

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Балацької Наталії Іванівни на дисертаційну роботу Осман Наталії Сергіївни на тему «Оптимізація діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в період ростового спурту», яка подана до Разової спеціалізованої вченої ради при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

Актуальність теми.

Інтенсивне формування піку кісткової тканини припадає на час статевого дозрівання дитини. Відомо, що досягнення оптимального піку кісткової тканини дозволяє попередити розвиток ускладненого остеопорозу серед людей похилого та старечого віку. Тривалі дослідження із застосуванням рентгенівської денситометрії (Baxter-Jones A.D. та співав., 2011 р.) вказують, що 95 % необхідної кісткової маси досягається до 18-річного віку людини, а за чотири роки пубертатного періоду дитина формує 39 % кісткової маси.

Більшість сучасних педіатричних досліджень описують стан кісткової тканини за різних патологічних станів та направлені на розробку лікувально-профілактичних заходів щодо остеопорозу у дітей. Є поодинокі дослідження, які вивчають вплив харчування та фізичної активності на формування кісткової тканини серед практично здорових дітей. Проте відсутні роботи, які би вивчали вплив ростового спурту на структурно-функціональний стан кісткової тканини, кальцій-фосфорний гомеостаз, маркери колагеноутворення (глікозаміногліканів, хондроїтинсульфатів) та рівень 25(OH) вітаміну D, а також вплив поліморфізму гену рецептора вітаміну D (VDR) на вище зазначені параметри. Окрім цього відсутні чіткі рекомендації щодо спектру діагностичних методів дослідження та не розроблений алгоритм ведення дітей у період ростового спурту, який би дозволив мінімізувати негативний його вплив на стан кісткової тканини.

Тому дисертаційна робота Осман Наталії Сергіївни «Оптимізація діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в період ростового спурту», присвячена актуальній проблемі, є перспективною, має науковий та практичний інтерес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи педіатричних кафедр Харківського національного медичного університету «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ державної реєстрації 0120U102471).

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії Харківського національного медичного університету (протокол № 1 від 06.09.2018 р.).

Матеріали клінічного дослідження були розглянуті на засіданні комісії з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 12 жовтня 2022 р.). Члени комісії дійшли узгодженої думки, що протокол дослідження, процедура залучення та інформування учасників дослідження відповідають біоетичним нормам і правилам, прийнятим міжнародним співтовариством та українським законодавством; проведене дослідження відповідає сучасним етичним нормам і принципам проведення клінічних досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів.

Положення та висновки дисертаційного дослідження визначаються безсумнівною науковою новизною. У процесі наукового дослідження автором було вперше досліджено частоту низької мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та дефіциту вітаміну D у період інтенсивного ростового спурту. Автор встановила, що у дітей із швидким ростом (понад 12 см за поточний рік) у 60,87 % випадків спостерігається низька мінеральна щільність кісткової тканини, у 86,96 % – дефіцит вітаміну D, зростає відсоток обстежених із низьким рівнем загального та іонізованого кальцію в сироватці крові (до 56,52 та 71,74 % відповідно).

Дисертантка визначила, що ростовий спурт супроводжується достовірно вищими показниками лужної фосфатази та хондроїтинсульфатів у сироватці крові, дисбалансом фракційних глікозамінгліканів.

Проведені дослідження щодо поліморфізму BSML та FokI гену VDR дозволяють розширити знання щодо частоти патологічних мутацій серед дитячого населення України. Автором доведено, що достовірно частіше ($p < 0,05$) патологічні мутації поліморфізму BSML реєструвалися у дітей із помірним ростовим спуртом та без нього та тлі низької мінеральної щільності кісткової тканини (42,87 % та 57,58 % відповідно).

На основі проведених досліджень дисертанткою було розроблено прогностичний алгоритм порушень структурно-функціонального стану

кісткової тканини у дітей в період ростового спурту, який враховує швидкість приросту росту та рівень 25(OH) вітаміну D в сироватці крові.

Практичне значення.

Запропонований автором алгоритм прогностичних моделей дозволяє практичним лікарям виділити групу-ризик з розвитку низької мінеральної щільності кісткової тканини серед дітей із другим ростовим спуртом та своєчасно скерувати їх на денситометричне обстеження.

Автором розроблені рекомендації щодо профілактики розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D у дітей у період другого ростового спурту.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність таких медичних закладів: Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги Нововодолазького району» Нововодолазької районної ради Харківської області, Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча поліклініка № 1» Харківської міської ради, «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Оцінка змісту і оформлення роботи

Дисертаційна робота Осман Наталії Сергіївни написана у науковому стилі, українською мовою, викладена на 149 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», розділу «Клінічна характеристика дітей», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатку. Список використаної літератури містить 178 джерел (44 – кирилицею та 135 – латиницею). Робота проілюстрована 33 рисунками та 23 таблицями.

Назва дисертаційної роботи відповідає її змісту. В анотаціях дисертації українською та англійською мовами стисло представлено основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення. Сукупність ключових слів відповідає основному змісту наукової праці, відображає тематику дослідження і забезпечує тематичний пошук роботи.

У вступі здобувачка обґрунтовує необхідність комплексного вивчення кальцій-фосфорного гомеостазу, стану мінеральної щільності кісткової тканини, маркерів колагеноутворення та поліморфізму гену рецептора вітаміну D у дітей під у період ростового спурту. Науково коректно сформульовано мету, завдання, окреслено об'єкт та предмет дисертації, висвітлена новизна і практична значимість роботи, відомості про апробацію та публікації матеріалів дисертаційного дослідження.

У розділі 1 «Сучасний погляд на стан кісткової тканини у дітей в період ростового спурту» представлено аналіз сучасної наукової літератури щодо особливостей формування піку кісткової тканини в дитячому віці та чинників, які можуть впливати на остеогенез.

Розділ викладено на 17 сторінках машинописного тексту, що складає 16 % основного тексту дисертації. Автором проведений аналіз 178 джерел, з яких – 87,6 % за п'ять останніх років.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» здобувачка надає детальну характеристику групам обстежених дітей, критерії включення та виключення із дослідження. Загалом обстежено 205 дітей, яких було розділено на три групи залежно від інтенсивності приросту росту за останній рік. Перша та друга групи мали помірний (8-12 см) та інтенсивний приріст росту (понад 12 см), а третя група включала дітей без ознак ростового спурту. Кількість дітей в кожній групі була достатньою для проведення статистичного аналізу та формування обґрунтованих висновків.

Також у розділі надано дизайн дослідження, який складався із трьох етапів, залежно від стану кісткової тканини. На першому етапі усім дітям проводилися соматоскопія та соматометрія, загальноклінічні, біохімічні дослідження, ультразвукова денситометрія, визначення рівня 25(OH) вітаміну D та дослідження поліморфізму BSML та FOKL гену VDR. На наступному етапі, проводилася двофотонна рентгенівська денситометрія, лише у дітей (32 обстежених), в яких показники структурно-функціонального стану кісткової тканини були нижче норми. На третьому етапі проводилися дослідження ефективності саплементації вітаміном D (кількість обстежених – 42 дитини).

Автором детально описано методи дослідження із зазначенням моделі приладу та референтних значень для біохімічних показників.

Зауваження:

1. Бажано вказувати повну назву медичних закладів, в яких проводилися дослідження уникаючи їх аббревіатури.

2. При описі рентгенівської денситометрії (ст. 52), коректніше писати: *проводили сканування поперекового відділу хребта (L1-L4) замість проводили на хребцях L1-L4.*

3. Напевно помилково вказана нижня границя референтного значення загального кальцію, як 1,55 ммоль/л.

У розділі 3 «Клінічна характеристика дітей» автор досить скрупульозно описує дітей, яких було включено до дослідження. Надає

детальний аналіз анамнезу життя обстежених – від раннього неонатального періоду до моменту обстеження із зазначенням перенесених захворювань та спадкової схильності. Антропометричну характеристику, ступінь статевого розвитку за Танером, ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини розглянуто в залежності від групи обстеження (тобто, залежно від швидкості росту за останній рік).

Зауваження:

1. На нашу думку, недоцільно використовувати термін «молодший шкільний вік» при характеристиці обстежених дітей (ст. 57), оскільки мінімальний вік серед обстежених склав 9 років, а молодший шкільний вік триває від 7 до 10 років. Краще було би при описі, зазначити вік обстежених, а не період шкільного віку.

2. Не відображене посилання на літературне джерело оцінки за Танером (ст. 62), хоча в розділі «Матеріали та методи» воно відображене.

У розділі 4 «Забезпеченість вітаміном D дітей шкільного віку і залежність статусу вітаміну D від поліморфізмів гену VDR». Розділ складається із трьох підрозділів. У першому – здобувачка надає частоту дефіциту вітаміну D серед обстежених дітей. Вивчає вплив статі, віку, інтенсивності та наявності ростового спурту на рівень 25(OH) вітаміну D. А також досліджує вплив саплементації на рівень 25(OH) вітаміну D у сироватці крові залежно від інтенсивності та наявності ростового спурту.

У другому підрозділі досліджено частоту поліморфізмів BSML та FokI гену VDR у дітей Харківського регіону, а також досліджено вплив гомозиготних та гетерозиготних мутації на інтенсивність ростового спурту серед обстежених.

У третьому підрозділі автор досліджувала вплив поліморфізмів BSML та FokI гену VDR на середній рівень 25(OH) вітаміну D та частоту дефіциту вітаміну D залежно від інтенсивності ростового спурту серед обстежених дітей.

Зауваження:

1. Скорочення 25-(OH)-D не відображене у переліку умовних скорочень.

2. Для кращої візуалізації бажано було подати результати дослідження відображені на рисунках 4.1.8-4.1.10 на одному рисунку та позначити достовірність різниці між показниками.

3. Рис. 4.3.1 – не підписана вісь Y.

У розділі 5 «Особливості стану кісткової тканини у дітей в період ростового спурту в залежності від забезпеченості вітаміном D та поліморфізмів BSML та FokI гену VDR» також складається із трьох підрозділів. У першому – надано аналіз частоти низької мінеральної щільності кісткової тканини та вплив ростового спурту на показники ультразвукової та рентгенівської денситометрії. Було встановлено, що у дітей із ростовим спуртом спостерігається достовірно нижчі середні показники мінеральної щільності кісткової тканини

У другому підрозділі автор встановила, що середній рівень 25(OH) вітаміну D є достовірно нижчим у дітей із низькою мінеральною щільністю кісткової тканини та лише у дітей із ростовим спуртом 25(OH) вітамін D впливає на показники денситометрії.

У третьому підрозділі, дисертантка оцінювала вплив поліморфізму VDR на показники мінеральної щільності кісткової тканини залежно від швидкості ростового спурту. Було доведено, що достовірно частіше ($p < 0,05$) патологічні мутації поліморфізму BSML реєструвалися у дітей із помірним ростовим спуртом та без нього та тлі низької мінеральної щільності кісткової тканини (42,87 % та 57,58 % відповідно). Гетерозиготна мутація поліморфізму FokI гену VDR найчастіше (72,48 %) зустрічалася в групі дітей без ростового спурту на тлі низької мінеральної щільності кісткової тканини ($p < 0,05$).

Зауваження:

1. Для кращого сприйняття бажано було би об'єднати рисунки 5.1.1 – 5.1.3.

2. Дані таблиці 5.2.1 містять різні методи статистичного аналізу, тому було би доцільніше їх подавати окремо.

Розділ 6 «Взаємозв'язок стану кісткової тканини та маркерів кісткового метаболізму з поліморфізмами гену VDR у дітей з другим ростовим спуртом» складається із трьох підрозділів. У першому підрозділі автор аналізує рівні загального кальцію, фосфору, магнію у дітей залежно від інтенсивності ростового спурту. Було доведено, що лише в обстежених із приростом росту понад 12 см за рік спостерігається достовірно частіше низькі рівні загального та іонізованого кальцію в сироватці крові.

У другому підрозділі аналізуються маркери колагеноутворення залежно від інтенсивності ростового спурту та мінеральної щільності кісткової тканини. Було встановлено, що лише у дітей із ростовим спуртом середній рівень загальних хондроїтинсульфатів є достовірно вищий, а рівні II

та III фракції глікозамінгліканів достовірно нижчі у порівнянні із обстеженими без ростового спурту. Не було виявлено впливу низької мінеральної щільності кісткової тканини на рівень маркерів колагеноутворення.

Зауваження:

1. У таблиці відсутні позначки достовірності різниці показників, хоч по тексту вона описана.

2. Матеріал таблиці 6.2.4 бажано було розділити на дві, оскільки використовуються різні методи статистичного аналізу.

У розділі 7 «Прогнозування ризику зниження МЩКТ у дітей в період ростового спурту з урахуванням виявлених патологічних варіантів гену VDR та інтенсивності ростового спурту» описано розробку двох прогностичних моделей низької мінеральної щільності кісткової тканини залежно від 1) інтенсивності росту та 2) рівня 25(OH) вітаміну D. Моделі були успішно протестовані за допомогою ROC- аналізу.

Зауваження:

1. У назві розділу звучить розробка моделі прогнозування ризику зниження МЩКТ на основі патологічних варіантів гену VDR, проте у розділі не описано таких розробок.

Розділ 8 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів»

Дисертантка підводить підсумок проведених досліджень, інтерпретуючи їх із сучасними даними літератури, проводить теоретичне обґрунтування наукових положень та можливість їх використання у практичній роботі. Слід відмітити, що об'єм фактичного матеріалу власних досліджень є достатній для дискусії, обґрунтування наукових положень, і рекомендацій науково-практичного використання здобутих результатів.

Зауважень немає.

У розділі «Висновки» представлено шість висновків. Вони повністю відображають результати дисертаційної роботи, є достовірними, конкретними, впливають з проведених досліджень та відповідають поставленим задачам.

Практичні рекомендації повністю відображають результати дисертаційної роботи, є достовірними, конкретними, впливають з проведених досліджень.

Таким чином, дисертаційне дослідження Осман Наталії Сергіївни відповідає існуючим вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії і є завершеною науковою працею.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 25 наукових праць: 4 статті (1 стаття в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті в українських журналах, які входять до наукометричної бази Scopus, 1 стаття в зарубіжному журналі, який входить до наукометричної бази Web of Science), 20 тез у матеріалах наукових форумів різних рівнів, розділ у колективній монографії.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.

Дисертаційна робота Осман Н.С. виконана на досить високому науково-методологічному рівні і ґрунтується на оптимальній кількості клінічного матеріалу. Статистична обробка достатньої кількості даних дозволила отримати достовірні результати. Методи досліджень, які використані у роботі, є інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань. Статистична обробка даних проводилася з використанням пакету програм Microsoft office Excel 2007, Statistica 7. Для створення прогностичних моделей низької мінеральної щільності кісткової тканини була використана програма SPSS 19.0.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані, чітко сформульовані та є логічним підсумком отриманих результатів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Суттєвих зауважень щодо інтерпретації автором основних положень, оформлення дисертації немає.

В порядку наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. Чому було обрано саме маркери колагеноутворення для дослідження впливу ростового спурту на мінеральну щільність кісткової тканини?
2. В який період року проводилося дослідження рівня 25(ОН) вітаміну D у сироватці крові?
3. Що має на увазі дисертант під терміном «Ризик надмірної ваги»? Які критерії використовувалися для виділення такої групи обстежених?

Таким чином, дисертаційна робота Осман Наталії Сергіївни за темою *«Оптимізація діагностики та прогнозування структурно-функціональних*

порушень кісткової тканини у дітей в період ростового спурту» є закінченою самостійною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що мають суттєве теоретичне та практичне значення для медицини і в сукупності вирішують важливе науково-практичне завдання педіатрії – удосконалення діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини на підставі вивчення кісткового гомеостазу, даних ультразвукової та рентгенівської денситометрії та поліморфізмів BSM1 і Fok1 гену VDR у дітей в період другого ростового спурту.

За науково-методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичними рекомендаціями відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінетів міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України №40 від 12.01.2017.

Офіційний опонент
професорка кафедри
педіатрії №1
Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця
МОЗ України, д.мед.н.



ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 14:52:43 18.01.2023

Назва файлу з підписом: Відгук Балацької Н.І.pdf.p7s
Розмір файлу з підписом: 7.6 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук Балацької Н.І.pdf
Розмір файлу без підпису: 7.5 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: БАЛАЦЬКА НАТАЛІЯ ІВАНІВНА
П.І.Б.: БАЛАЦЬКА НАТАЛІЯ ІВАНІВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 2756714781
Організація (установа): ФОП БАЛАЦЬКА НАТАЛІЯ ІВАНІВНА
Код ЄДРПОУ: 2756714781
Посада: КЕРІВНИК
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 14:52:22 18.01.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000926DD3001260D503
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Серійний номер носія особистого ключа: 011
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований