

## ВІДГУК РЕЦЕНЗЕНТА

д.мед.н., професорки Лазуренко Вікторії Валентинівни  
на дисертаційну роботу Шевченко Валентини Олександрівни  
на тему: «Клінічне значення гомоцистеїну та вісфатину у хворих на цукровий  
діабет 2 типу жінок в пре- та постменопаузі в поєднанні з остеоартрозом»,  
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за  
спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»

### **Актуальність теми.**

Дисертаційна робота Шевченко Валентини Олександрівни «Клінічне значення гомоцистеїну та вісфатину у хворих на цукровий діабет 2 типу жінок в пре- та постменопаузі в поєднанні з остеоартрозом» присвячена актуальній проблемі внутрішньої медицини, а саме, поліпшенню ранньої діагностики остеоартрозу (ОА) у жінок постменопаузального віку, що хворі на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2).

ОА – найпоширеніша форма суглобової патології. Безсумнівно, що частота ОА підвищується з віком, причому очевидні статеві відмінності. Після 50 років у жінок в порівнянні з чоловіками частіше спостерігається ОА колінних суглобів, суглобів кисті, стопи. І хоча розвиток ОА не впливає на життєвий прогноз, це захворювання є однією з основних причин передчасної втрати працездатності та інвалідності жінок.

Стан ендокринної системи організму є важливим чинником можливого розвитку ОА. Сьогодні доведено, що гормональні зміни є суттєвими регуляторами на етапах росту і розвитку хрящової тканини, а хондроцити мають специфічні рецептори до тироксину, інсуліну, соматотропіну, естрадіолу. Відомо, що жінки в постменопаузальному періоді схильні до більшого ризику розвитку ОА.

На теперішній час у світовій літературі ведеться дискусія про роль дефіциту статевих гормонів та менопаузи у розвитку ОА. Дефіцит естрогенів сприяє підвищенню нестабільності суглобів, а також бере участь у порушенні

обмінних процесів, що сприяє збільшенню маси тіла та жирової маси, що, в свою чергу, асоціюється з високим рівнем адипокінів.

Ожиріння належить до зовнішніх факторів розвитку інсулінорезистентності, разом зі зниженням об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті вазоконстрикції, які розвиваються внаслідок гіподинамії.

Адипокін вісфатін сьогодні розглядається як новий прозапальний цитокін, який пов'язаний з енергетичним метаболізмом, імунітетом, дією інсуліну. На сьогодні деякими дослідженнями показано, що вісфатін може приймати специфічну участь в розвитку раннього ОА, а саме завдяки наявності можливого впливу на стимуляцію проліферації хондроцитів і остеобластів.

Сьогодні відсутня єдина точка зору про можливу роль гіпергомоцистеїнемії у розвитку фізіологічного та індукованого старіння жіночого організму. Все це зумовлює необхідність подальшого вивчення ролі амінокислот у виникненні клімактеричних порушень у жінок із природною менопаузою.

Проблема розвитку раннього ОА в жінок у пре- і постменопаузі, які хворіють на ЦД-2 та мають зайву вагу чи ожиріння, багатогранна й потребує комплексного підходу до діагностики та лікування.

Застосування методу ранньої діагностики за допомогою нових маркерів, зокрема вісфатину та гомоцистеїну, може бути використано для підвищення якості діагностики ОА, в тому числі для прогнозування тяжкості перебігу захворювання в жінок у пре- і постменопаузі. З огляду на викладене вище, дисертаційна робота Шевченко В.О. є сучасною, актуальною і має наукове та практичне значення.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Робота Шевченко В.О. виконана в межах наукового напрямку кафедральних досліджень кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології: «Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0118U000950 КПКВК 2301020 – прикладна, 2018 - 2023 рр.) та «Удосконалення ефективності діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020 – 2023 рр.).

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

Дисертаційну роботу виконано на високому методичному та методологічному рівні. Результати, що наведені у дисертації, одержано при проведенні дослідження 120 пацієнток, що є достатнім за кількістю для вирішення встановлених задач. В роботі чітко сформульовані та обґрунтовані мета та завдання дослідження.

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

Всі наукові положення, висновки і рекомендації, запропоновані в роботі, є науково обґрунтованими, оскільки засновані на адекватних сучасних методах статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини; обсяг останніх є достатнім для досягнення обраної автором мети та виконання поставлених завдань дисертаційного дослідження. Таким чином, окреслені наукові завдання, методи та шляхи їх вирішення з формулюванням висновків за отриманими результатами дослідження, що рецензуються, базуються на достатньому фактичному матеріалі з достатнім

ступенем доказовості. Робота виконана із дотриманням вимог, норм та основних положень біоетики, оскільки проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам європейських та українських документів.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

В проведеному дослідженні вперше визначено клінічне значення та патогенетична роль вісфатину та гомоцистеїну при коморбідних станах у жінок з ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі.

Розширено наукові дані щодо виявлення взаємозв'язків між ІР, компенсацією вуглеводного обміну, дисліпідемією, індексом маси тіла (ІМТ), вираженістю проявів клімаксу, показниками морфо-функціональних змін колінних суглобів та активністю запального процесу із рівнями вісфатину та гомоцистеїну у жінок постменопаузального віку, що хворі на ЦД-2, ОА та поєднану патологію цих захворювань. В роботі доповнено наукові дані про роль адипокінів в розвитку цієї коморбідної патології, простежена вікова та естрогенна взаємозалежність із продуктом обміну амінокислот гомоцистеїном.

В дослідженні доведено кореляційні зв'язки наявності метаболічних порушень в організмі жінки на тлі знижених рівнів естрадіолу та під впливом ОА й ЦД-2 зі збільшеннями рівнів досліджуваних маркерів. На основі поглибленого вивчення клініко-лабораторних даних наведено систематизовані показники з визначенням клінічного значення вісфатину та гомоцистеїну та взаємозв'язки між провідними діагностичними критеріями при ЦД-2 та ОА в пре- та постменопаузі.

Пацієнткам з ЦД-2 та ОА обґрунтовано клінічну необхідність визначення рівня вісфатину з одночасним дослідженням вмісту гомоцистеїну у сироватці крові, що може використовуватись у якості діагностики патології та у якості критерію ефективності проведеної терапії.

Дисертанткою Шевченко В.О. вперше створено прогностичну модель ризику розвитку ОА у жінок при ЦД-2 на тлі постменопаузи, до якої було

включено найбільш значимі предиктори, зокрема ІМТ, обвід талії, рівні ліпопротеїдів дуже низької щільності, вісфатину та гомоцистеїну, які за даними регресійного аналізу визначили достовірну асоціацію з наявністю ОА у жінок пре- та постменопаузального віку з ЦД-2.

Проведене дослідження підтвердило доцільність використання  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в комплексному лікуванні пацієнток постменопаузального віку з ЦД-2 та ОА. Вивчення ефективності комплексного лікування ЦД-2 та ОА дозволить удосконалити лікувальний підхід щодо попередження ускладнень у жінок із цією коморбідною патологією.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Дисертаційна робота Шевченко В.О. має практичне значення, адже використання створеної прогностичної моделі сприяє вчасній діагностиці та початку лікування ОА у жінок з ЦД-2 в пре- та постменопаузі.

Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу закладів охорони здоров'я: КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»; ОКНП Чернівецька ЛШМД; кардіологічна клініка ВМКЦ ЗР; КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», а також включені до навчальних програм підготовки здобувачів освіти, лікарів-інтернів та аспірантів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології, кафедри зальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, кафедри хірургії №4 Харківського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету, на кафедрі внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Полтавського державного медичного університету для студентів 4 курсу, на кафедрі терапії та сімейної медицини медичного факультету Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, на кафедрі внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету.

На основі проведених досліджень запропоновано метод прогнозування ризику розвитку ОА у жінок із ЦД-2 в пре- та постменопаузі, що включає вимірювання рівнів вісфатину та гомоцистеїну, з урахуванням ІМТ, ОТ та показників порушення метаболізму ліпідів: «Прогностична модель розвитку раннього остеоартрозу у жінок з цукровим діабетом 2-го типу в пре- та постменопаузі» - Черпіта (Шевченко) В.О., Журавльова Л.В. Авторське свідоцтво UA №117744 від 03.04.2023.

Дисертаційна робота Шевченко В.О. є завершеним науковим дослідженням. Авторкою самостійно проаналізовано літературні джерела, визначено мету та завдання дисертаційного дослідження; виконано статистичну обробку отриманих даних, аналіз і узагальнення результатів, структуровано та написано розділи дисертації.

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

#### **Повнота оприлюднення наукових положень дисертації.**

Матеріали дисертації Шевченко В.О. були представлені на багатьох науково-практичних конференціях за фахом. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, серед яких 5 статей, із них 2 статті у наукових фахових виданнях, 1 стаття у журналі, внесеному до міжнародної наукометричної бази Web of Science та 2 оглядові статті; 6 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів; 1 Авторське свідоцтво на прогностичну модель. Перераховані публікації достатньо повно відображають запропоновані в роботі теоретичні та практичні рішення.

#### **Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

Матеріали проведеної дисертаційної роботи відображені на 194 сторінках друкованого тексту українською мовою та структуровані у такі наступні розділи дисертації: вступ, огляд літератури, опис дизайну та методів дослідження, трьох розділів власних проведених досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку

використаних джерел і двох додатків. Список літератури складається з 229 джерел (з яких 179 англomовних) та займає 25 сторінок.

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

В огляді літератури авторкою розкрито в повному обсязі уявлення щодо обраної наукової теми. Огляд літератури містить сучасні погляди українських та зарубіжних авторів на особливості перебігу, клініко-патогенетичні та діагностичні характеристики ЦД-2 та ОА у жінок постменопаузального віку. Авторка вдало аналізує основні етіологічні чинники та виділяє відомі нині патофізіологічні механізми формування раннього ОА у жінок в пре- та постменопаузі на тлі ЦД-2. 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 «Дизайн дослідження та методи» авторкою наведено матеріали щодо принципів формування груп спостереження, критеріїв включення та виключення, обраних діагностичних анкет-опитувальників, методик клініко-амнестичного, біохімічного, в т.ч. імуноферментного методу, а також, інструментального дослідження, статистичного аналізу.

У третьому розділі представлені результати власних досліджень. Авторка аналізує дані анамнезу, клінічні особливості, лабораторно-інструментальні дані. Також в підрозділах розділу 3 детально викладені дані щодо вмісту вісфатину, гомоцистеїну, естрадіолу та інсуліну, дослідження яких проводилося окремо на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету.

В четвертому розділі детально проведено аналіз кореляційних зв'язків між показниками вивчених маркерів та запропонована прогностична модель ризику розвитку ОА у жінок хворих на ЦД-2 в пре- та постменопаузі (Авторське свідоцтво UA №117744 від 03.04.2023).

В п'ятому розділі авторкою проаналізовано вплив запропонованої схеми терапії з використанням альфа-ліпоєвої кислоти на динаміку рівня вісфатину та гомоцистеїну, показники обміну вуглеводів та ліпідів, а також, на клінічні прояви ОА у пацієнок з ЦД-2 та ОА.

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

Висновки є обґрунтованими, відповідають завданням та змісту дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації чіткі, сформульовані з урахуванням отриманих авторкою даних та можуть бути використані для ранньої діагностики та прогнозування ризику виникнення ОА у жінок з ЦД-2 в пре- та постменопаузі.

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. Шевченко В.О. проведені огляд сучасної наукової літератури, патентно-інформаційний пошук щодо актуального стану проблеми, проаналізоване клінічне значення вісфатину та гомоцистеїну у жінок в пре- та постменопаузі, хворих на ЦД-2 в поєднанні з ОА. У ході



проведення дослідження дисертантка досягає поставленої мети за допомогою розв'язання завдань дослідження, описує та аналізує отримані результати, що дозволило їй зробити чіткі й логічні висновки. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням дослідження, висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням аналізу результатів дисертаційної роботи. Робота написана на високому науковому рівні.

#### **Дотримання принципів академічної доброчесності.**

Дисертаційне дослідження Шевченко В.О. 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 помилки.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні питання:

1. Згідно Ваших досліджень, чи були простежені впливи ЦД-2 та ОА на виникнення ранньої менопаузи у залучених жінок?
2. Як відрізнялися клінічні прояви ЦД-2 та ОА відповідно до розподілення жінок на групи пре-, мено- та постменопаузи?
3. Якій когорті жінок в лікарській практиці слід рекомендувати постійний моніторинг рівнів вісфатину та гомоцистеїну, згідно Ваших практичних рекомендацій?

#### **Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Шевченко Валентини Олександрівни на тему «Клінічне значення гомоцистеїну та вісфатину у хворих на цукровий діабет 2 типу жінок в пре- та постменопаузі в поєднанні з остеоартрозом», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю «Внутрішні хвороби» 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 науково-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 «Вимогам 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», а дисертантка Шевченко Валентина Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент,  
завідувачка кафедри  
акушерства та гінекології № 2,  
Харківського національного  
медичного університету МОЗ України,  
д.мед.н., професорка



 В. В. Лазуренко

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 18:49:37 17.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук офіційного рецензента Лазуренко ВВ на дисертацію Шевченко В0.pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 6.1 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук офіційного рецензента Лазуренко ВВ на дисертацію Шевченко В0.pdf  
Розмір файлу без підпису: 6.5 МБ

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

Підписувач: ЛАЗУРЕНКО ВІКТОРІЯ ВАЛЕНТИНІВНА

П.І.Б.: ЛАЗУРЕНКО ВІКТОРІЯ ВАЛЕНТИНІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2244301123

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 18:49:34 17.08.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E50400000022DB170114A45804

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