

ВІДГУК

доктора медичних наук, професора Марушко Тетяни Вікторівни на дисертаційну роботу Осман Наталії Сергіївни на тему «Оптимізація діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в період ростового спурту» на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

1. Актуальність обраної теми дисертації. Прогнозування порушень стану кісткової тканини у дітей в період швидкого зростання є актуальним питанням сучасної педіатрії, оскільки саме в дитячому віці відбувається досягнення піку кісткової маси і, відповідно, від процесів моделювання кісткової тканини залежить її стан у майбутньому. Цей факт обумовлює важливість оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини в період дитинства, коли існує більша можливість проведення профілактичних та лікувальних заходів при виявленні функціональних та органічних порушень. В останнє десятиліття були проведені фундаментальні аналізи ролі вітаміну Д в багатьох функціях організму, в тому числі в процесі мінералізації кісткової тканини. У той же час результати численних досліджень свідчать про те, що переважна частина дитячої популяції України знаходиться в зоні ризику розвитку дефіциту вітаміну D, що свідчить про необхідність проведення подальших більш спрямованих досліджень в тому числі в каскаді формування мінеральної щільності кісткової тканини.

Кожен фізіологічний процес має залежність від генів, які його контролюють, тому актуальним також є вивчення генетичної складової та взаємопов'язаних з нею факторів, які можуть вплинути на мінералізацію кісткової тканини, особливо в період інтенсивного зростання і на основі одержаних даних створити модель раннього прогнозування розвитку порушень мінералізації кісткової тканини в залежності від наявності та інтенсивності ростового спурту.

Усе вищезазначене обумовлює актуальність виконання даного дослідження метою якого стала оптимізація діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в періоди ростового спурту на підставі визначення мінеральної щільності кісткової тканини, статусу вітаміну D, рівнів макроелементів, маркерів кісткового моделювання та діагностики поліморфізмів BSML та FokI гену VDR. Саме цьому питанню й присвячена робота Осман Наталії Сергіївни.

2. 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).

3. Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що в роботі набуло подальшого розвитку вивчення питань особливостей мінерального профілю та статусу вітаміну D у дітей 9-17 років в період інтенсивного зростання. Дисертантом проведено уточнення особливостей структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту. Вперше визначено, що наявність інтенсивного другого ростового спурту у дитини (збільшення росту більше ніж на 12 см за поточний рік) є критерієм ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини та доповнені дані про розповсюдженість поліморфних варіантів BSML та FokI гену VDR, що розширяють знання щодо генетичних маркерів порушення мінералізації кісткової тканини у дітей в період інтенсивного зростання. На основі отриманих даних вперше розроблено прогностичний алгоритм порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період швидкого росту в залежності від інтенсивності ростового спурту та забезпеченості вітаміном D.

4. Практичне значення роботи. У роботі обґрунтована необхідність створення алгоритму проведення лабораторного та інструментального

моніторингу стану кісткової тканини у дітей в період другого ростового спурту, що надасть можливість вчасно виявляти порушення мінералізації кісткової тканини та проводити необхідні профілактичні та лікувальні заходи.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність: 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».

5. Ступінь обґрунтування та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Дисертаційна робота побудована на достатньому клінічному матеріалі, а саме відповідно до мети та завдань дослідження було проведено обстеження 205 умовно здорових дітей віком від 9 до 17 років. Середній вік дітей склав $12,7 \pm 1,08$ років.

Для досягнення мети роботи використані сучасні та адекватні завданням методи дослідження: анамнестичний, загально-клінічний; імунологічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження; аналітико-статистичні, що забезпечило достовірність отриманих результатів.

Наукові положення, висновки і рекомендації, що представлені здобувачкою в ході виконання роботи достатньо обґрунтовані, їх підґрунтям є адекватні сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини.

Робота виконана із дотриманням вимог і основних положень біоетики та академічної доброчесності.

Для досягнення мети роботи використані сучасні та адекватні завданням методи дослідження: анамнестичний, загально-клінічний; імунологічні,

біохімічні та інструментальні методи дослідження; аналітико-статистичні, що забезпечило достовірність отриманих результатів.

Наукові положення, висновки і рекомендації, що представлені здобувачкою в ході виконання роботи достатньо обґрунтовані, їх підґрунтям є адекватні сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини.

Робота виконана із дотриманням вимог і основних положень біоетики та академічної доброчесності.

6. Публікації та обсяг роботи. Дисертаційна робота Осман Наталії Сергіївни є завершеною науковою роботою обсягом 149 друкованих сторінок машинописного тексту за загальноприйнятою формою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділів «Матеріали та методи дослідження», «Клінічна характеристика дітей», чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, що були отримані, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел і додатку. Список використаних джерел літератури містить 178 (44 – кирилицею та 135 – латиницею). Робота проілюстрована 33 рисунками та 23 таблицями.

7. Характеристика роботи по розділах. У вступі здобувачка оцінює актуальність обраної теми, обґрунтовує обрану мету і завдання дослідження, які сприяють її вирішенню, визначає об'єкт і предмет дослідження, методи, які сприятимуть вирішенню наукового завдання, наукову новизну та практичне значення результатів роботи, вказано особистий внесок здобувача, перераховані основні публікації за результатами дослідження та їх апробація на міжнародних та вітчизняних конференціях, надані положення по структурі та обсязі дисертації.

У розділі 1 на підставі аналізу сучасних літературних джерел висвітлено погляд на стан кісткової тканини у дітей в період ростового спурту та методи

діагностики порушення мінералізації кісткової тканини. Літературні джерела, що були видані не старше 10 років складають 80% усіх використаних.

У розділі 2 (Матеріали і методи дослідження) ретельно описано дизайн дослідження, принципи формування груп спостереження, застосовані методи обстеження та методи статистичної обробки отриманих результатів.

У розділі 3 (Клінічна характеристика дітей) представлена розгорнута клінічна характеристика 205 дітей, які приймали участь в дослідженні. Розділ добре проілюстровано, приведені заключення логічні, підтверджуються сучасними методами статистичного опрацювання. Наприкінці розділу зроблено висновки та надано список праць, в яких ці результати були надруковані.

У розділі 4 здобувачка наводить дані, що були отримані у ході проведення дослідження. Так, встановлено, що всі обстежені діти мають дефіцит чи недостатність вітаміну D. Визначення поліморфізмів генів продемонструвало, що більш ніж 50% дітей, які приймали участь в дослідженні мають патологічні мутації поліморфізмів BSML та FokI гену VDR. Розділ достатньо проілюстровано, приведені заключення логічні, підтверджуються сучасними методами статистичного опрацювання. Наприкінці розділу наведено висновки до розділу та представлено список публікацій, в яких ці результати були оприлюднені

У розділі 5 представлені дані щодо особливостей стану кісткової тканини у дітей в період ростового спурту в залежності від забезпеченості вітаміном D та поліморфізмів BSML та FokI гену VDR. Доведено, що діти в період ростового спурту мають нижчі значення мінеральної щільності кісткової тканини, особливо в період інтенсивного стрибка і ці зміни не мають достовірної залежності від рівню вітаміну D та виявлених поліморфізмів. Статус вітаміну D та патологічні мутації генів мають найбільший вплив на стан кісткової тканини у дітей в період без ростового спурту.

У розділі 6 представлено дані щодо взаємозв'язку стану кісткової тканини та маркерів кісткового метаболізму з поліморфізмами гену VDR у дітей з другим ростовим спуртом. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок слабкої сили між показником Z-score та рівнем іонізованого кальцію, що свідчить про напруженість обмінних процесів у дітей в період інтенсивного росту та підвищену потребу в кальції. Показано, що період ростового стрибка супроводжується змінами вмісту ГАГ та хондроїтинсульфатів, що свідчить про напруженість процесу моделювання кісткової тканини.

У розділі 7 наведена прогностична модель для визначення стану кісткової тканини в залежності від інтенсивності росту та рівню вітаміну D.

Розділ 8 присвячений узагальненню основних положень роботи. Здобувачка узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Висновки є відповіддю на завдання. У висновку №2 - помилка у відповідності до груп забезпечення вітаміном D.

Практичні рекомендації чіткі та можуть бути використані лікарем-педіатром та сімейним лікарем у практичній діяльності.

8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях
За результатами дисертаційної роботи опубліковано 25 наукових праць, з них 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.

9. Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення

Зауваження до дисертаційної роботи

В літературному огляді приділяється надлишкова увага загальноприйнятій характеристиці функцій вітаміну D. Доцільно було зупинитися лише на

проблемі забезпеченості вітаміном D у дітей в різні вікові періоди та невирішеним проблемам в процесі інтенсивного зростання.

В кінці кожного розділу висновки повинні бути більш чіткими у вигляді підсумків попереднього викладу.

У висновку №2 - помилка у відповідності до груп забезпечення вітаміном D. При відображенні результатів особистих досліджень доцільно було спочатку дати демонстрацію результатів обстеження, а потім проводити обговорення результатів.

У дисертаційній роботі зустрічаються стилістичні помилки, але ці та інші недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Під час докладного вивчення дисертаційної роботи виникли наступні дискусійні питання:

1. З чим Ви пов'язуєте наведені високі показники травматичних переломів (18,05 %) трубчастих кісток у дітей?
2. Чи були враховані отримані значення рівню вітаміну D в залежності від сезону, коли проводилось дослідження?
3. Чим на Вашу думку зумовлена відсутність адекватних рівнів вітаміну D у дітей?
4. В чому проявляється важлива роль рецептору вітаміну D у регулюванні мінерального гомеостазу та забезпеченні здоров'я кісткової тканини?
5. Чому на Вашу думку майже у 50% дітей діагностовано низьку мінеральну щільність кісткової тканини за даними ультразвукової денситометрії і чому отримані дані відрізняються від результатів DXA?
6. Як можна пояснити той факт, що більшість дітей, які мали зниження МЩКТ були з інтенсивним ростовим спуртом і саме ця група мала найвищі середні рівні вітаміну D?
7. Як розраховувались терапевтичні дози вітаміну D у дітей із зниженням МЩКТ?

Висновок. Дисертаційна робота Осман Наталії Сергіївни на тему «Оптимізація діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в період ростового спурту» що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, яка виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне і практичне значення. В ній сформульовані та обґрунтовані розробки, що дозволяють оптимізувати діагностику та прогнозування стану мінеральної щільності кісткової тканини у дітей.

За науково-методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичними рекомендаціями дисертаційна робота 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.

Осман Наталя Сергіївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія».

Офіційний опонент
завідувачка
кафедри педіатрії

Національного університету
охорони здоров'я України
ім. П. Л. Шупика
доктор медичних наук, професор



[Signature]

Т.В. Марушко

[Signature]

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 17:44:32 18.01.2023

Назва файлу з підписом: 22Відгук_Марушко Т.В._Осман Н.С. (2).pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 4.6 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: 22Відгук_Марушко Т.В._Осман Н.С. (2).pdf

Розмір файлу без підпису: 5.3 МБ

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

Підписувач: МАРУШКО ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

П.І.Б.: МАРУШКО ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2097904201

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 17:44:29 18.01.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E50400000016C2E800F4C5D603

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис PDF-файла (PAdES)

Формат підпису: Не визначено

Сертифікат: Кваліфікований