

ВІДГУК ОФІЦІЙНОЇ ОПОНЕНТКИ

доктора медичних наук, професорки, завідувачки кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Хухліної Оксани Святославівни про дисертаційну роботу Літвинової

Анастасії Михайлівни на тему: **«Клініко - патогенетична роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння»**, поданої до офіційного захисту до разової спеціалізованої вченої ради при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми дисертації

Остеоартрит (ОА) та остеопороз (ОП) є поширеними захворюваннями опорно-рухового апарату, що вражають мільйони людей в усьому світі. Це одна з найчастіших причин інвалідності у людей похилого віку, особливо у жінок у постменопаузі. Проте, причини виникнення даних захворювань в осіб молодого віку досить погано вивчені.

Згідно з даними ВООЗ, збільшення кількості осіб із надмірною масою тіла та ожирінням (ОЖ) є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в усіх країнах. Останніми роками суттєво переглянута роль жирової тканини в патогенезі запальних та дисметаболических захворювань різних органів та систем. Одним з важливих властивостей клітин жирової тканини є синтез адипоцитокінів, які беруть участь в регуляції та індукції системного низькоінтенсивного запалення, що сприяє розвитку і прогресуванню захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, ураження суглобів. Особливу увагу наковці надають поєднанню клінічного перебігу ожиріння з остеоартритом (ОА). Наявність ожиріння сприяє розвитку і прогресуванню так званого метаболічного варіанту ОА та інших порушень

обміну речовин, і в більшості випадків є відображенням системного метаболічного процесу, що в даному випадку реалізуються через прозапальні медіатори у тканинах суглобів.

В останній час ОА значно помолодшав, тобто розвивається і активно прогресує в осіб, віком молодше 45 років. Ураховуючи високе розповсюдження остеоартриту та ожиріння серед осіб молодого віку, особливого значення набуває вивчення та розробка нових ефективних діагностичних методів, а саме новітніх біологічних маркерів, та удосконалення профілактичних стратегій при веденні таких пацієнтів.

Дисертаційна робота Літвинової Анастасії Михайлівни «Клініко - патогенетична роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння» саме присвячена проблемі удосконалення ранньої діагностики остеоартриту в поєднанні з ожирінням у хворих молодого віку. Отже, з урахуванням наведеного вище, тема дисертаційної роботи є актуальною, перспективною і викликає не лише науковий, але й практичний інтерес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями та шляхи їх медикаментозної корекції», номер державної реєстрації 0116U004987.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Результати наукового пошуку авторки дозволили доповнити уявлення щодо прогнозування порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини в осіб молодого віку, хворих на остеоартрит, який перебігає в поєднанні з ожирінням. Дослідження у пацієнтів з ОА клініко-патогенетичної ролі остеопротегерину та матриксної металопротеїнази – 9 надає можливості

діагностувати захворювання на ранньому етапі та попереджувати розвиток ускладнень.

Вперше оцінено вміст у крові остеопротегерину та матриксної металопротеїнази-9 у плазмі крові у осіб, віком до 45 років, із порушеннями у скелетно-м'язовій системі залежно від рентгенологічної стадії остеоартриту, показників WOMAC та змін індексу маси тіла. Доведена доцільність визначення рівнів вищезазначених біомаркерів.

Проведено аналіз та виявлені прямі кореляційні зв'язки між вмістом у крові інтерлейкіну-18, остеопротегерином та матриксною металопротеїназою-9.

На підставі отриманих результатів дисертанткою запропонована та апробована на практиці математична модель прогресування остеопенічного синдрому у хворих молодого віку з остеоартритом та ожирінням, та аналіз отриманих відношень шансів довів, що вона володіє прогностичними властивостями.

Практичне значення результатів дослідження

У дисертаційній роботі Літвинова А.М. обґрунтувала клінічну необхідність визначення вмісту в крові остеопротегерину з одночасним дослідженням вмісту в крові інтерлейкіну-18 та активності матриксної металопротеїнази – 9 для пацієнтів з остеоартритом та ожирінням, що значно розширює традиційні знання щодо патогенетичних ланок формування та перебігу остеоартриту.

Також дисертанткою доведений зв'язок вивчених біомаркерів (ІЛ-18, остеопротегерину та матриксної металопротеїнази-9) зі зміною індексу маси тіла, індексом WOMAC, показниками візуальної аналогової шкали, порушення ліпідного метаболізму. Також аргументовано значення біомаркерів як методів діагностики для прогнозування остеопенічних станів у пацієнтів з остеоартритом та ожирінням.

Здобувачкою запропонована модель прогнозування остеопенічного стану у молодих осіб хворих на остеоартрит в поєднанні з ожирінням за

допомогою таких прогностичних критеріїв, як показник ІМТ та вміст у крові остеопротегерину та матриксної металопротеїнази-9.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику: Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» ХНМУ; Державну установу «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева Національної Академії Медичних Наук України»; Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради "Обласна клінічна лікарня".

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Отримані результати в дисертаційній роботі Літвинової А.М. дозволяють удосконалити алгоритми виявлення когорти осіб для розробки та проведення профілактичних заходів, індивідуалізації діагностики та прогнозування перебігу остеоартриту у пацієнтів з супутнім ожирінням, оптимізувати лікувальну тактику у кожному конкретному випадку, знизити ризик розвитку ускладнень, покращити якість життя у пацієнтів з даними патологіями.

Отримані результати, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі та результатах дослідження, які спрямовані на покращення діагностики остеоартризуза коморбідності з ожирінням у осіб до 45 років.

Використання розробленої математичної моделі прогнозування ризику розвитку та прогресування остеопенічного синдрому в пацієнтів молодого віку на підставі встановлення рівнів остеопротегерину та матриксної металопротеїнази-9, як вагомих прогностичних маркерів зниження мінеральної щільності кісток, у практичній сфері охорони здоров'я сприятиме поліпшенню діагностики та індивідуалізації оцінки тяжкості перебігу даного стану у пацієнтів молодого віку з остеоартритом та ожирінням.

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 2010, Statistica 8. Для побудови математичної моделі прогнозування виникнення остеопорозу на підставі показників OPG, ММП-9 та ІМТ був використаний метод дискримінантного функціонального аналізу.

Проведення такого дослідження та його результати мають особливе значення для професійної діяльності лікарів-терапевтів, сімейних лікарів, лікарів-ревматологів, які переважно фокусуються на перебігу даних патологій.

Дотримання принципів академічної доброчесності

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій здобувачки не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності. Дисертаційна робота була перевірена автоматизованим сервісом пошуку плагіату Unichesk. За результатами перевірки унікальність роботи визначена на достатньому рівні, визнана оригінальною, яка не містить елементів академічного плагіату.

Оцінка змісту дисертації, аналіз за розділами

Дисертація написана українською мовою за класичною структурою, включає анотацію, зміст, перелік умовних скорочень та термінів, основну частину, список використаних літературних джерел, додатки. Основна частина складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій.

В анотації (українською та англійською мовами) авторка стисло відображає основні наукові результати дисертаційного дослідження, вдало

підкреслюючи цінність наукового дослідження, елементи наукової новизни і практичної значущості.

У вступі до дисертації висвітлено актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, сформульовано мету і завдання, зазначено наукову новизну, практичне значення, особистий внесок здобувачки, відомості про апробацію результатів дослідження, кількість публікацій і структуру дисертації.

Розділ 1. Представлений огляд літератури складається з чотирьох підрозділів, відображає сучасні уявлення щодо етіопатогенезу остеоартриту, через призму вивчення ролі остеопротегерину, матриксної металопротеїнази-9 та інтерлейкіну-18. Також детально вивчена проблема взаємозв'язку остеоартриту та ожиріння, а також - остеоартриту та остеопорозу.

Розділ 2. Результати дисертаційного дослідження ґрунтуються на достатній кількості обстежених – 125 пацієнтів з ОА із ожирінням та без нього, які проходили лікування у Навчально-науковому медичному комплексі «Університетська клініка» ХНМУ. Для вирішення поставлених завдань було використано сучасні методи дослідження: клінічні, лабораторні, біохімічні, імуноферментні, антропометричні, інструментальні, соціологічні (анкетування) та статистичні. Для оцінки ефективності запропонованих програм лікування пацієнтів було розділено на три підгрупи: до першої основної групи увійшло 75 пацієнтів з верифікованим діагнозом остеоартрит, який перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожирінні; до другої групи - 50 пацієнтів – з ізольованим ОА. Контрольну групу склало 37 практично здорових осіб. Всі представлені групи були тотожними за віком та статтю. Результати проведених досліджень були оброблені відповідними сучасними статистичними методами, що підтверджує достовірність представлених авторкою даних та обґрунтованість сформульованих наукових положень, висновків та рекомендацій.

Розділ 3 має сім підрозділів, які вміщують результати власних досліджень щодо особливостей перебігу остеоартриту на тлі ожиріння.

