

ВІДГУК

офіційної опонентки, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, заступника директора з наукової роботи клініки, завідувачки науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка НАМНУ»

Орленко Валерії Леонідівни 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»,

Поданої до офіційного захисту до разової спеціалізованої вченої Ради при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»

1. Актуальність теми дослідження.

Остеоартроз (ОА) та цукровий діабет 2 типу (ЦД 2-го типу) є одними з найпоширеніших захворювань серед дорослого населення економічно розвинених країн. Найбільш швидкими темпами збільшується чисельність хворих на ЦД 2-го типу старшого віку, серед яких особливо вразливою є група жінок постменопаузального періоду. Саме у них найчастіше діагностуються коморбідні захворювання, серед яких провідне місце займає ОА, виникненню якого значною мірою сприяють гормональні зміни, що відбуваються під час менопаузи. У 25% жінок симптоми захворювання розвиваються протягом двох років після настання менопаузи. Жіночі статеві гормони (естрогени) мають значний вплив на метаболізм хрящової тканини, як безпосередньо впливаючи на хондроцити через естрогенові рецептори, так і опосередковано через цитокіни. Дефіцит естрогенів після настання менопаузи призводить до переважання процесів руйнування хрящової тканини над її синтезом –

знижується кількість хондроцитів, повноцінних колагенових фібрил та протеогліканів, провокуючи розвиток ОА.

ОА на тлі цукрового діабету характеризується більшою вираженістю дегенерації хрящової тканини, значнішим періартикулярним запальним процесом та зниженням скоротливої сили м'язів стегна, які пов'язані в основному з розвитком пізніх макро- та мікросудинних ускладнень.

Однак до цього часу залишаються до кінця не уточненими механізми впливу ЦД 2-го типу на розвиток та вираженість суглобового синдрому у хворих на ОА, відсутні дані про зв'язок тривалості та компенсації ЦД 2-го типу з частотою та характером суглобових змін. Таким чином, вивчення впливу ЦД2-го типу на вираженість суглобового синдрому, пошук нових предикторів розвитку раннього ОА на тлі ЦД 2-го є в даний час актуальним завданням, а типу сприятиме підвищенню ефективності діагностики та індивідуалізації ведення жінок у кожному конкретному випадку. Обрана тема дослідження дисертантки Шевченко В.О. є актуальною, має загальномедичне та соціальне значення.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Шевченко В.О. була виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ «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.).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Шевченко В.О. вперше описано роль вісфатіну та гомоцистеїну як потенційних маркерів прогнозування раннього ОА на тлі ЦД 2-го типу у жінок постменопаузального віку. Результати проведеного дослідження доводять наявність взаємозв'язків між рівнями вісфатіну та гомоцистеїну у жінок, що хворі на ЦД 2-го типу, ОА та поєднану патологію цих захворювань з показниками інсулінорезистентності, компенсації вуглеводного обміну, дисліпідемією, індексом маси тіла (ІМТ), вираженістю проявів клімаксу, показниками морфо-функціональних змін колінних суглобів та активністю запального процесу.

Авторкою обґрунтована роль адипокінів в розвитку цієї коморбідної патології, простежена вікова та естрадіолова взаємозалежність із продуктом обміну амінокислот гомоцистеїном. В роботі досліджені кореляційні зв'язки наявності метаболічних порушень в організмі жінки на тлі знижених рівнів естрадіолу та під впливом ОА й ЦД 2-го типу зі збільшеннями рівнів досліджуваних маркерів. На основі поглибленого вивчення клініко-лабораторних показників представлено систематизовані дані з визначенням патогенетичної ролі вісфатіну та гомоцистеїну та взаємозв'язки між провідними діагностичними критеріями при ЦД 2-го типу та ОА в пре- та постменопаузі.

У дисертаційному дослідженні Шевченко В.О. вперше розроблено прогностичну модель ризику розвитку ОА у жінок при ЦД 2-го типу на тлі постменопаузи, до якої було включено найбільш значимі предиктори, зокрема ІМТ, обвід талії, рівні ЛПДНЩ, вісфатіну та гомоцистеїну, які за даними регресійного аналізу визначили достовірну асоціацію з наявністю ОА у жінок пре- та постменопаузального віку з ЦД 2-го типу. Використання розробленої математичної моделі прогнозування ризику розвитку та прогресування ОА у пацієнок з ЦД-2 та ОА сприяє поліпшенню діагностики ОА та індивідуалізації оцінки тяжкості перебігу ОА на тлі ЦД-2.

Дисертанткою в своїй роботі обґрунтовано доцільність застосування α -ліпоєвої кислоти в комплексній терапії пацієнок постменопаузального віку з

ЦД 2-го типу та ОА. Дослідження ефективності комплексного лікування ЦД-2 та ОА дозволило оптимізувати терапевтичні підходи до профілактики ускладнень у жінок з цією коморбідною патологією.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

У роботі доповнене обґрунтування взаємозв'язку та взаємопотенціювання перебігу ОА та ЦД 2-го типу, визначена роль метаболічних порушень, а саме ліпідного та вуглеводного метаболізму на структурні зміни суглобів з вираженими клінічними проявами у жінок з ОА на тлі ЦД 2-го типу.

Авторкою доведено, що запропоновані лабораторні тести можуть бути інформативними у якості методу ранньої діагностики та прогнозування перебігу ОА в постменопаузі, зокрема у пацієток з супутнім ЦД 2-го типу, а також слугувати орієнтиром для оцінки ефективності проведеної комплексної терапії.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота Шевченко В.О. має чітку клінічну спрямованість, практично орієнтована. Серед ключових практичних аспектів дослідження слід визначити обґрунтування клінічного значення визначення вмісту вісфатину та вмісту гомоцистеїну у крові пацієток з ОА та ЦД 2-го типу на тлі пре- та постменопаузи.

Також, важливе значення для удосконалення допомоги пацієнткам з ЦД 2-го типу та ОА у практичній ланці охорони здоров'я має розроблений Шевченко В.О. метод прогнозування ризику виникнення ОА у жінок відповідного віку за допомогою таких предикторів, як ІМТ, обвід талії, рівнів ЛПДНЩ, вісфатину та гомоцистеїну.

Розроблена дисертанткою мультифакторна модель є важливим підґрунтям для індивідуалізації діагностики, прогнозування структурних змін суглобів та персоналізації оцінки тяжкості перебігу ОА на тлі ЦД 2-го типу в пре- та

постменопаузі, виявлення осіб, що потребують профілактичних заходів, оптимізації лікувальної тактики, зниження ризику розвитку ускладнень, підвищення якості життя у пацієток з даною коморбідною патологією.

Запропонований спосіб терапії з використанням альфа-ліпоєвої кислоти може оптимізувати сучасні методи лікування жінок, хворих на ЦД-2 та ОА.

Результати дисертаційного дослідження Шевченко В.О. впроваджено в клінічну роботу закладів охорони здоров'я, як: КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»; ОКНП Чернівецька ЛШМД; кардіологічна клініка ВМКЦ ЗР; КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня».

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

Дисертаційна робота є комплексним медико-соціальним дослідженням, виконаним на належному методологічному рівні. Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів дослідження.

На користь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, свідчить застосування авторкою комплексу сучасних методів досліджень: загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних, статистичних, анкетування.

Основні положення роботи, сформульовані дисертанткою, викладено на підставі аналізу сучасних літературних джерел та результатів власних досліджень. Інформаційна база дослідження достатня за обсягом, репрезентативна (229 джерел наукової літератури, з яких 179 – англomовні).

У процесі дослідження було обстежено 120 жінок в пре- та постменопаузі (62 пацієтки з ЦД 2-го типу та ОА; 22 пацієтки з ОА; 20 жінок з ЦД 2-го типу та 16 практично здорових осіб відповідного віку, які склали групу контролю).

Верифікація діагнозів та розподіл жінок дослідження на клінічні групи проводилися у відповідності з сучасними класифікаціями та нормативно-правовими документами. Методологічно наукова робота проведена грамотно. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень та клінічних спостережень дозволяють вважати статистичну вибірку досліджуваних в роботі осіб репрезентативною, а отримані результати достовірними.

Статистична обробка результатів дослідження була проведена за допомогою ліцензованих пакетів прикладних комп'ютерних програм "Excel 2019(Microsoft)", "Statistic 8.0." та "IBM SPSS 25.0." з використанням адекватних методів математично-статистичного аналізу (дескриптивна статистика, кореляційні дослідження, побудова логістичних регресій).

Теоретичне обґрунтування напрямку досліджень, їх обсяг та отримані результати з комплексним статистичним аналізом дозволяють вважати, що наукові положення, висновки та практичні рекомендації Шевченко В.О. є обґрунтованими та достовірними.

7. Оцінка змісту і оформлення роботи.

Дисертація викладена українською мовою на 194 сторінках друкованого тексту (список літератури розташований на 25 сторінках), складається з анотації, вступу, аналізу актуальних питань проблеми перебігу ОА на тлі ЦД 2-го типу та менопаузи, потенційної ролі вісфатину, гомоцистеїну, розділу, присвяченому опису обраних матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних проведених досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (229 джерел, з яких 179 англomовні) та додатків.

Дисертація написана літературною мовою, грамотно. Усі розділи дисертації оформлені логічно та послідовно, із дотриманням наукового стилю написання.

Огляд літератури складається з п'ятих підрозділів, що містять аналіз літературних джерел з висвітленням провідних ланок патогенезу

коморбідності ЦД 2-го типу та ОА на тлі постменопаузи. Дисертанткою наведені існуючі дані про діагностичні можливості ОА, окреслені їхні переваги і недоліки. Значну увагу присвячено пошуку нових потенційних біомаркерів для прогнозування виникнення та перебігу ОА та ЦД 2-го типу. У цілому огляд є змістовним, інформативним та дозволив здобувачці логічно обґрунтувати необхідність виконаного дослідження.

Другий розділ дисертації описує дизайн клінічного дослідження (клінічна характеристика та розподіл обстежених за групами), методи загальних і спеціальних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, зокрема методики визначення досліджуваних показників. У розділі викладені методи статистичної обробки результатів дослідження та наведені докази дотримання загальноприйнятих етичних норм при проведенні досліджень. Матеріали та методи, обрані дисертанткою для дослідження, методологічно обґрунтовані.

Третій розділ описує такі важливі особливості клінічної маніфестації ОА у пацієток з ЦД 2-го типу в менопаузі, як якість життя даної категорії хворих, їхні антропометричні характеристики та показники ожиріння за даними ІМТ, обводу талії та стегон, а також надані результати лабораторних параметрів запалення, ліпідного та вуглеводного метаболізму. Також, даний розділ містить дані щодо виявлених структурних змін колінних суглобів жінок з ОА на тлі ЦД 2-го типу у порівнянні з обстеженими з ізольованим перебігом ОА на підставі інструментальних методів діагностики. Останній підпункт розділу демонструє результати дослідження рівнів вісфатину, гомоцистеїну, естрадіолу та інсуліну у обстежених групах пацієток.

У *розділі 4* описані взаємозалежності отриманих показників з усіма клініко-лабораторними та інструментальними даними пацієток з ізольованим та коморбідним перебігом ЦД 2-го типу та ОА, а також обґрунтування застосування отриманих результатів вмісту вісфатину, гомоцистеїну як маркерів прогнозування ОА на тлі ЦД 2-го типу в пре- та постменопаузі. За допомогою регресійного аналізу дисертанткою доведено діагностичну та

прогностичну роль вісфатину то гомоцистеїну, обґрунтовано, що дані маркери можуть вважатися предикторами раннього ОА у пацієнок постменопаузального віку з ЦД 2-го типу, а одночасне визначення цих маркерів та ІМТ, обводу талії й ЛПДНЩ суттєво підвищують діагностичну значущість запропонованого тесту.

У розділі 5 здобувачка описує результати проведеного комплексного лікування жінок з додаванням альфа-ліпоєвої кислоти. Авторка чітко відображає в роботі отримання більших статистично значущих результатів лікування після проведеної терапії.

Характеризуючи в цілому розділи власних досліджень, необхідно підкреслити, що здобувачка Шевченко В.О. провела багатогранні та об'ємні дослідження, які мають вагоме наукове та практичне значення. Кожний розділ завершується висновками, переліком публікацій авторки, які повністю відображають отримані результати.

Розділ аналізу до узагальнення результатів дослідження об'єднує і систематизує отримані дані дисертаційної роботи, авторкою проведений їх порівняльний аналіз з даними наукової літератури, після чого зроблено висновки та надано практичні рекомендації, які відображають основні наукові положення та отримані результати досліджень. Висновки логічні, сформульовані чітко, викладені в доступній формі, відповідають меті роботи та поставленим завданням. Практичні рекомендації сформульовані конкретно, ґрунтуються на основних положеннях дисертації і можуть бути рекомендовані для впровадження у лікувально-профілактичних закладах України.

Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів. Робота написана грамотно, матеріал в дисертації викладений чітко й послідовно.

8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей: 2 статті - у наукових фахових виданнях (у моноавторстві), 1 стаття- в іноземному журналі, 1 стаття у виданні, що індексується Web of Science та 2 оглядові статті.

Результати роботи були представлені у вигляді усних і стендових доповідей на міжнародних та національних заходах, опубліковано 6 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано Авторське свідоцтво UA №117744 «Прогностична модель ризику розвитку остеоартрозу у жінок хворих цукровим діабетом 2-го типу в пре- та постменопаузі» від 03.04.2023. Публікації за матеріалами дисертаційного дослідження повністю відповідають вимогам МОН України.

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Дисертаційна робота є авторською роботою здобувачки Шевченко В.О. Здобувачкою особисто проведено відбір пацієнток, вивчено особливості їхнього клінічного стану, забезпечено проведення лабораторних та інструментальних методів дослідження, сформовано групи спостереження, створено бази даних для статистичної обробки отриманих результатів, проведені обчислення та розрахунки, аналіз й узагальнення результатів дослідження. Особисто Шевченко В.О. написані, оформлені, доповнені рисунками й таблицями усі розділи розділів власних спостережень, на підставі отриманих результатів разом із науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Шевченко В.О. не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації та інших проявів академічної недоброчесності. У результаті перевірки електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій

через програму "Unicheck" текст наданих матеріалів дисертації Шевченко В.О. визнано оригінальним.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Серед практичних рекомендацій у роботі варто відзначити визначення рівнів в крові вісфатину та гомоцистеїну з одночасним дослідженням ІМТ, обводу талії й ЛПДНЩ поряд з іншими традиційними заходами комплексного клініко-лабораторного обстеження пацієток в пре- та постменопаузі з ЦД 2-го типу в поєднанні з ОА.

Дисертанткою доповнені рекомендації для визначення ризику виникнення раннього ОА у жінок постменопаузального віку, що хворі на ЦД 2-го типу.

Описані рекомендації дозволяють сімейному лікарю, лікарю-терапевту, лікарю-ендокринологу та лікарю-ревматологу розширити можливості діагностики ОА з достатньою точністю прогнозування ризику його виникнення в постменопаузі, зокрема за умови його поєданого перебігу з ЦД 2-го типу.

12. Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи.

Отже, аналіз представленої дисертаційної роботи виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. Принципових недоліків немає, але однак виявлені деякі зауваження:

1. Розділ огляду літератури надто об'ємний та дещо переобтяжений інформацією.

2. Зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та помилки.

Проте вищезазначені зауваження не носять принципового характеру і не зменшують наукову новизну та практичне значення дисертації.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання для дискусії:

1. Чому, на Вашу думку вісфатін та гомоцистеїн, за вашими даними, виявилися найбільш значущими діагностичними та прогностичними маркерами розвитку ОА на тлі ЦД 2-го типу саме у пацієток в пре- та постменопаузі ?

2. Чи приймали пацієтки з ЦД 2-го типу та ОА препарати для лікування основного захворювання, які потенційно могли вплинути на перебіг коморбідної патології?

3. У дисертації Вами було зазначено, що для побудування прогностичної моделі Ви використовували метод покрокового виключення Вальда. Чому Ви обрали саме цей метод у проведеному дослідженні?

13. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Шевченко Валентини Олександрівни на тему «Клінічне значення гомоцистеїну та вісфатіну у хворих на цукровий діабет 2 типу жінок в пре- та постменопаузі в поєднанні з остеоартрозом» відповідає паспорту спеціальності 222 – «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої Ради.

14. Висновок про відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Шевченко Валентини Олександрівни на тему «Клінічне значення гомоцистеїну та вісфатіну у хворих на цукровий діабет 2 типу жінок в пре- та постменопаузі в поєднанні з остеоартрозом», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби») є завершеним науковим дослідженням, яке містить нові положення і науково обґрунтовані результати. У дисертаційній роботі наведено вагомі аргументи щодо застосування гомоцистеїну та вісфатіну як прогностичних маркерів розвитку патології суглобів на тлі ЦД 2 типу, що дозволить

оптимізувати діагностику та лікування жінок в пре- та постменопаузиз коморбідною патологією.

Ураховуючи актуальність, обсяг та рівень досліджень, наукову новизну результатів, теоретичну та практичну значимість отриманих даних, об'єктивність та обґрунтованість висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувачки, можна зробити висновок, що дисертаційна робота «Клінічне значення гомоцистеїну та вісфатину у хворих на цукровий діабет 2 типу жінок в пре- та постменопаузі в поєднанні з остеоартрозом» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 «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 № 44 від 12.01.22р., та Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка Шевченко Валентина Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії (PhD) у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Офіційна опонентка,
заступник директора з наукової роботи клініки,
завідувачка науково-консультативного
відділу амбулаторно-профілактичної
допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ
«Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМНУ»
д.мед.н., ст.н. сп.



В.Л.Орленко

Державна установа
ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В. П. КОМИСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Власноручний підпис Орленко В.Л. засвідчую
Старший інспектор з кадрів _____
« _____ » _____ 20 ____ р.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:21:52 18.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук.pdf.p7s

Розмір файлу з підписом: 17.1 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук.pdf

Розмір файлу без підпису: 17.1 МБ

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

Підписувач: Орленко Валерія Леонідівна

П.І.Б.: Орленко Валерія Леонідівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2560602642

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:21:52 18.08.2023

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF970400000024803800CF085901

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований