисертаційної роботи присвячено опису методик та основних етапів експериментальних досліджень.

У третьому розділі дисертаційної роботи описані результати дослідження остеопротекторної ефективності комплексу кверцетину, вітамінів і мінералів у оваріоектомованих самок щурів. Представлені результати морфометричних досліджень стегнових кісток, хребців і альвеолярного відростка. Описуються біохімічні аналізи кісткової тканини альвеолярного відростка, відображені результати вивчення виведення та засвоєння кальцію в умовах дефіциту білка і кальцію та профілактики цього стану. А також впливу комплексу на біохімічні показники запалення та окислювального стресу в слизових оболонках шлунково-кишкового тракту за аналогічних умов.

У четвертому розділі дисертації проводиться дослідження *in silico* зв'язування кверцетину, α -циперметрину та їх метаболітів з α -рецептором естрогену, а також їх фармакокінетики та токсичності. Що дозволяє визначити потенційні ефекти і безпечність цих речовин при їх використанні.

В п'ятому розділі дисертації представлені результати дослідження стану кісток, слизових оболонок травного тракту та функціональних показників

яєчників у самок щурів після інтоксикації α -циперметрином і її профілактики. У розділі презентовані результати морфометричних досліджень поперекових хребців, стегнових кісток і альвеолярного відростка в умовах цієї інтоксикації. Представлені біохімічні аналізи кісткової тканини альвеолярного відростка при інтоксикації та профілактиці та біохімічні показники запалення та окислювального стресу в слизових оболонках шлунково-кишкового тракту у самок щурів за таких умов.

До *шостого розділу* дисертаційної роботи увійшов аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження.

Відомості про дотримання академічної доброчесності. В дисертаційній роботі відсутні ознаки порушення академічної доброчесності.

Ступінь обґрунтованості результатів та їх наукова новизна. Про достовірність та обґрунтованість отриманих результатів та запропонованих здобувачем підходів та висновків дисертаційного дослідження свідчить публікація результатів як у вітчизняних та закордонних фахових виданнях.

Наукова новизна представленої дисертаційної роботи здобувача полягає у наступному:

1) На підставі результатів експериментальних досліджень поглиблені знання про патогенез остеодистрофії в умовах оваріоектомії, яка ускладнена аліментарним дефіцитом білка та кальцію. Встановлено, що остеорезорбція при оваріоектомії та дефіциті нутрієнтів супроводжується розвитком запалення, окислювального стресу, дисбіозу у травному тракті на тлі суттєвого гальмування абсорбції кальцію.

2) Вперше, *in silico*, з використанням декількох програм для докінг-аналізу, показано можливий антагонізм α -циперметрину та його метаболітів до α -рецептору естрогенів, що допускає їх деструктивний вплив на ендокринну систему. Оцінка докінгу кверцетину встановила його виражену агоністичну дію з α -рецептором естрогенів поряд з лікоподібністю та властивостями витіснити α -циперметрин з рецепторів при конкурентному зв'язуванні.

3) Встановлено гонадотоксичні властивості α -циперметрину за збільшенням тривалості естрального циклу за рахунок стадії дієструсу, збільшення рівня естрадіолу в крові, зменшення органного індексу яєчників у щурів. Це підтверджує антиестрогенний характер інсектициду через глибокі порушення вісі гіпоталамус-гіпофіз-гонади та механізмів негативного зворотнього зв'язку.

4) Вперше виявлено посилення резорбції кісткової тканини стегна, хребців та альвеолярного відростку у самок щурів за умови тривалого впливу α -

циперметрину. Зроблено припущення щодо зв'язку остеодистрофічних змін з гонадотоксичними ефектами α -циперметрину. Визначили компенсаторну активацію остеогенезу та антиоксидантного захисту кісткової тканини альвеолярного відростка самок щурів при інтоксикації α -циперметрином, що вказує на схожість розвитку остеодистрофії після оваріоектомії та головну ланку патогенезу – дефіцит естрогенів.

5) Вперше визначено розвиток запалення та оксидативного стресу в слизових оболонках травного тракту самок щурів, внаслідок впливу α -циперметрина. Показано, що оваріоектомія разом з дефіцитом білка та кальцію в їжі викликає у щурів більш інтенсивні патологічні процеси у кістковій тканині ніж інтоксикація α -циперметрином.

6) Встановлена *in silico* агоністична дія кверцетину до α -рецептору естрогенів поряд з лікоподібністю та властивостями витіснити α -циперметрин з рецепторів, а також деструктивні явища у кістках і травному тракті оваріоектомієваних щурів та після інтоксикації α -циперметрином, дозволили обґрунтувати використання профілактичного комплексу для попередження порушень у статевій, кістковій травній системах в умовах патології яєчників різної етіології.

Щодо практичної значущості одержаних результатів, особливо відмітити необхідно наступне:

1) З'ясування ролі дефіциту естрогенів у патогенезі порушень кісткової тканини, що індуковані впливом α -циперметрину, стало основою для рекомендацій використання профілактичного комплексу на основі кверцетину, вітамінів С та D, мікро- та мікроелементів в умовах інтоксикації завдяки антиоксидантним, протизапальним, остеопротекторним властивостям.

2) Застосування запропонованого комплексу дозволило нормалізувати процеси остеогенезу, попередити активацію остеорезорбції та підтримати мінеральну щільність кісткової тканини в умовах дефіциту естрогенів. Профілактичний комплекс гальмував розвиток запалення та оксидативного стресу, які викликані α -циперметрином у травному тракті щурів.

3) Результати експериментального дослідження дають підставу рекомендувати використання компонентів профілактичного комплексу в клінічній практиці для осіб із високим ризиком розвитку остеодистрофії, пов'язаної з дефіцитом естрогенів або впливом ендокринних деструкторів.

Повнота викладення змісту дисертаційної роботи в опублікованих працях. Результати дисертаційної роботи Сідлецького Олексія Сергійовича

повністю відображено в 15 наукових працях: 6 статтях у наукових фахових виданнях України та 9 тез у матеріалах конференцій.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Структура роботи відповідає в цілому загальній схемі побудови дисертації та вимогам ДАК України до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Проте, в ході рецензування роботи виникли зауваження щодо оформлення рукопису та його змісту. Було виявлено ряд технічних недоліків та помилок.

До змісту дисертаційної роботи є наступні зауваження, запитання та побажання:

1. По тексту роботи є орфографічні та пунктуаційні помилки, зрідка зустрічаються невдалі формулювання, неправильні закінчення слів, а подекуди зміст речення важко зрозуміти.
2. В дисертаційній роботі використовувався піретроїдний інсектицид α -циперметрин, однак відсутня інформація яким чином було визначено дозу α -циперметрину, що була використана в експерименті. І чи є вона репрезентативною для реальних умов впливу інсектициду на організм?
3. Чим саме обумовлений вибір програми AutoDock4, AutoDockVina та Schrödinger Maestro Glide для дослідження взаємодії α -циперметрину з рецепторами естрогенів? Чи є інші методи, які могли б дати більш точні результати в цьому випадку?
4. Яким чином запалення та окислювальні процеси у травному тракті можуть бути пов'язані з впливом α -циперметрину, і що саме призводить до підвищення активності ферментів, таких як еластаза, в слизових оболонках?
5. На яких підставах обрано складові компоненти для комплексу (кверцетин, вітаміни та мінерали)? Чи проводились попередні скринінгові дослідження «доза-ефект» для складових компонентів цього комплексу?
6. В роботі відмічено, що кверцетин має естрогеноподібну дію. Чи можна на основі отриманих результатів стверджувати, що кверцетин є перспективним препаратом для лікування естрогенового дефіциту?

Однак, вищезазначені зауваження не є принциповими, не носять систематичний характер і не впливають на основні наукові положення та загальне позитивне враження від роботи, не стосуються і не зменшують наукову та практичну цінність дисертаційної роботи.

Загальний висновок по дисертаційній роботі.

Аналіз представленого до розгляду матеріалу дисертації з урахуванням актуальності, новизни, наукової цінності, практичного значення, обґрунтованості, достовірності та значимості отриманих результатів роботи Сідлецького Олексія Сергійовича «Стан кісток самок щурів при порушенні функції яєчників та його корекція», є актуальною, цілісною та завершеною науковою працею, яка відповідає вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) та «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 №44 від 12 січня 2022 р., а її автор – Сідлецький Олексій Сергійович заслуговує присудження йому ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія.

Рецензент:

доцент кафедри загальної та клінічної фармації
Одеського національного університету
імені І.І. Мечникова, к.б.н., доцент



Альона ЦІСАК

Підпис засвідчую

Проректор з науково-педагогічної роботи
ОНУ імені І.І. Мечникова
д.екон.н., проф.



Ірина ЛОМАЧИНСЬКА