У підрозділі 3.1 детально описані результати опитування пацієнтів клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні дані. Підрозділи 3.2., 3.3, 3.4 містять інформацію щодо вмісту біомаркерів ІЛ-18, остеопротегерину та ММР-9 при остеоартриті в осіб молодого віку з ожирінням. Автором встановлено зростання вмісту в крові ІЛ-18, остеопротегерину та активності ММР-9 як маркерів деградації суглобового хряща, запалення та резорбції кісткової тканини при ОА у осіб молодого віку, що страждають на ожиріння.

Підрозділ 3.5 присвячений опису результатів дослідження стану мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів молодого віку з остеоартритом та ожирінням. У підрозділі 3.6 описані результати аналізу виявлених кореляційних зв'язків, встановлених між вмістом у крові ІЛ-18, остеопротегерину та активністю ММР-9 із мінеральною щільністю кісткової тканини, показниками індекса WOMAC, функціональної активності суглобів, ІМТ при ОА у осіб молодого віку, що страждають на ожиріння.

У підрозділі 3.7 запропонована математична модель прогнозування прогресування остеопенічного синдрому, який обтяжує перебіг ОА у хворих на ожиріння.

Після викладення підрозділів власних досліджень здобувачка змістовно узагальнює та підводить підсумки наведених у роботі результатів, обґрунтовуючи найважливіші факти і положення, висловлює пропозиції щодо подальшого вивчення проблеми.

Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Основні положення роботи представлені автором у рукописі на належному рівні.

Повнота викладення матеріалів дисертаційного дослідження в опублікованих роботах

Науковий рівень дисертаційної роботи Літвинової А.М. повністю відповідає вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Кожен з розділів власних досліджень здобувачки підкріплений публікаціями у фахових виданнях високого рівня, що підкреслює відповідність дисертаційної роботи критеріям ступеня доктора філософії. Здобувачкою опубліковано 13 наукових праць, серед яких 5 статей у фахових виданнях та 2 – у закордонних, 6 тез у матеріалах наукових конференцій.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Зміст, структура та оформлення дисертаційної роботи відповідають вимогам МОН України. У літературному огляді приділяється надлишкова увага загальноприйнятій характеристиці остеоартриту. У тексті зустрічаються граматичні помилки, невдало сформульовані фрази. Однак, зазначені зауваження не є принциповими та не зменшують наукової цінності дисертації.

Під час вивчення дисертаційної роботи виникли **наступні дискусійні питання**, на які я прошу дати відповідь:

1. Чим, на Вашу думку, зумовлена значна розповсюдженість остеопенічного стану у осіб, віком до 45 років? Який патологічний стан переважав у хворих на остеоартрит – остеосклероз чи остеопенія?

2. Чи відзначалися у Вашому дослідженні коливання вмісту в крові остеопротегерину залежно від віку, оскільки відомо з літератури, що рівень остеопротегерину має тенденцію до підвищення в плазмі крові з віком?

3. Чи були у когорті пацієнтів з остеоартритом та ожирінням, яких ви обстежили, особи із синдромом інсулінорезистентності або цукровим діабетом?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Літвинової А.М. на тему «Клініко - патогенетична роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за

спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби», є завершеною, самостійною, кваліфікаційною науково-дослідною роботою, яка містить вирішення актуального наукового завдання внутрішньої медицини щодо оптимізації ранньої діагностики та прогнозування перебігу остеоартриту на тлі ожиріння за допомогою визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення вмісту в крові остеопротегерину, матриксної металопротеїнази-9 та інтерлейкіну-18. Робота містить нові, науково обґрунтовані положення, які не були представлені до захисту раніше.

Вище зазначене дозволяє дійти висновку, що дисертаційна робота Літвинової Анастасії Михайлівни на тему «Клініко - патогенетична роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії (PhD), 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 Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби», а здобувачка заслуговує присудження ступеня доктора філософії (PhD).

Офіційна опонентка,

завідувачка кафедри внутрішньої медицини,

клінічної фармакології та професійних хвороб

Буковинського державного медичного університету,

д. мед. н., професорка



Оксана ХУХЛІНА

Буковинський державний медичний університет
Підпис *Хухліна О.Р.*
Засвідчую: Учений секретар
Підпис *Антонів*

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:53:58 29.05.2023

Назва файлу з підписом: 29 May, 12-03.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 2.1 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: 29 May, 12-03.pdf
Розмір файлу без підпису: 2.6 МБ

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

Підписувач: ХУХЛІНА ОКСАНА СВЯТОСЛАВІВНА
П.І.Б.: ХУХЛІНА ОКСАНА СВЯТОСЛАВІВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 2479111728
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:53:54
29.05.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E5040000004624C5008EBCFD03
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований