

ВІДГУК

офіційного опонента

професора, завідувача відділу загальної та молекулярної патофізіології
Інституту фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України

ДОСЕНКА Віктора Євгеновича

на дисертаційну роботу

МОСКВИ Христини Андріївни

“Структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника в патогенезі
цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози”
за спеціальністю 14.03.04 – “Патологічна фізіологія” (222 – Медицина) у галузі
знань 22 – Охорона здоров’я, представлена до спеціалізованої вченої ради

Буковинського державного медичного університету Д 76.600.02

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Актуальність теми дисертації та зв’язок з науковими програмами.

Вивчення мікробіому, зокрема кишківника, безпосередньо стосується механізмів розвитку будь-якого хронічного захворювання і тому постійно знаходиться в оптиці фахівців із патологічної фізіології. Ендокринопатії, безумовно, займають вагоме місце у мікробом-асоційованих порушеннях гомеостатичних систем організму. Така особливість не випадкова, оскільки ендокринні захворювання здебільшого втягують у свою орбіту широке коло коморбідностей, вибудовуючи довгий перелік захворювань дотичних до кардіології, неврології, нефрології, імунології, гастроентерології, алергології тощо. Наукова робота пані Москви, що подана до розгляду, саме з огляду на вищенаведені міркування є вельми актуальною і висуває наступні амбітні завдання: проаналізувати зміни мікробіоти кишківника у пацієнтів з поширеними ендокринопатіями з урахуванням йодної недостатності, що особливо поширена у Карпатах та Прикарпатті. І якщо зв’язок між порушеннями мікробіому та цукровим діабетом II типу є добре відомим, то пошук зв’язків між мікробіотою кишківника та захворюваннями щитоподібної

залози перебуває на початку шляху. Лише в декількох літературних джерелах йдеться про вісь мікробіоти кишківника - щитоподібна залоза. Принагідно варто зазначити, що саме такого роду доповіді дисертанта привернули увагу вимогливих членів комісії Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD), де Христина Андріївна презентувала результати своєї роботи на різних етапах (у 2020 та 2023 рр.).

Отже, беручи до уваги вагомість та складну і недосліджену тему кишкової флори, проте її особливу здатність впливати на весь організм господаря - надзвичайно важливим є вивчення структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету та дисфункцій щитоподібної залози. Очікується, що дослідження мікробіоти кишківника надасть нові можливості для формування нових стандартів та підходів лікування цих хвороб і буде використане з метою своєчасної діагностики, попередження ускладнень та підбору патогенетичного лікування.

Дисертацію виконано в межах спільної науково-дослідної роботи кафедри ендокринології і кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, “Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування” (державний реєстраційний № 0116U004505), (2015–2019) та “Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті” (державний реєстраційний № 0120U002142), (2020–2024).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, та їх достовірність. Здобувачка обґрунтовано та чітко сформувала мету і завдання дослідження, які полягали у аналізі закономірності змін мікробіоти кишківника на етапах появи найпоширеніших ендокринопатій, які розвиваються від ожиріння, переддіабету до цукрового діабету 2-го типу на тлі йодної недостатності, що характерно для ендемічних

зон по йоду у вигляді ендемічного зоба та функціональних порушень роботи щитоподібної залози на прикладах гіпотиреозу і хвороби Грейвса з наявною інсуліновою резистентністю, а також визначити патогенетичний зв'язок автоімунних захворювань щитоподібної залози зі змінами у структурно-функціональному складі мікробіоти кишок у пацієнтів під час лікування та у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну за умови дисфункції щитоподібної залози під час лікування на ранніх і пізніх етапах патогенезу; виявити кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками мікробіоти кишок та біохімічними даними хворих на цукровий діабет 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози та ін. Робота виконана протягом тривалого часу, тому містить велику кількість даних та клінічних результатів. Поставлені завдання у роботі реалізовані та відображені у повному обсязі з використанням сучасних та новітніх методів досліджень. Базуючись на аналізі отриманих результатів досліджень із застосуванням статистичних методів були сформувані обґрунтовані висновки та наукові положення.

