

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Шевченко Наталі Станіславівни 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 офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради ХНМУ на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія»

Актуальність представленої роботи обумовлена темою дослідження, яка присвячена проблемі здоров'я кісткової тканини у дітей. Починаючи з 2000-х років, вивчення закономірностей росту і розвитку опорно-рухового апарату призвело до кардинальних змін у розумінні значущості достатньої якості кісткової тканини для загального рівня здоров'я людини. На сьогодні кістка вважається метаболічно активною тканиною, яка постійно ремоделюється.

Формування кістки відбувається у ранні роки життя, пік її маси досягається до 18 – 20 років. Саме підлітковий вік є дуже важливим для формування скелета, оскільки у 10 – 14 років відзначається інтенсивне накопичення кісткової маси у дітей та її максимальний приріст. Встановлено, що критичним періодом формування піку кісткової маси у дівчаток є вік 10–15 років, а у хлопчиків — 12–15 років. Це також критичний період формування кісткової тканини, коли легко виникають порушення мінерального обміну. Генетичні, гормональні, аліментарні фактори, а також перенесені захворювання призводять до того, що пікова кісткова маса не досягає оптимальних значень. На формування піку кісткової маси можуть впливати особливості статевого розвитку, рівень фізичної активності, характер харчування, наявність соматичної патології та особливості регіону, у якому проживає дитина. Причинами формування порушення формування кісткової тканини у підлітковому віці можуть бути також диспластичні зміни, які характеризуються метаболічними зрушеннями сполучнотканинного метаболізму.

Кісткова тканина – динамічна система, яка на етапах розвитку та дозрівання, при старінні та патології зазнає фізіологічної перебудови, в основі якої лежать процеси руйнування – відновлення. Тонка рівновага ремоделювання кістки забезпечується взаємовідносинами остеобластів та остеокластів, функціональна активність яких регулюється багатьма механізмами і різними локальними факторами, до яких, безперечно, відносять вітамін D.

Вітамін D (кальціферол) – це група біологічно активних сполук, які утворюються зі стеринів під впливом ультрафіолетового опромінення в тканинах тварин та рослин (Zewekh 2008). Кальциферол вважається вітаміном, однак він не має самостійної біологічної активності, а в наслідок двоступеневої метаболізації перетворюється на активну (гормональну) форму. В свою чергу, остання взаємодіє з рецепторами гена вітаміну D (VDR), що локалізуються в клітинах майже усіх тканин які мають ядро, включаючи макрофаги, дендритні клітини, Т- і В-лімфоцити та нейтрофіли.

На сучасному етапі інтенсивно вивчаються плейотропні механізми дії вітаміну D, а саме його здатність за рахунок геномних і позагеномних ефектів регулювати мінеральний гомеостаз, пригнічувати клітинну проліферацію та індукцію кінцевого диференціювання, інгібувати ангиогенез, стимулювати синтез інсуліну, пригнічувати секрецію реніну та підвищувати рівень кателіциду в макрофагах. Наш час характеризується появою все нових і нових знань щодо значущості вітаміну D для організму людини, що стало підставою переведення вітаміну D з класу вітамінів до класу гормонів. Накопичення знань призвело до переосмислення існуючих протоколів діагностики, лікування та профілактики гіповітамінозу D як у практично здорових людей, так і при наявності хронічних захворювань.

Тому, вивчення взаємовпливу статусу вітаміну D, закономірностей формування достатньої маси кісткової тканини, особливостей сполучнотканинного метаболізму на етапах підліткового витягіння, яке відбувається на тлі суттєвих нейро-ендокринних зсувів пубертатного віку, є актуальним і важливим для прогностично сприятливого стану здоров'я дорослої людини. Дані особливості повинні враховуватися педіатрами та шкільними

лікарями при складанні плану оздоровлення дітей різних вікових груп, а не тільки дітей молодшого віку, що обумовлює соціальну значущість представленої роботи.

Метою дослідження, яке провела Осман Наталія Сергіївна, стало вдосконалення діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини на підставі вивчення кісткового гомеостазу, даних денситометрії кісткової тканини та поліморфізму окремих генів рецептору вітаміну D (BSML і FokI гену VDR) у дітей саме в період другого ростового спурту. Мета відповідає основному змісту дисертації, назві роботи і поставленим завданням дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота 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). Робота виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Фролової Т.В. - відомого фахівця в галузі педіатрії і дитячої остеології.

Наукова новизна отриманих результатів обґрунтована, виходячи з актуальності проведеного дослідження, і полягає в подальшому розкритті питань щодо статусу вітаміну D та структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей 9 – 17 років української популяції.

Доведено суттєвий взаємозв'язок рівня вітаміну D та мінералізації кісткової тканини у дітей в пубертатному періоді інтенсивного росту. Вперше доведено, що одним з окремих критеріїв достатнього піку кісткової маси є інтенсивність ростового витягіння, незалежно від статусу вітаміну D та забезпеченості основними нутрієнтами щодо формування кісткової тканини – кальцієм, фосфором, магнієм. Отримано нові дані щодо розповсюдженості поліморфних варіантів BSML і FokI гену VDR та їх зв'язку із порушеннями мінералізації кісткової тканини. Автором розроблено прогностичний алгоритм порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у дітей в період швидкого росту з урахуванням його інтенсивності та забезпеченості вітаміном D.

Практичне значення роботи полягає в тому, що автором обґрунтовано необхідність моніторингу як стану кісткової тканини, так і статусу вітаміну D у дітей віком після 10 років, коли увага до зазначених питань в медичному педіатричному співтоваристві знижується порівняно, наприклад, з дітьми першого року життя і молодшого віку. Розроблений автором прогностичний алгоритм є простим і зручним інструментом для лікарів первинної ланки з метою виявлення порушень формування кісткової тканини, зниження її мінералізації, що може бути підґрунтям профілактичних і лікувальних заходів ще до проведення висококоштовних інструментальних досліджень.

Практична значущість доведена впровадженням результатів роботи в практичну діяльність низки медичних закладів м. Харкова, Харківської області та м. Львова, що підтверджено актами впровадження.

Ступінь обґрунтування та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, не викликають сумнівів. Дисертаційну роботу виконано методологічно правильно. Результати дослідження, їх вірогідність обумовлені вивченням достатньої кількості клінічних, лабораторних і інструментальних показників функціонального стану печінки з використанням сучасних методів дослідження, які можуть бути застосовані в пацієнтів дитячого віку. Проведено комплексне обстеження 205 дітей віком від 9 до 17 років із урахуванням вимог, норм та основних положень з питань етики відповідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень та дотримання прав дитини.

Відокремлено три групи спостереження відповідно до наявності та інтенсивності ростового спурту, використано сучасні інформативні методи дослідження стану кісткової тканини, біохімічні показники вмісту основних макроелементів та сполучнотканинних структур, які характеризують якість кісткової тканини, проведена ретельна статистична обробка даних з вдалим застосуванням критеріїв параметричного і непараметричного, кореляційного аналізу та методики математичного прогнозування з використанням бінарної логістичної регресії. Тому, отримані дані та подані на захист основні положення,

висновки і практичні рекомендації можна вважати науково обґрунтованими і достовірними.

Публікації та обсяг роботи. Матеріали дисертації повністю висвітлені в друкованих працях. Так, за темою дисертації 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.

Оцінка наукової, літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації загалом позитивна. Дисертаційна робота Осман Наталії Сергіївни написана українською мовою, гарним науковим стилем. Об'єм роботи складає 149 сторінок друкованого тексту. Робота містить: анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», розділ «Клінічна характеристика дітей», чотири розділи власних досліджень, аналіз й обговорення результатів, висновки, практичні рекомендації, список літератури та додаток. До списку використаної літератури увійшли 178 джерел, з них 44 кирилицею та 135 латиницею. Робота достатньо проілюстрована, представлено 33 рисунки та 23 таблиці, у яких наведено фактичний матеріал отриманих результатів.

Характеристика розділів, оцінка змісту, оформлення, обсягу дисертації.

В анотації у стислому викладі представлено інформацію щодо теми і змісту дисертації з наведенням найважливіших результатів дослідження, які в достатньому обсязі відтворюють матеріали і положення роботи.

У вступі Осман Н.С. обґрунтовано актуальність обраної теми, зв'язок роботи з науковою темою Харківського національного медичного університету, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, об'єкт, предмет та методи дослідження, сформульовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказано особистий внесок здобувача, є перераховані основні публікації за результатами дослідження та їх апробація на міжнародних та вітчизняних конференціях, надані положення по структурі та обсягу дисертації.

У першому розділі дисертантом проаналізовано доступні дані сучасних літературних джерел, які доводять значимість обраної теми, а також розкривають доцільність і необхідність майбутніх досліджень. Розділ дає повне уявлення про сучасний погляд на роль вітаміну D в організмі дитини, виділяє комплекс невирішених і актуальних питань фізичного розвитку та формування достатньої мінеральної щільності кісткової тканини у дітей, впливу макроелементів, ролі генетичних складових, сучасних методів діагностики стану кісткової системи в дитячому віці.

Слід вказати, що автором наводяться попередні роботи даної педіатричної школи (Фролова Т.В. із співавт.), інших українських вчених, які зробили суттєвий внесок у розв'язання питань здоров'я кісткової тканини та ролі вітаміну D (В.В.Поворознюк, Л.В.Квашніна, Т.В.Марушко, Н.І.Балацька та інші), що з одного боку підкреслює ретельне ознайомлення зі станом проблеми автором, з іншого – підкреслює значущість даного питання, вивчення якого триває десятиріччя і продовжується в наші дні. Переважна більшість наведених джерел (148 посилань – 83,1 %) датовані останніми п'ятьма роками (2017 - 2022), 135 (75,8%) – є англомовними, що підкреслює надзвичайну актуальність проблеми, яка вивчається. Загалом огляд літератури свідчить про глибоке знання здобувачем нагальних питань обраної теми.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведено чітку характеристику груп досліджуваних хворих, подано критерії включення та виключення та дизайн дослідження. Чітко представлено три етапи дослідження, які дозволили автору отримати науково і методично обґрунтовані результати. Надано характеристику етичних норм, яких дотримано в дослідженні, та опис методів і критерії оцінювання, які здобувачка обрала для вирішення завдань і досягнення мети роботи. Достатньо уваги надано статистичним методам обробки даних з поясненням вибору окремих варіантів аналізу.

Третій розділ дисертації містить клінічну характеристику дітей, які приймали участь у дослідженні. Представлено розподіл обстежених дітей за віком, надані анамнестичні дані, оцінка фізичного та статевого розвитку по

групам, характеристика фонового стану дітей, а саме – наявність ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Ретельність виконання аналізу клініко-анамнестичних даних, представлених в даному розділі, ілюструє професіональну підготовку автора як клініциста - педіатра, а також відповідність спеціальності, за якою представлена робота. Розділ добре проілюстровано, приведені заключення логічні, підтверджуються методами статистичного опрацювання.

Додатковим набутком даного розділу дослідження стала характеристика перебігу вагітності, спадкової обтяженості, періоду раннього дитинства, а також дані про розповсюдженість гострих інфекційних захворювань у дітей – сучасних мешканців північно-східного регіону України. Наприкінці розділу надано список праць, в яких дані матеріали були надруковані.

У розділі 4 «Забезпеченість вітаміном D дітей шкільного віку і залежність статусу вітаміну D від поліморфізмів гену VDR» здобувачка надає дані щодо статусу вітаміну D відповідно групам досліджуваних дітей. Автором встановлено, що усі діти на етапі ростового витягіння мають знижені показники вмісту вітаміну D в сироватці крові, незалежно від віку, статі та вікового періоду. Єдиним фактором, який безперечно, був пов'язаний із статусом вітаміну D, є інтенсивність ростового спурту. Слід зазначити, що, за отриманими Осман Н.С. результатами, інтенсивність росту не є негативним фактором гіповітамінозу D, а, навпаки, рівень вітаміну D є передумовою інтенсивності фізичного розвитку дитини. Разом з цим, саме у дітей із найбільш інтенсивним ростом частіше зустрічаються дефіцитні стани вмісту вітаміну D.

Беззаперечно новітнім дослідженням стало вивчення окремих варіантів (BSML і FokI) поліморфізму гену рецептору вітаміну D. Наталя Сергіївна показала, що більшість дітей мають патологічні алелі у гетерозиготному або гомозиготному стані. Одним з інтересних фактів роботи є встановлення найвищої частоти гомозиготних патологічних варіантів поліморфізмів саме в групі дітей без ростового спурту, переважно у хлопців ($p < 0,05$). Відсутність чітких взаємозв'язків вмісту вітаміну D та поліморфізмом гену рецептора доводить, що біологічна роль вітаміну D дуже важлива і реалізується багатьма механізмами. В

той же час, відсутність достатнього ростового витяжіння на тлі нижчих показників вітаміну D і наявності патологічної гомозиготності поліморфізмів гену вітаміну D можуть бути значущими для реалізації ендокринних зсувів в підлітковому віці і одним з факторів порушень фізичного розвитку дітей. Отримані результати підкреслюють наукову значущість проведеного дослідження в цілому для педіатричної науки.

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» автор надає характеристику стану кісткової тканини у дітей шкільного віку в періоді ростового спурту Харківського регіону. Дані щодо розповсюдженості остеопенічних станів залишаються високими, майже половина дітей віком понад 10 років мають знижені показники мінералізації кісткової тканини. При цьому Н.С.Осман підтвердила дані, що період «другого ростового спурту» супроводжується остеопенією, при цьому має значення темпи і інтенсивність збільшення зросту дітей.

Проведення рентгенівської денситометрії дозволило автору показати, що ультразвукова денситометрія дітей є достатньо інформативним методом дослідження, незважаючи на переважно скринінговий характер цього методу. Це також можна відокремити в якості окремого здобутку роботи, дуже важливого для первинної ланки, оскільки ультразвукова денситометрія значно доступніша і дешевша ніж рентгенівська DEXA.

Дисертантом в цьому розділі підтверджено взаємозв'язок статусу вітаміну D і мінеральної щільності кісткової тканини, досліджено показники денситометрії відповідно варіантам поліморфізму гена рецептора вітаміна D. Встановлено, що класичні зв'язки вітаміну D зберігаються в групі дітей без значного додавання зросту і не спостерігаються на тлі витяжіння. Отримані результати є підґрунтям додаткових заходів профілактики розвитку остеопенії та гіповітамінозу D не лише відповідно віку дітей, а відповідно інтенсивності фізичного розвитку.

Розділ 6 дисертації присвячений вивченню взаємозв'язків стану кісткової тканини та маркерів кісткового метаболізму з поліморфізмами гену VDR у дітей

на тлі другого ростового спурта. Автором підтверджено значення забезпеченості основними макроелементами щодо стану кісткової тканини – кальцію, особливо в періоді ростового витяжіння. Надана характеристика показників обміну глікозаміногліканів у сироватці крові в залежності від мінеральної щільності кісткової тканини, показаний їх дисбаланс на тлі ростового спурту.

У розділі 7 автором проведено математичне прогнозування ризику зниження МЩКТ у дітей в період ростового спурту з урахуванням статусу вітаміну D та інтенсивності ростового спурту. В цьому розділі автор приводить математичні моделі і надає зручні для використання таблиці щодо прогнозу розвитку низької мінеральної щільності кісткової тканини відповідно результатів дослідження вмісту вітаміну D в сироватці крові та величини ростового стрибка у дитини.

У останньому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» наведено критичний аналіз отриманих результатів. Автор співвідносить результати власних досліджень з роботами як вітчизняних, так і іноземних авторів. Проведений аналітичний огляд отриманих результатів дозволив Осман Н.С. відокремити основні наукові результати проведеного дослідження.

Загалом, основні положення, висновки (6) і практичні рекомендації (4) є науково обґрунтованими, відповідають меті і завданням дослідження і логічно випливають з результатів проведеної роботи. Практичні рекомендації чіткі та можуть бути використані лікарем-педіатром та сімейним лікарем у практичній діяльності.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації). При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності. Так, за результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням Осман Н.С., а всі інші цитовані наукові дані підтримані посиланнями на їх авторів і джерела інформації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати даної дисертаційної роботи впроваджено в практичну охорону здоров'я - роботу дитячих лікувальних закладів різного рівня акредитації регіонів України. Вони заслуговують і на подальше впровадження в практичну діяльність та навчальний процес підготовки лікарів- педіатрів.

Зауваження до змісту і оформлення дисертаційної роботи. Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає.

Непринципові зауваження та побажання: в окремих представлених таблицях відсутні дані про вірогідність відмінностей показників, ці дані наведені по тексту дисертації, що дещо ускладнює сприйняття закономірностей. Текст має невелику кількість друкарських помилок.

Наведені зауваження не знижують теоретичної цінності проведених досліджень і практичного значення дисертації. Загалом дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки, викладена змістовно, конкретно і критично, має вагоме теоретичне і практичне значення.

У плані дискусії хотілося б торкнутися наступних запитань:

1. Ви розподілили основні групи відповідно показникам фізичного розвитку дітей. Який середній вік був в цих групах, в тому числі відповідно статі дітей?
2. В клінічній характеристиці обстежених дітей ви надаєте дані про високу розповсюдженість ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Як відрізнявся статус вітаміну D та який варіант поліморфізмів гену рецептора вітаміну D у дітей в залежності від наявності сполучно-тканинної дисплазії?
3. На підставі яких досліджень або рекомендацій Ви обрали саме такий режим призначення профілактичних доз дітям вітаміну D? Від яких чинників залежить доза і тривалість додаткового призначення вітаміну D дітям підліткового віку?

-Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертація Осман Наталії Сергіївни «Оптимізація діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в період ростового спурту» є завершеною науковою працею, яка виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне і практичне значення. У ній наведено нове вирішення актуального завдання педіатрії щодо оптимізації діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у дітей в період ростового спурту. Робота має істотне значення для галузі знань 22 «Охорона здоров'я» і спеціальності 228 «Педіатрія». Основні наукові результати роботи висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації.

За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням 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 Н.С. 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:

професор, в.о. завідувача кафедри педіатрії
медичного факультету Харківського національного
університету імені В.Н.Каразіна МОН України
д.мед.н., старший науковий співробітник

Н.С. Шевченко



ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 15:19:30 18.01.2023

Назва файлу з підписом: Відгук_Шевченко Н.С._Осман Н.С..pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 7.2 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук_Шевченко Н.С._Осман Н.С..pdf
Розмір файлу без підпису: 8.2 МБ

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

Підписувач: ШЕВЧЕНКО НАТАЛЯ СТАНІСЛАВІВНА

П.І.Б.: ШЕВЧЕНКО НАТАЛЯ СТАНІСЛАВІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2539701289

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 15:19:30 18.01.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E5040000006EBBE8008AA7D603

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований