

РЕЦЕНЗІЯ

в.о. завідувача кафедри внутрішніх та професійних хвороб

Харківського національного медичного університета,

д. мед. н., професора Шелеста Бориса Олексійовича

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», яка подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми.

Прийнято вважати, що остеоартрит (ОА) – гетерогенна група захворювань, спричинених (у різних співвідношеннях) механічними навантаженнями, запаленням, гормональними змінами, генетичною схильністю та тісно пов'язана з віком хворого. Його перебіг призводить до дегенерації суглобового хряща, що обумовлює клінічну симптоматику хвороби.

В останні роки привертає до себе увагу зміна клінічної концепції остеоартриту. Тривалий час дана нозологія розглядалась як «вікова патологія», тобто результат тривалого процесу. Однак в останній період з'являється все більше даних про випадки ОА серед людей молодого віку, які не мають «анамнезу вагових навантажень». Таким чином, припускається роль метаболічних порушень.

Доволі часто виникнення ОА діагностується у осіб з надмірною масою тіла та ожирінням. У такому разі збільшення кількості хворих розглядають не тільки з позиції механічного навантаження на суглоби, але й активного синтезу гормоноподібних речовин жировою тканиною, що надають метаболічний ефект на всі процеси в організмі.

Наступним важливим фактором несприятливого поєднання ОА та ожиріння є зміна структури кісткової тканини – формування остеопоротичних станів, як результат порушення процесів рівноваги у синтезі та катаболізмі кісткової матриці.

На сучасному етапі інтерес до вивчення клініко-патогенетичних особливостей остеоартриту в поєднанні з ожирінням зростає. Приймаючи до уваги велике розповсюдження нозологій, виникнення ОА у осіб різних вікових груп, часте поєднання ОА з остеопоротичними станами та ранній розвиток інвалідності, то вивчення особливостей супутнього перебігу ОА та ожиріння є актуальною проблемою, що в подальшому допоможе розробити комплексний лікувальний підхід та профілактичні заходи у пацієнтів з даними патологіями.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Дисертаційна робота побудована за класичним принципом, викладена на 160 сторінках друкованого тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, загальної клінічної характеристики хворих, результатів власних досліджень викладених в 7 підрозділах, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та двох додатків. Текст роботи доповнений 44 таблицями та 11 рисунками. У переліку літератури міститься 253 джерела, з яких: 42- кирилицею та 211 – латиницею.

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

Літературний огляд, який складається із 4 підрозділів, сприймається як єдиний узагальнюючий результат. Дисертантка проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити актуальне розуміння взаємозалежності та взаємовпливу ОА та ожиріння, висвітлити основні сучасні тенденції діагностики ОА та можливості їх використання для

прогнозування перебігу АО у хворих молодого віку із супутнім ожирінням. Авторка роботи оговорює доцільність пошуку нових лабораторних маркерів та потенційну роль інтерлейкіну-18, остеопротегерину, матриксної металопротеїнази – 9 як раних біомаркерів прогнозу розвитку деградації суглобового хряща та маркерів кісткового метаболізму.

У розділі 2 «Матеріали та методи» надано дизайн дослідження, приведена детальна характеристика обстежених клінічних груп; за допомогою трьох окремих підрозділів висвітлено загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методики, використані у роботі.

Власні спостереження дисертантки логічно розподілені на сім частин (підрозділи 3.1-3.7). У підрозділі 3.1 приведені узагальнені результати перебігу захворювання, надано аналіз показників додаткових діагностичних методів – візуальної аналогової шкали (ВАШ) та індексу WOMAC. З метою вивчення стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), авторкою було використано метод денситометричного дослідження за допомогою подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії – DEXA, що дозволило діагностувати остеопенічні стани.

Підрозділ 3.2 присвячений визначенню вмісту та ролі інтерлейкіну-18 у пацієнтів молодого віку з ОА та зміненим індексом маси тіла (ІМТ).

У підрозділі 3.3 наведені результати специфічного лабораторного дослідження – визначення плазматичного рівня остеопротегерину. Проведено оцінку вмісту остеопротегерину з урахуванням стану МЩКТ, що підвищує достовірність та значущість отриманих результатів.

У підрозділі 3.4 були надані дані дослідження вмісту ММП-9 у хворих зі зміненими показниками ІМТ та в залежності від стадії перебігу остеоартриту.

У підрозділі 3.5 детально викладені результати стану мінеральної щільності тканини в пацієнтів молодого віку з остеоартритом та ожирінням з урахуванням рівнів вивчених біомаркерів.

В підрозділі 3.6. приведені результати кореляційного аналізу взаємозв'язків між показниками інтерлейкіну-18, остеопротегерину і матриксною металопротеїназою-9 та антропометричними, анамнестичними, клінічними та лабораторними показниками.

Результати математичної моделі прогнозування прогресування остеопенічного синдрому у хворих з ОА та ожирінням представлені в підрозділі 3.7.

Кожний підрозділ власних досліджень завершується переліком наукових публікацій авторки, у яких відображені матеріали роботи.

У розділі «Обговорення результатів дослідження» підбито підсумки описаних результатів власних досліджень та проведено співвідношення їх з літературними даними, тобто авторка робить наукові припущення та аргументує зроблені висновки.

Дисертація написана структуровано, грамотно, літературною українською мовою, у науковому стилі, читається вільно та легко. Ілюстрації і таблиці доречно та вдало доповнюють надану інформацію, покращують її сприйняття, рисунки витримані в єдиному стилі та створюють цілісний візуальний супровід тексту.

Дисертаційна робота є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено прогностичне та діагностичне значення біомаркерів інтерлейкіну-18, остеопротегерина, матриксної металопротеїнази – 9.

Таким чином, дисертація Літвинової А.М. містить ряд положень, висвітлених у рамках розробленої концепції і формування висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку оптимізації діагностики пацієнтів з ОА на тлі ожиріння, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практичну ланку охорони здоров'я.

Наукова новизна одержаних результатів обґрунтована, виходячи з актуальності проведеного дослідження, і полягає в подальшому розкритті питань щодо ролі остеопротегерину, матриксної металопротеїнази-9,

інтерлейкіну-18 у формуванні ОА та змінах структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих молодого віку при приєднанні ожиріння. Дисертанткою за допомогою клінічних, лабораторно-інструментальних і лабораторних методів дослідження розширені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу захворювання в осіб молодого віку з надлишковою вагою або ожирінням.

Встановлена залежність рівня остеопротегерину від стадії ожиріння, рентгенологічної стадії ураження суглобів та тривалості захворювання в осіб молодого віку зі зміненим ІМТ. Вперше було досліджено вміст біологічних маркерів інтерлейкіну-18, остеопротегерину та матриксної металопротеїнази-9 з урахуванням показників індексу WOMAC.

Окрема роль в дослідженні відведена визначенню інтерлейкіну-18, остеопротегерину, металопротеїнази-9 в залежності від стану мінеральної щільності кісткової тканини в діагностиці остеопенічних станів у пацієнтів з ОА та ожирінням.

Доведено вплив ожиріння на рівень матриксної металопротеїнази-9 у пацієнтів з ОА.

Автором розроблена прогностична модель, в якій запропоновано використання плазматичних рівнів остеопротегерину, матриксної металопротеїнази – 9 та показника індексу маси тіла для прогнозування остеопенічного синдрому у хворих молодого віку на остеоартрит та ожиріння.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження, рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертаційне дослідження обґрунтовує клінічну необхідність визначення пацієнтам з остеоартритом та ожирінням інтерлейкіну-18, остеопротегерину та матриксної металопротеїнази-9 у плазмі крові. Описана в дослідженні математична модель може бути використана як метод ранньої

діагностики остеопенічного синдрому та критерій ефективності проведеної терапії у пацієнтів молодого віку з ОА та ожирінням.

Результати дослідження Літвиної А. М., дозволяють використовувати плазматичний рівень матриксної металопротеїнази-9 як один із показників ремоделювання кісткової тканини. Тобто, отримані дані стосовно вмісту MMP-9 у хворих на ОА та ожиріння розширюють знання щодо ролі сімейства ензимів в патогенезі патології опорно-рухового апарату.

Оцінка наукового рівня дисертації, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Літвиної А.М. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 125 осіб, серед яких 75 хворих з верифікованим діагнозом остеоартрит (ОА), який перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожирінні (основна група) та 50 пацієнтів на ізольованій ОА (група порівняння). Також у дослідження були включені 37 практично здорові особи.

У ході вирішення поставлених завдань дисертаційного дослідження авторка використала не тільки загальноприйняті методи рутинного обстеження пацієнтів, а також сучасний та високоінформативний метод подвійної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA). Спектр специфічних наукових досліджень включав визначення у сироватці крові методом ІФА інтерлейкіну-18, остеопротегерину, матриксної металопротеїнази-9.

Отримані результати були повноцінно статистично оброблені з використанням пакета програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 8.0 (License Number: 139-845-755) та комп'ютерна програма "Excel 2010" (Microsoft).

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені

обґрунтовані та достовірні. Проведення такого дослідження та його результатів має особливе значення для професійної діяльності лікарів загальної практики-сімейної медицини, терапевтів, ревматологів, травматологів тощо.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць: 7 статей, з них 2 – одноосібно (5 - у наукових фахових виданнях України та 2 статті – в іноземних журналах), 6 тез доповідей на науково-практичних конференціях. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні та конкретні.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Вибір напрямку дисертаційного дослідження Літвинової А.М. був обґрунтованим; актуальність обраної тематики була доведена за допомогою опису сучасних літературних даних та перспектив подальшого наукового пошуку в даній сфері. Дисертанткою чітко визначена мета, окреслені завдання роботи, підтверджена наукова новизна та практична значущість дослідження.

У ході проведеного дослідження послідовно розв'язані поставлені наукові завдання, що підтверджують грамотно та чітко сформульовані висновки.

Науковий рівень проведеного власного дисертаційного дослідження, глибина опрацювання літературних джерел, логічність та послідовність викладення матеріалу, ступінь обґрунтування висновків дозволяють стверджувати, що дисертантка оволоділа всіма аспектами методології наукової діяльності та здобула необхідні компетентності науковця.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

У проведенні дослідження та написанні тексту дисертаційної роботи Літвинова А.М. дотримувалась всіх правил академічної доброчесності

відповідно до перевірки сервісом пошуку текстових запозичень «Unicheck». Результати перевірки виявили унікальність роботи на рівні 84,9% від 07.04.2023 р. Отримані результати підтверджують, що рукопис є оригінальною роботою та не містить елементів плагіату.

Зауваження та запитання.

Оформлення дисертації відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, оформлення, а також уваги до тексту. Аналіз представленої дисертації виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. При рецензуванні дисертаційної роботи виникло декілька зауважень: дисертаційна робота дещо перевантажена таблицями, має місце часткове дублювання матеріалів таблиць рисунками. Текст роботи має окремі друкарські помилки.

Проте вищезазначені зауваження не відіграють суттєвої ролі, не змінюють загальну позитивну оцінку та не зменшують науково-практичної значущості проведеного Літвиноюю А. М. наукового дослідження.

У порядку наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. Чому до дослідження не було включено пацієнтів з IV стадією остеоартриту?
2. На Вашу думку, чому рівні остеопротегерину при підвищеній масі тіла та ожирінні I ступеню майже однакові, а вже на II ступеню є відчутне збільшення даного показника відносно ожиріння I ступеня?
3. Чим Ви можете пояснити розвиток остеопенічних станів у осіб молодого віку з остеоартритом та ожирінням?

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Літвиноюї 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 наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація

«Внутрішні хвороби». є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій визначено діагностичне та прогностичне значення даних біомаркерів у перебігу остеоартриту у хворих з ожирінням.

Робота містить нові раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми – удосконалення діагностики та прогнозування структурно-функціональних порушень кісткової тканини у пацієнтів молодого віку на фоні ожиріння.

Враховуючи актуальність теми, ефективно вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням адекватних завданням сучасних методів статистичної обробки, практичну значущість основних положень та висновків, реальні перспективи подальшого впровадження одержаних результатів, рецензована дисертаційна робота Літвиної Анастасії Михайлівни 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 12.01.2017 р. №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:

в.о. завідувача кафедри

внутрішніх та професійних хвороб ХНМУ,

д. мед. н., професор



Б.О.Шелест

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:11:12 30.05.2023

Назва файлу з підписом: Рецензія_Шелест Б. О..pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 1.2 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Рецензія_Шелест Б. О..pdf
Розмір файлу без підпису: 1.2 МБ

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

Підписувач: ШЕЛЕСТ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ
П.І.Б.: ШЕЛЕСТ БОРИС ОЛЕКСІЙОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 3052417694
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:11:10 30.05.2023
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»
Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000F738C0002EAA2504
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