Необхідний для належної статистичної обробки масив даних було отримано з венозної крові та зразків калу за добровільної згоди усіх учасників контрольної групи та пацієнтів. Авторка ретельно дотримувалася норм біоетики що засвідчено висновком Комісії з питань біоетики (протокол № 2 від 25.02.2019 р. та протокол №6 від 24.06.2024 р.). Використане у дослідженні сучасне обладнання та реактиви відповідають належним метрологічним параметрам і сертифікатам відповідності виробників, що гарантує якість та достовірність отриманих результатів. Дисертантка наводить чіткі критерії підбору учасників у дослідження а також перелік із 56 фізикальних, лабораторних та інструментальних досліджень, тому достовірність отриманих результатів також не викликає сумнівів.

Новизна наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Розроблені та викладені у дисертаційній роботі Христини Андріївни Москви наукові положення вперше описують особливості мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови

дисфункції щитоподібної залози. Зокрема доведено, що співвідношення ваги пацієнта до його зросту корелює із облігатною мікробіотою кишок більше, ніж його вік. Відтак зростання ІМТ негативно пов'язане із кількістю бактерій у сторону зменшення тих її родів, що зараховують до маркерів здоров'я. Це підтверджується виявленим вірогідний оберненим зв'язком між індексом маси тіла та *Bifidobacterium spp.*, а також з *Escherichia coli*. Також хочеться звернути увагу на відкритий вперше зв'язок, де титр антитіл до тиреотропного гормону виявляє пряму кореляцію з *Candida krusei* та з *Helicobacter pylori*. Зростання титру антитіл до тиреотропного гормону, засвідчуючи появу хвороби Грейвса, одночасно вказує на схуднення, що супроводжує дану категорію пацієнтів. Тиреотоксичні захворювання характеризуються суттєвою втратою ваги та появою частих проносів, що є наслідком гіперпродукції тиреоїдних гормонів. Христина Андріївна зауважує, що втрата здорової флори з кишківника призводить до створення комфортних умов для росту *Candida krusei*, яка, у свою чергу, захоплює все більші прошарки перешкоджаючи відновленню попереднього балансу МК навіть за наявності терапевтичного ефекту від призначеного лікування та покращення за даними лабораторного обстеження рівнів гормонів щитоподібної залози.

Дуже вагомим є висновок у дисертаційній роботі що для пацієнтів, у яких інсулінова резистентність поєднується з аутоімунними ураженнями щитоподібної залози, мікробіота кишок характеризується зростанням представників типу *Bacteroidetes* та збідненням родів типу *Firmicutes*, що очевидно вказує на ранні етапи в патогенезі поєднаних ендокринопатій. Авторка звертає увагу, що в подальших етапах патогенезу у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом та інсулінорезистентністю виявлена висока частота перевищення референтних меж *Parvimonas micra spp.*, вказуючи на активацію патологічних процесів що запускаючи патологічні реакції у ШКТ призводять в імунній системі до хибного запуску продукції аутоантитіл та наступним каскадом патологічних реакцій, що у свою чергу створюють сприятливі умови для росту та розмноження *Helicobacter pylori*. Яка також виявлена з високою

частотою у пацієнтів з хворобою Грейвса.

Вперше виявлено що автоімунний процес загалом, що є основним патогенетичним тлом розвитку функціональних порушень щитоподібної залози у вигляді гіпо- чи гіпертиреозу характеризується наростанням *Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens* та *Fusobacterium nucleatum* та колоній грибів *Candida*, на прикладі досліджених пацієнтів.

Відкриттям стало те, що у пацієнтів з ендемічним зобом поряд із відомим маркером вуглеводного обміну — глікованим гемоглобіном, який слугує індикатором розвитку цукрового діабету і контролю ефективності лікування, також можна використовувати *Actinobacteria*, що дозволяє отримати більш широку картину стану пацієнта, оскільки встановлено значну кореляцію середньої сили між концентрацією глікованого гемоглобіну та *Actinobacteria*.

Практичне значення дисертаційної роботи. За результатами роботи вдалося з'ясувати патогенетичної закономірності змін стану і складу мікробіоти кишківника у хворих на ЦД-2 за умови дисфункції щитоподібної залози під впливом лікування згідно міжнародних стандартів. Це уможливить оптимізацію заходів профілактики та лікування, а також відтермінувати ускладнення, пом'якшити перебіг хвороби й забезпечити сприятливий прогноз.

Здійснення оцінки структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника допоможе вдосконалити діагностику, поглибити й розширити уявлення про патогенез цукрового діабету II типу і поєднаної патології щитоподібної залози. Визначення й урахування стану мікробіоти кишківника, а також побічної дії лікарських засобів, що їх застосовують для лікування ЦД-2 і поєднаної дисфункції щитоподібної залози, дасть змогу обирати оптимальну терапевтичну тактику. Христина Андріївна, вважає, що визначення *Actinobacteria* в мікробіомі не поступається за інформативністю глікованому гемоглобіну. У той же час, визначення *Clostridium perfringens* у мікробіоті кишківника потрібно розглянути як ранній маркер дисфункції щитоподібної залози та прогностичну ознаку хвороби Грейвса, а також виявлення *Fusobacterium nucleatum* як маркера аутоімунного тиреоїдиту та гіпотиреозу.

Повнота викладу основних результатів у наукових фахових виданнях. Основні положення дисертації висвітлено у 45 наукових працях, серед них 22 статті у періодичних наукових виданнях, з них 18 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, зокрема 9 – у наукометричних базах Scopus (Q4), 4 – в іноземних наукових виданнях. Також результати висвітлені у 10-ти – матеріалах наукових і практичних конференцій, з’їздів, симпозіумів, зокрема 2 – у наукометричних базах Web of Science (Q1), 13 – у науково-методичних публікаціях, посібниках, що свідчить про повне висвітлення результатів роботи серед широкого кола науковців в Україні та за її межами.

Відсутність порушень академічної доброчесності. У дисертаційній роботі Христини Андріївни не виявлено порушень академічної доброчесності. Використання ідей, текстів чи ідей інших авторів, що зустрічаються в тексті дисертаційної роботи, мають покликання на відповідне джерело. У тексті дисертації відсутній плагіат та підтверджено оригінальність матеріалів дисертаційної роботи, дотримано вимог академічної доброчесності що підтверджено у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького довідкою про проведення первинної експертизи на наявність плагіату (№579/2024 від 05 червня 2024 р.). Наявність усіх первинних даних за час виконання дисертаційної роботи підтверджено експертною комісією у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького актом перевірки первинної документації за темою дисертаційної роботи (від 05.06.2024 р.).

Структура і обсяг дисертації, оцінка її змісту, завершеності та відповідності встановленим вимогам. Дисертація Москви Христини Андріївни оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. “Про затвердження вимог до оформлення дисертації”. Повний обсяг роботи викладений на 418 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу,

анотації, огляду літератури, опису матеріалів та методів, 8-ми розділів результатів власних досліджень, їх обговорення, висновків та додатків.

Анотація українською та англійською мовами за своїм обсягом та повнотою викладення основних положень дисертації повністю відповідає належним вимогам, ключові слова чітко вказують на профіль дослідження.

Здобувачкою було детально проаналізовано велику кількість закордонних публікацій, що мають безпосереднє відношення до теми дисертаційного дослідження. Розділ **Огляд літератури** чітко структурований, має 3 підрозділи кожен з яких має понад 4 підпункти, у такий спосіб охоплює висвітлення проблеми та опис найактуальніших проблем дослідження мікробіоти та її вплив на розвиток і перебіг захворювань. **Методи дослідження** включали антропометричні й фізикальні методи обстеження, біохімічні та імуноферментні лабораторні аналізи, молекулярно-генетичне дослідження мікробіома калу методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі, а також два індекси *Firmicutes* / *Bacteroidetes* співвідношення (*F/B*), *Bacteroides fragilis group* / *Faecalibacterium prausnitzii*, загалом 32 показники мікробіому кишок. Окрім цього обчислювали 3 індекси інсулінової резистентності та коефіцієнт атерогенності. **Результати власних досліджень** містять 8 розділів, в яких чітко та детально викладені отримані результати та повністю розкрито суть дослідження з належним підтвердженням у числовому і графічному вигляді. Окрім цього проведено кореляційний аналіз отриманих даних. Роботу відображають 87 таблиць з порівнянням різних досліджуваних показників сформованих 6-ти груп пацієнтів між собою та із контрольною групою, а також ілюструють роботу 18 рисунків та схем. Після кожного розділу автор вказує покликання на публікації, в яких висвітлено основні положення відповідної частини роботи.

У розділі **Аналіз та обговорення результатів** здобувачка логічно та критично аналізує отримані результати дослідження, спираючись та порівнюючи власні наукові знахідки та результати інших науковців в Україні та світі, послідовно підводячи до **Висновків** дисертаційної роботи. Дисертантка

наводить системне узагальнення отриманих результатів щодо структурно-функціональних особливостей мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету та за умови дисфункції щитоподібної залози. Усі 14 висновків цілком відповідають поставленим завданням вказаних на початку дисертації, містять повне та усе необхідне обґрунтування основних положень наукової роботи.

Для опрацювання дисертації використано 434 наукових літературних джерела, що відображено належним чином у списку цитованої літератури та оформлено за вимогами додатку 3 наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 р. “Про затвердження вимог до оформлення дисертації”. У додатках наведено перелік публікацій за темою дослідження із ретельним зазначенням особистого внеску автора у кожен публікацію у співавторстві; відомості про апробацію результатів на конференціях; акти про впровадження.

Загалом, позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Москви Христини Андріївни, все ж, виникають деякі зауваження та уточнюючі запитання:

1. Опис методики генетичних досліджень вирізняється на тлі інших, ретельно описаних методик, недостатньо чіткими формулюваннями та відсутністю прикладів результатів, що видає прилад.
2. Патологічна фізіологія це завше про причинно-наслідкові зв'язки і в багатьох частинах роботи автор дозволяє собі стверджувати, що той чи інших фізикальний, клінічний показник спричинює (викликає, веде до) порушення в мікробіоті. Чи достатньо для цього підстав? Можливо, первинно (ще в дитинстві, наприклад) виникли порушення у мікробіоті, що й спричинили розвиток ендокринної патології через багато років?
3. Надто сміливою виглядає практична рекомендація авторки визначати *Actinobacteria* в калі разом із глікованим гемоглобіном в крові. Захопленість Христини Андріївни об'єктом свого дослідження, безумовно, тішить, але чи є достатні аргументи для такого піднесення *Actinobacteria*?
4. В своїй роботі авторка описує *Fusobacterium nucleatum* та її асоціацію з патологією щитоподібної залози, а у світовій літературі дану бактерію частіше

пов'язують з онкопатологією термінальних відділів кишок. Чим на її думку, можна обґрунтувати появу цієї бактерії у досліджуваних пацієнтів?

5. В назві роботи авторка дисертаційного дослідження стверджує, що буде вивчено «структурно-функціональний стан мікробіоти», і, якщо не вважати це просто фігуральним, формалізованим в медицині висловом, то, визначаючи наявність і кількість нуклеїнових кислот бактерій в калі, ми дізнаємося про структуру чи про функцію? Чи для отримання інформації про функцію, нам би не бракувало поміряти рівень КЛЖК в крові?

Однак питання та коментарі, які виникли під час ознайомлення з роботою Москви Христини Андріївни, мають лише дискусійний характер і не впливають на загальну високу оцінку дисертації. Аналізуючи це дослідження, варто підкреслити, що воно є завершеною самостійною науковою роботою, орієнтованою на вирішення актуальної наукової задачі, що стосується поглибленого розуміння патогенезу цукрового діабету 2-го типу і захворювань щитоподібної залози, а також виявленню патогенетичної ролі структурно-функціонального стану кишкової мікробіоти.

ВИСНОВОК.

Дисертаційна робота Москви Христини Андріївни “Структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умови дисфункції щитоподібної залози”, представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеною науковою працею, яка за актуальністю теми, новизною постановки проблеми та обсягом досліджень, теоретичними і практичними значеннями отриманих результатів, а також сучасним методичним рівнем проведених досліджень, свідчить про виняткові наукові досягнення здобувачки. Базуючись на вищевказаному, вважаю, що дисертаційна робота Москви Х.А. повністю відповідає вимогам пп. 7-9 "Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17

листопада 2021 р., а здобувачка, Москва Христина Андріївна, заслуговує на присудження ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 "Патологічна фізіологія" (222 - Медицина) у галузі 22 – Охорона здоров'я.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,

завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології

Інституту фізіології імені О. О. Богомольця

Національної академії наук України



Віктор ДОСЕНКО

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ
Підпис: Віктор Досенко
досвідчую 10.02.25
вчений секретар