

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук МАРУЩАК Марії Іванівни, професора кафедри функціональної і лабораторної діагностики, декана факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України 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», яка 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.

Сфера медичної науки, що досліджує мікробіом, тісно пов'язана з патологічною фізіологією, оскільки мікробіота кишок виступає чутливою регулюючою системою, яка швидко реагує на зміни, що відбуваються в різних частинах організму людини.

Протягом еволюційного процесу мікробіота кишок розвивалася в тісній взаємодії з організмом людини, формуючи численні фізіологічні зв'язки з різними органами та системами, що маніфестуються у вигляді осей (наприклад, кишка-мозок, кишка-серце, кишка-шкіра, кишка-легені, кишка-метаболізм, кишка-щитоподібна залоза, кишка-імунна система). Згідно з цими осьовими зв'язками, а також з потенційно новими напрямками досліджень, мікробіота кишок має значну асоціацію з багатьма захворюваннями, особливо ендокринопатіями. Це не є випадковим, оскільки ендокринні хвороби часто супроводжуються численною коморбідністю, охоплюючи широкий спектр медичних спеціальностей, включаючи кардіологію, неврологію, нефрологію, імунологію, гастроентерологію, алергологію та інші. У зв'язку з тим, що вплив мікробіоти поширюється на весь організм, дослідники з різних галузей науки мають можливість вивчати її. Таким чином, мікробіота кишок стала

об'єднуючим чинником для вчених та медичних дисциплін.

З іншого боку, цукровий діабет (ЦД) вважається світовою неінфекційною епідемією XXI століття, оскільки кількість хворих на ЦД невпинно зростає, а його ускладнення можуть призводити до порушення функції усіх органів і систем людського організму, що негативно впливає не лише на якість життя хворих, а й визначає високі показники летальності від ЦД та несе вагомі соціально-економічні наслідки для країн в цілому. Варто зазначити, що у структурі захворюваності на ЦД серед дорослого населення переважає ЦД 2 типу, який складає понад 90% усіх випадків, при цьому все частіше його діагностують у осіб молодших вікових груп. Найчастішими ускладненнями ЦД є діабетична кардіоміопатія, нефро-, ретино- та нейропатія. Значно менше уваги приділяють ускладненням ЦД, які пов'язані з порушеннями функцій ендокринної системи. Водночас останніми роками накопичується дедалі більше експериментальних і клінічних даних, які свідчать, що за наявності ЦД порушуються функції репродуктивної системи, щитоподібної залози, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі з виникненням захворювань ендокринної системи. Своєчасна діагностика ендокринних дисфункцій на основі комплексного дослідження механізмів взаємообтяження належать до перспективних шляхів поліпшення якості життя людей із досліджуваною коморбідністю. Дослідження, представлене на опоненцію, має на меті здійснити аналіз змін мікробіоти кишок в осіб, які страждають на поширені ендокринопатії, з урахуванням йодної недостатності, що є особливо актуальним у західному регіоні України через його географічну близькість до Карпат.

Отже, враховуючи важливість та складність теми мікробіоти кишок, а також її суттєвий вплив на загальний стан організму господаря, дослідження структурно-функціональних характеристик мікробіоти кишок у контексті патогенезу цукрового діабету та дисфункцій щитоподібної залози набуває особливого значення. Очікується, що результати цього дослідження відкриють нові горизонти для розробки сучасних стандартів лікування зазначених захворювань, а також сприятимуть своєчасній діагностиці, профілактиці

ускладнень та оптимізації патогенетичного лікування.

Дисертацію виконано в межах декількох науково-дослідних робіт спільно 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 сформулювала мету та завдання дослідження, які полягають в аналізі закономірностей змін мікробіоти кишки на етапах розвитку найбільш поширених ендокринних захворювань, що виникають на фоні ожиріння, предіабету та цукрового діабету 2-го типу, у контексті йодної недостатності, властивої ендемічним зонам. Дослідження охоплює також зміни мікробіоти кишки які проявляються у випадку наявності ендемічного зоба, а також функціональних порушень щитоподібної залози, представлені випадками гіпотиреозу та хвороби Грейвса при наявній інсуліновій резистентності. Окрім цього, визначення патогенетичних зв'язків між автоімунними захворюваннями щитоподібної залози та змінами в структурно-функціональному складі мікробіоти кишки у пацієнтів як на етапі лікування, так і серед пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну на фоні дисфункції щитоподібної залози. Дослідження також передбачає виявлення кореляційних зв'язків між показниками мікробіоти кишківника та біохімічними параметрами у хворих на цукровий діабет 2-го типу з дисфункцією щитоподібної залози та іншими показниками. Дослідження, проведене в період з 2019 по 2024 роки, містить значний обсяг даних та клінічних результатів. Усі поставлені завдання були ефективно реалізовані з використанням сучасних і інноваційних методів

діагностики й представлені в повному обсязі. На основі аналізу отриманих результатів з застосуванням статистичних методів були сформульовані обґрунтовані та наукові висновки. У тексті дисертації відсутнє порушення 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.) та актом перевірки первинної документації за темою дисертаційної роботи (від 05.06.2024 р.).

За добровільної згоди усіх учасників контрольної групи та пацієнтів, з венозної крові та зразків калу було отримано масив даних необхідний для належної статистичної обробки. 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.). У дослідженні використовувалося сучасне обладнання та реактиви, що відповідають всім необхідним метрологічним стандартам і сертифікатам виробників. Це забезпечує високу якість та достовірність отриманих результатів. Дисертантка чітко визначає критерії вибору учасників, а також надає перелік з 56 фізичних, лабораторних і інструментальних досліджень які були проаналізовані, що додатково підтверджує надійність отриманих даних. Таким чином, достовірність результатів є беззаперечною.

Новизна наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Наукові положення, які розробила і виклала у своїй дисертаційній роботі Христина Андріївна Москва, вперше детально описують структурно-функціональні особливості мікробіоти кишечника в контексті патогенезу цукрового діабету 2-го типу при дисфункції щитоподібної залози. Встановлено, що індекс маси тіла пацієнта має більший вплив на облигатну мікробіоту кишечника порівняно з його віком, таким чином, збільшення вказаного індексу негативно впливає на кількість бактерій, зменшуючи представників родів, що вважаються маркерами здоров'я. Це підтверджується наявністю значного оберненого зв'язку між індексом маси тіла та *Bifidobacterium spp.*, а також

Escherichia coli. Крім того, слід підкреслити, що вперше було встановлено прямий зв'язок, де рівень антитіл до тиреотропного гормону корелює з *Candida krusei* та *Helicobacter pylori*. Зростання рівня антитіл до тиреотропного гормону є показником розвитку хвороби Грейвса.

У той час як у пацієнтів з гіпотиреозом та інсулінорезистентністю виявлено підвищені рівні *Staphylococcus aureus*, подібні результати також зустрічалися у пацієнтів з предіабетом та ЦД2. Даний штам є високо резистентним до антибіотикотерапії та важко піддається лікуванню, у перерерахованих групах представлені пацієнти що зазвичай входять у групи підвищеного ризику щодо важкості перебігу запальних захворювань. Христина Андріївна прийшла до висновку, що у пацієнтів з ЦД2, предіабетом та гіпотиреозом, поява у більш ніж допустимій кількості, *Staphylococcus aureus* виступає маркером зниження захисної імунної відповіді та прогностичним маркером важкості запальних захворювань.

Вперше встановлено, що раннім маркером імовірного розвитку хвороби Грейвса на перших етапах патогенезу є *Clostridium perfringens*, що не лише прямо та з високим рівнем достовірності корелює з титром антитіл до тиреотропного гормону, але й з високою достовірністю асоціюється з усіма ключовими показниками тиреоїдних показників, а саме з вільним тироксином, з вільним трийодтироніном, а також із титрами антитіл до тиреоглобуліну.

Суттєвим результатом було встановлено, що у пацієнтів з ендемічним зобом поруч з глікованим гемоглобіном, як маркером перебігу цукрового діабету та засобом контролю за ефективністю терапії також може бути використано *Actinobacteria*, оскільки зафіксовано пряму кореляцію із високим ступенем достовірності між глікованим гемоглобіном та *Actinobacteria*, що розширює патогенетичні аспекти розуміння впливу мікробіоти кишок на вуглеводний обмін.

Практичне значення дисертаційної роботи. У результаті проведеного дослідження вдалося виявити патогенетичні закономірності змін у стані та складі кишкової мікробіоти у пацієнтів з ЦД2, з супутньою дисфункцією

щитоподібної залози під впливом лікування відповідно до міжнародних стандартів. Це дасть змогу оптимізувати профілактичні та лікувальні заходи, відтермінувати розвиток ускладнень, полегшити перебіг захворювань та забезпечити позитивний прогноз.

Оцінка структурно-функціонального стану кишкової мікробіоти може суттєво поліпшити діагностику та поглибити розуміння патогенезу ЦД2 та супутньої дисфункції щитоподібної залози. Аналіз стану мікробіоти, разом із потенційними побічними ефектами лікарських засобів, які використовуються для лікування ЦД2 і суміжних проблем із щитоподібною залозою, дозволить підібрати найефективнішу терапію. Рекомендується включити визначення *Actinobacteria* у дослідження мікробіоти кишок до списку обов'язкових аналізів поряд із глікованим гемоглобіном та рівнем глюкози в крові для пацієнтів з ЦД2 та дисфункцією щитоподібної залози, що дозволить краще оцінити стан пацієнтів. Автором виокремлено *Clostridium perfringens* як ранній маркер дисфункції щитоподібної залози і прогностичний критерій хвороби Грейвса, а виявлення *Fusobacterium nucleatum* як маркер аутоімунного тиреоїдиту та гіпотиреозу.

Повнота викладу основних результатів у наукових фахових виданнях. Основні результати дисертації представлені у 45 наукових роботах, серед яких 22 статті в періодичних наукових виданнях, з них 18 - у фахових журналах, рекомендованих Міністерством освіти і науки України. Серед цих статей 9 опубліковані в наукометричних базах Scopus (Q4), а 4 - в іноземних наукових виданнях. Крім того, результати дослідження представлені в 10 матеріалах наукових та практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, з яких 2 - в наукометричних базах Web of Science (Q1). Ще додатково в 13 публікаціях науково-методичних матеріалів та посібниках відображено отримані дані. Усе перераховане свідчить про всебічне висвітлення результатів роботи серед широкого кола науковців як в Україні, так і за її межами.

Відсутність порушень академічної доброчесності. У дисертаційній

роботі Христини Андріївни не було виявлено порушень академічної доброчесності. Усі ідеї, тексти та ідеї інших авторів, використані в дисертації, мають відповідні посилання на джерела. Текст роботи вільний від плагіату, і оригінальність матеріалів підтверджена, дотримано вимог академічної доброчесності. Це підтверджується довідкою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького про проведення первинної експертизи на наявність плагіату (№579/2024 від 5 червня 2024 року), оригінальність тексту дисертаційної роботи складає 96,62 %. Крім того, експертна комісія університету підтвердила наявність усіх первинних даних, зібраних під час виконання дисертаційної роботи, актом перевірки первинної документації за темою дисертації (від 5 червня 2024 року).

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 відповідно за обсягом та змістом охоплює основні положення дисертації, відповідаючи всім необхідним вимогам. Ключові слова точно відображають тематику дослідження.

Здобувачкою було ретельно вивчено значну кількість іноземних публікацій, що безпосередньо стосуються теми дисертаційного дослідження. Розділ **“Огляд літератури”** має чітку структуру і складається з трьох підрозділів, кожен з яких містить більше ніж чотири підпункти. Це дозволяє всебічно висвітлити проблематику та проаналізувати найактуальніші питання, пов'язані з дослідженням мікробіоти і її впливом на розвиток і перебіг захворювань. **Методи дослідження** включали антропометричні методи обстеження, біохімічні та імуноферментні лабораторні аналізи, молекулярно-

генетичне дослідження мікробіома калу методом мультиплексного піросеквенування гена 16S рРНК бактерій та грибів, 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 проведених досліджень** представлені в 8 розділах, кожен з яких містить чіткий та детальний виклад отриманих результатів і повне розкриття суті дослідження з відповідним підтвердженням у числовому та графічному форматах. Додатково виконано кореляційний аналіз зібраних даних. У роботі включено 87 таблиць, що містять порівняння різних показників, отриманих у шести групах пацієнтів та контрольній групі, а також 18 ілюстрацій і схем. Кожен розділ власних досліджень закінчується формуванням проміжних висновків, які додатково підкреслюють важливість отриманих результатів, а також автор наводить покликання на публікації, які висвітлюють основні аспекти відповідної частини роботи.

Розділ “**Аналіз та обговорення результатів**” присвячений аналізу та узагальненню результатів дисертаційної роботи, написаний кваліфіковано та аргументовано. У ньому авторка коротко підсумовує отримані результати, проводить співставлення своїх висновків із даними літературних джерел і висловлює концепції щодо закономірностей змін мікробіоти кишківника на етапах розвитку найпоширеніших ендокринопатій, що розвиваються від ожиріння, предіабету до цукрового діабету 2-го типу на тлі йодної недостатності. Даний розділ написаний грамотно у вигляді наукової дискусії з достатнім рівнем науково-інформаційного обґрунтування та співставлення. Це дозволяє їй поступово перейти до **висновків** дисертаційної роботи. Дисертантка пропонує систематичне узагальнення отриманих результатів, фокусуючись на структурно-функціональних характеристиках мікробіоти кишки в контексті патогенезу цукрового діабету та дисфункції щитоподібної залози. Усі 14 висновків повністю відповідають поставленим завданням, зазначеним на початку дисертації, і містять комплексне обґрунтування основних аспектів наукової роботи.

У дисертації проаналізовано 434 наукових джерела, що відповідно відображено у **списку використаної літератури**, оформленому згідно з вимогами додатку 3 наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року "Про затвердження вимог до оформлення дисертації". У додатках представлено список публікацій, що стосуються теми дослідження, із детальним зазначенням особистого внеску автора у кожен публікацію, у якій він виступав у співавторстві; інформацію про апробацію отриманих результатів на конференціях; а також акти впровадження.

Зауваження і пропозиції

При розгляді тексту дисертаційної роботи принципів зауважень до її змісту та оформлення не виявлено. В процесі ознайомлення з роботою виникла низка запитань та коментарів:

1) Безумовно, патофізіологи намагаються розробити нові діагностичні та терапевтичні методи для різних хвороб, засновані на патогенетичних принципах, що чітко видно у роботі авторки. Проте виникає питання, чи зможуть ці методи знайти широке застосування з урахуванням не лише вартості обстеження, але й складності оцінки отриманих результатів, на що звертає увагу сама здобувач?

2) Дисертантка проводила детальний аналіз мікробіоти кишок у тому числі у пацієнтів, що ще не досягли компенсації хвороби Грейвса. Чи бралися до уваги та аналізу зразки отримані у пацієнтів з тиреотоксикозом, що страждали на діарею, як одного із симптомів даного захворювання?

3) Для більш структурного відображення результатів варто було об'єднати в один розділ результати пацієнтів, у яких на перший план винесені захворювання вуглеводного обміну та в інший розділ пацієнтів, у яких основним було захворювання щитоподібної залози.

4) У розділах власних досліджень деякі таблиці варто розділити на дрібніші для зручнішого візуального відображення отриманих заключень.

5) З погляду сучасної україномовної номенклатури анатомії людини

немає анатомічного органу “кишківник”, рекомендовано використовувати слово “кишка”.

Запитання 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, слід відзначити, що воно являє собою завершену самостійну наукову роботу, спрямовану на поглиблення розуміння патогенезу цукрового діабету 2-го типу та захворювань щитоподібної залози. Дослідження також акцентує на виявленні патогенетичної ролі структурно-функціонального стану мікробіоти кишківника.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Христини Андріївни Москви на тему “Структурно-функціональний стан мікробіоти кишківника в патогенезі цукрового діабету 2-го типу за умов дисфункції щитоподібної залози”, що подається для отримання наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеним науковим дослідженням та відзначається актуальністю обраної теми, новизною постановки питання, обсягом проведених досліджень, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, а також сучасним рівнем методології.

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 знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент

декан факультету іноземних студентів

Тернопільського національного медичного

університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

особистий підпис

завіряю

заступник ректора з кадрових питань

Тернопільського національного

медичного університету

2018

Марія МАРУЩАК