

РЕЦЕНЗІЯ

професорки кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професорки Риндіної Наталії Геннадіївни на 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»,
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми

Дисертаційна робота Літвинової Анастасії Михайлівни «Клініко-патогенетична роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння» присвячена актуальній проблемі внутрішньої медицини, а саме, поліпшенню ранньої діагностики та якості прогнозування розвитку остеоартриту у осіб молодого віку в поєднанні з ожирінням.

Остеоартрит (ОА) є однією з найбільш серйозних медичних проблем, що зумовлено його значною поширеністю, високим ризиком розвитку обмежень функції опорно-рухового апарату, які призводять до порушення працездатності і зниження якості життя пацієнтів.

На частку ОА припадає близько 40-50% всіх захворювань опорно-рухового апарату. За даними популяційних досліджень, поширеність ОА коливається від 4,2 до 22,6%, причому в останні роки відстежується тенденція до збільшення цих показників серед осіб молодшої вікової категорії. Доведено, що ОА стає найчастішою причиною хронічного болю, що суттєво впливає на психосоціальний статус пацієнта та їхніх родин. Пацієнти з ОА втрачають рухливість, незалежність, мають вищі показники госпіталізації, збільшуються фінансові витрати пацієнта і суспільства на охорону здоров'я.

На сьогодні існують численні епідеміологічні, клінічні і експериментальні дані, які свідчать про несприятливі наслідки ускладнень, обумовлених надмірною масою тіла. За даними ВООЗ поширеність ожиріння в кінці ХХ ст. набула характеру глобальної епідемії. У 2020 році в усьому світі зареєстровано близько 2 млрд. дорослих та 340 млн. дітей, які мають підвищену масу тіла та/або ожиріння, і кількість таких людей постійно збільшується.

Доведено, що доволі часто ожиріння є предиктором формування патології опорно-рухового апарату, цукрового діабету та захворювань серцево-судинної системи.

Велике значення у розвитку та прогресуванні ОА та ожиріння надається морфогенетичним білкам сироватки крові (остеопротегерину, склеростину), прозапальним цитокінам, зокрема інтерлейкіну-18, підвищенню експресії матриксних металопротеїназ (ММР), що призводить до руйнування компонентів неколагенового матриксу суглобів.

Достатня кількість наукових даних дозволяє розглядати ці біомаркери як терапевтичні мішені в лікуванні ОА в поєднанні з ожирінням. Можна припустити, що визначення вмісту та ролі остеопротегерину, ІЛ-18 та ММР-9 в подальшому дозволить дослідити нові патогенетичні ланки захворювання, удосконалити ранню діагностику патології та розробити фармакологічні підходи до лікування остеоартриту.

Таким чином, проблема ранньої діагностики ОА та попередження формування ускладнень у хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння є актуальною та потребує детального дослідження. З огляду на викладене вище, дисертаційна робота Літвинової А. М., є сучасною, актуальною і має наукове і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота Літвинової А. М. виконана в межах наукового напрямку кафедральних досліджень кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету

«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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність та новизна

Дистанційну роботу виконано на високому методичному та методологічному рівні. Результати, що наведені у дисертації, одержано при проведенні дослідження 125 хворих, що є достатнім за кількістю для вирішення поставлених задач. Чітко сформульовані та обґрунтовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн.

Обрані дисертанткою методи обстеження є сучасними, цілком адекватними поставленій меті та завданням роботи, відповідають рівню розвитку медичної науки сьогодення, що дають авторові змогу зробити чіткі, науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Всі наукові положення, висновки і рекомендації, запропоновані автором, є науково обґрунтованими, оскільки їх підґрунтям є адекватні сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини; обсяг останніх є достатнім для досягнення обраної автором мети та виконання запланованих завдань дослідження. Таким чином, окреслені наукові завдання, методи та шляхи їх вирішення з формулюванням висновків за отриманням результатами дослідження, що рецензуються, базуються на достатньому фактичному матеріалі з достатнім ступенем доказовості. Робота виконана із дотриманням вимог, норм і основних положень біоетики, оскільки проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам європейських та вітчизняних документів.

Наукова новизна отриманих результатів.

На основі проведених досліджень проаналізовано рівень

плазматичного інтерлейкіну-18 у хворих молодого віку з остеоартритом залежно від антропометричних параметрів, рентгенологічної стадії ураження суглобів і стадії ожиріння.

Уперше наведені рівні остеопротегерину в плазмі крові хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння. Визначена залежність даного показника від ІМТ, особливостей клінічної симптоматики з урахуванням індексу WOMAC. Наведені дані можна використовувати в якості маркеру прогнозу розвитку деградації суглобів та індикатора кісткового метаболізму.

Вперше доведено збільшення вмісту та проаналізована роль матричної металопротеїнази – 9 у осіб молодого віку з ОА та ожирінням; встановлена залежність даного показника від ІМТ, локалізації патологічного процесу, рентгенологічної стадії захворювання та формуванні ускладнень.

Визначена залежність досліджуваних біомаркерів за гендерним розподілом.

Рекомендації, представлені в дисертаційній роботі Літвинової А. М., включають проведення скринінгу структурного стану кісткової тканин у хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння. Авторкою вперше вивчено мінеральну щільність кісткової тканин з урахуванням рівнів остеопротегерину, ММП-9 та ІЛ-18 з метою профілактики остеопенічних станів.

На підставі отриманих результатів авторкою роботи запропонована математична модель прогнозування остеопенічного синдрому в пацієнтів молодого віку з ОА та ожирінням.

Практичне значення отриманих результатів

Дисертаційна робота Літвинової А. М. має практичне значення, адже авторкою запропонована методика обстеження пацієнтів з ОА і ожирінням на ранніх етапах формування патологічного процесу: доведена необхідність

визначення рівнів остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази – 9 у пацієнтів молодого віку.

Результати роботи впроваджено в клінічну практику: Навчально-наукового медичного комплексу «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".

Матеріали дисертаційної роботи Літвинової А. М, використовуються у навчальному процесі при викладанні дисциплін на кафедрі загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Харківського національного медичного університету; основні положення включено до навчальних програм підготовки лікарів-інтернів і курсантів кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри ревматології та клінічної фармакології науково-навчального інституту післядипломної освіти ХНМУ.

Дисертаційна робота Літвинової А.М. є завершеним науковим дослідженням. Автором самостійно проаналізовано літературні дані, визначено мету та завдання дисертаційного дослідження; виконано статистичну обробку отриманих даних, аналіз отриманих результатів, структуровано та написано розділи.

Автором сформульовані основні наукові положення, що внесені до захисту, зроблено обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Повнота оприлюднення наукових положень дисертації.

Матеріали дисертації Літвинової А. М. були представлені на багатьох науково-практичних конференціях за фахом. За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей у виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті - у іноземних виданнях, також опубліковано 6 тез. Наведені публікації розкривають зміст проведеного дослідження, сформульовані висновки є чіткими і конкретними.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках друкованого тексту й складається з анотації, вступу, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 253 джерела, з яких: 23- кирилицею та 230 – латиницею; роботу ілюстровано 44 таблицями та 11 рисунками.

Оформлення дисертації відповідає встановленим вимогам. Структура викладу результатів наукового дослідження класична. У вступі автор переконливо обґрунтувала напрямок досліджень, чітко визначила мету і завдання, наукову новизну і практичну значущість роботи, представила результати впровадження отриманих даних.

В огляді літератури автором розкрито в повному обсязі уявлення про обрану наукову тему. Огляд літератури містить сучасні погляди вітчизняних та зарубіжних авторів на особливості перебігу, клініко-патогенетичні та діагностичні характеристики ОА та ожиріння у осіб молодого віку. Автор вдало аналізує основні етіологічні чинники та виділяє відомі нині патофізіологічні механізми формування ОА у осіб молодого віку. Розділ викладено послідовно, структурно та логічно; необхідність проведення наукового дослідження є повністю обґрунтованою. Літературні посилання, наведені в розділі, є сучасними та розкривають доцільність та необхідність майбутніх досліджень.

У другому розділі дисертації «Матеріали і методи дослідження» авторкою наведено матеріали щодо принципів формування груп спостереження, критеріїв включення та виключення, обраних діагностичних анкет-опитувальників, методик клініко-анамнестичного, біохімічного, імуноферментного, інструментального дослідження, статистичного аналізу.

У третьому розділі представлені результати власних досліджень. Автор аналізує дані анамнезу, клінічні особливості, лабораторно-

інструментальні дані. Також в підрозділах розділу 3 детально викладені дані щодо вмісту та ролі інтерлейкіну-18, остеопротегерину, матриксної металопротеїнази – 9 у хворих на ОА, як в разі самостійної нозології, так і при поєднанні з ожирінням. Указані біологічні маркери досліджені з урахуванням ІМТ, локалізації патології, рентгенологічної стадії захворювання та можливих ускладнень. За допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії визначені та наведені дані стосовно стану мінеральної щільності кісткової тканини, що дозволило встановити початкові та прогресуючі зміни остеопоротичного характеру. Детально проведено аналіз кореляційних зв'язків між показниками вивчених біологічних маркерів та запропонована математична модель прогнозування прогресування остеопенічного синдрому в пацієнтів молодого віку з остеоартритом та ожирінням.

В розділі «Обговорення результатів дослідження» дисертантка проводить аргументовану оцінку та інтерпретацію отриманих результатів дисертаційної роботи. Здобувачем у повному обсязі досягнута мета дослідження та виконані поставлені завдання.

Висновки є обґрунтованими, відповідають завданням та змісту дисертаційної праці.

Практичні рекомендації чіткі, сформульовані з урахуванням отриманих автором даних та можуть бути використані для ранньої діагностики та прогнозування АО у пацієнтів з ожирінням в молодому віці.

Результати наукового дослідження та основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, повністю відповідають наведеним у роботі. Список літературних джерел оформлений відповідно до бібліографічних вимог.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, опанування здобувачем методологією наукової діяльності

Здобувачкою було визначено тему, сформульовано мету, завдання та напрями реалізації дисертаційного дослідження, розроблено дизайн та

методології його виконання. Літвіноюю А.М. проведені огляд сучасної наукової літератури, патентно-інформаційний пошук щодо актуального стану проблеми, проаналізовано клінічне значення і патогенетичну роль остеопротегерину, інтерлейкіну-18 та матриксної металопротеїнази-9 у метаболізмі кісткової тканини хворих на остеоартрит та ожиріння. У ході проведення дослідження здобувачка досягає поставленої мети за допомогою розв'язання завдань дослідження, описує та аналізує отримані результати, що дозволило їй зробити чіткі і логічні висновки. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням дослідження, висновки і практичні результати є логічним завершенням аналізу результатів дисертаційної роботи. Робота написана на високому науковому рівні.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

Дисертаційне дослідження Літвіноюю А.М. проведене згідно з правилами академічної доброчесності. Запозичення, виявлені під час роботи, за своєю кількістю є незначними й не перевищують загальноприйнятого стандарту, вони є належно оформленими і не є академічним плагіатом. Робота визнана незалежною і може бути рекомендована до захисту.

Зауваження та недоліки дисертаційної роботи.

Принципових зауважень до роботи немає. При позитивній оцінці роботи визначені деякі недоліки, що не впливають на високу оцінку дослідження, а саме: нечисленні невдалі вислови, стилістичні огріхи.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні питання:

1. У Вашій роботі було зазначено, що серед діагностичних знахідок у хворих на ОА та ожиріння Ви визначали супутні захворювання. Чи впливали супутні захворювання на результати дослідження?

2. Згідно Ваших досліджень, які хворі з остеоартритом та ожирінням мають найбільшу вірогідність розвитку остеопенічного стану?

3. Чому у своєму дослідженні серед усіх представників

матриксних металопротеїназ Ви обрали саме желатиназу В (ММР-9)?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

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», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби» за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на науко-практичних конференціях, повністю 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 «Вимогами до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України від 12.01.2017р. №40, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». Дисертантка Літвинова Анастасія Михайлівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент,
професорка кафедри внутрішньої медицини №2,
клінічної імунології та алергології
імені академіка Л.Т. Малої
Харківського національного
медичного університету МОЗ України,
д.мед.н., професорка



Н. Г. Риндіна

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 09:41:25 31.05.2023

Назва файлу з підписом: Рецензія_Риндіна Н. Г..pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 1.4 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Рецензія_Риндіна Н. Г..pdf
Розмір файлу без підпису: 1.4 МБ

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

Підписувач: РИНДІНА НАТАЛІЯ ГЕННАДІЇВНА
П.І.Б.: РИНДІНА НАТАЛІЯ ГЕННАДІЇВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 2962416348
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 09:41:25 31.05.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E50400000012AD07013D8B2A04
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