

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**Доктора медичних наук, професора, завідувача відділу клінічної фармакології  
та фармакогенетики неінфекційних захворювань**

**ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,**

**Рудика Юрія Степановича**

**на дисертаційну роботу 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»,**

**подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)**

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

**Актуальність теми дисертації.** Дисертаційна робота Шевченко Валентини Олександрівни присвячена вирішенню одного з актуальних питань внутрішньої медицини - оптимізації діагностики та лікування жінок в пре- та постменопаузі, хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2) в поєднанні з остеоартрозом (ОА) шляхом вивчення клінічного значення гомоцистеїну та вісфатіну.

Збільшення чисельності населення з одночасним його старінням визначає особливу актуальність проблем, пов'язаних із зростанням захворюваності осіб похилого віку, особливо для жінок, що неминуче входять до періоду настання менопаузи. Часто у жінок постменопаузального віку відзначається поєднання ЦД-2 та захворювань опорно-рухового апарату, зокрема ОА. Взаємозв'язок та взаємозалежність між ними дуже складні, оскільки метаболічні порушення, що лежать у основі ЦД-2, відіграють не останню роль у розвитку змін суглобів. У той же час ОА та ЦД-2 мають загальні фактори ризику, такі як надлишкова маса тіла, гормональні коливання у жінок та естрадіолова недостатність в менопаузі.

Водночас й досі до кінця незрозумілими залишаються питання щодо причин розвитку ОА, в т.ч. чи належить ЦД-2 до незалежних факторів ризику ОА в менопаузі. Поміж багатьох фізіологічних і патологічних процесів, що

беруть участь в розвитку ОА, привертають велику увагу пов'язані з контролем статевих гормонів, включаючи естрогени.

Як відомо, вікові зміни та гормональні коливання в організмі жінки безпосередньо впливають на кістковий обмін, рівень гомоцистеїну змінюється протягом всього життя жінки, а високий рівень гомоцистеїну є доведено незалежним фактором ризику, що ускладнює перебіг цілого ряду серцево-судинних і нейродегенеративних процесів.

В той же час вісфатін сьогодні є новим прозапальним цитокіном, який має місцеву дію на тканини і разом з іншими адипокінами на думку багатьох науковців може сприяти розвитку ОА.

Таким чином, проблема, якій присвячена дисертація, є актуальною, своєчасною, її вивчення сприятиме розширенню даних щодо стану протизапальних систем та запальних механізмів у пацієток з ОА на тлі ЦД-2, індивідуалізувати підходи до визначення ризику розвитку й прогнозування ОА у жінок з даною коморбідністю для прогнозування ризику ускладнень з метою їх попередження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи 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.).

Тема дисертації була затверджена на засіданні Вченої Ради Харківського національного медичного університету (протокол №10 від 25.10.2018р.)

Матеріали проведеного клінічного дослідження в рамках роботи були схвалені комісією з етики та біоетики ХНМУ (протокол №2 від 12.10.22р.).

Членами комісії було підтверджено, що дослідження проводилося з дотриманням загальноприйнятих етичних стандартів, сучасних принципів проведення клінічних досліджень, а процедури залучення пацієнток та отримання інформованої згоди відповідають біоетичним нормам міжнародного та українського законодавства.

**Наукова новизна представлених результатів дослідження.** У роботі Шевченко В.О. вперше доведене підвищення протизапальної активності вісфатину та гомоцистеїну у пацієнток з ЦД-2 та ОА, що свідчить про важливу роль цих біомаркерів в якості предикторів розвитку раннього ОА у пацієнток постменопаузального віку на тлі ЦД-2.

Наукові положення дисертаційної роботи доповнюють наукові дані щодо взаємозв'язків між інсулінорезистентністю, компенсацією вуглеводного обміну, дисліпідемією, вираженістю проявів клімаксу, показниками морфо-функціональних змін колінних суглобів та активністю запального процесу із рівнями вісфатину та гомоцистеїну у жінок в пре- та постменопаузі, 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 естрадіолова взаємозалежність із гіпергомоцистеїнемією.

У дисертаційному дослідженні Шевченко В.О. вперше запропоновано використання визначення рівнів вісфатину з одночасним визначенням рівнів гомоцистеїну, девіації яких негативно впливають на вуглеводний та ліпідний профілі, структурні та функціональні зміни суглобів у жінок з ОА та супутнім ЦД 2-го типу, що може використовуватись у якості діагностики патології та у якості критерію ефективності проведеної терапії.

**Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.** У своїй роботі Шевченко В.О. обгрунтувала клінічну необхідність визначення вісфатину та гомоцистеїну в сироватці крові пацієнток в постменопаузі з ЦД-

2 та ОА, що значно розширює традиційні знання щодо лабораторної діагностики патології опорно-суглобового апарату, зокрема за умови її коморбідного перебігу з ЦД-2. Також дисертанткою доведений зв'язок біомаркерів з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональними змінами колінних суглобів, а також аргументоване значення біомаркерів як методів ранньої діагностики для прогнозування перебігу ОА та тлі ЦД-2 для жінок постменопаузального віку.

Здобувачкою запропонована модель прогнозування ОА для жінок в пре- та постменопаузі з ЦД-2 за допомогою таких прогностичних критеріїв, як рівень вісфатину, гомоцистеїну, індекс маси тіла, обвід талії та рівні ЛПДНЩ, що дозволить оптимізувати індивідуальний підхід до ведення таких пацієнток.

Описана дисертанткою математична прогностична модель ризику розвитку раннього ОА за допомогою визначення біомаркерів вісфатину та гомоцистеїну, має високий потенціал в сфері поліпшення діагностики ОА в менопаузі та індивідуалізації оцінки тяжкості перебігу коморбідної патології ЦД-2 та ОА (Черпіта (Шевченко) В.О., Журавльова Л.В., Авторське свідоцтво UA №117744 від 03.04.2023).

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», 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, що підтверджено 19 актами впровадження.

**Рекомендації щодо практичного використання результатів дисертації.** Отримані в роботі Шевченко В.О. результати дозволяють удосконалити механізми виявлення когорти жінок для проведення профілактичних заходів, індивідуалізації діагностики та прогнозування перебігу ОА на тлі ЦД-2 в постменопаузі, оптимізувати лікувальну тактику у кожному конкретному випадку, знизити ризик розвитку ускладнень, покращити якість життя у пацієток з даною коморбідністю.

Використання розробленої математичної моделі прогнозування ризику розвитку та прогресування ОА на тлі ЦД-2 в менопаузі за допомогою визначення рівнів вісфатину, гомоцистеїну в сироватці крові, а також індексу маси тіла, обвіду талії та рівню ЛПДНЩ, як вагомих прогностичних маркерів раннього ОА в практичній сфері сприятиме поліпшенню діагностики структурно-функціональних змін суглобів та індивідуалізації оцінки тяжкості перебігу ОА на тлі ЦД-2 в пре- та постменопаузі.

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

**Оцінка змісту і оформлення роботи.** Дисертаційна робота Шевченко В.О. викладена українською мовою на 194 сторінках друкованого тексту. Дисертація написана у відповідності до вимог, які висуваються до дисертаційних робіт та складається з вступу, огляду літератури, опису

дизайну та методів дослідження, трьох розділів власних проведених досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Перелік використаних джерел складається з 229 джерел, з яких 179 англомовних.

У вступі обґрунтовано доцільність проведення даного дослідження, чітко сформульовано мету і завдання роботи, визначено наукову новизну, практичну значущість дослідження.

Розділ 1 «Сучасні погляди на своєчасну діагностику та ефективне лікування жінок в пери- та постменопаузі хворих на цукровий діабет 2-го типу та остеоартроз (огляд літератури)» складається з п'ятих підрозділів. У огляді літератури дисертантка розкриває сучасний погляд на ОА в постменопаузі, зокрема при коморбідному його перебігу з ЦД-2, особливості гормонально-метаболичного статусу жінок, що хворі на ЦД 2-го типу та ОА, відомі впливи порушень адипоцитокінового балансу, наслідки гіпергомоцистемії та сучасні уявлення про застосування альфа-ліпоєвої кислоти, як додаткового компоненту загальноприйнятої терапії пацієнтів з ЦД-2 та ОА. При написанні даного розділу були використані сучасні джерела інформації переважно зарубіжного походження.

Розділ 2 «Дизайн дослідження та методи» присвячено опису матеріалів та методів дослідження, зокрема, надана клінічна характеристика обстеженого контингенту пацієток, у пункті 2.2 детально розписані всі використані методи та матеріали дослідження. У розділі зазначені всі деталі, що мають вирішальне значення для глибокого розуміння та практичного відтворення проведеного дослідження.

Розділ 3 «Клініко - лабораторна характеристика жінок в пери- та постменопаузі з цукровим діабетом 2-го типу та остеоартрозом» вміщує результати проведених власних досліджень та складається з п'яти підрозділів. У підрозділі 3.1 презентовані клінічні особливості перебігу ОА на тлі ЦД-2. Підрозділ 3.2 містить інформацію про особливості ліпідного обміну у жінок з ЦД-2, ОА та при поєднаному перебігу цих захворювань. У

підрозділі 3.3 дисертантка наводить особливості вуглеводного обміну відповідних жінок із зазначеними патологіями. Підрозділ 3.4 містить дані про оцінку структурно-функціонального стану колінних суглобів у жінок з ОА та при поєднанні з ЦД-2. У підрозділі 3.5 авторкою оцінюється рівні досліджуваних маркерів (вісфатину, гомоцистеїну, інсуліну та естрадіолу).

Розділ 4 «Визначення кореляційних зв'язків між клініко-амнестичними, біохімічними, рентгенологічними показниками та досліджуваними маркерами у жінок хворих на цукровий діабет 2 типу, остеоартроз та при поєднаному перебігу цих захворювань» розділений на чотири підрозділи та присвячений опису кореляційних зв'язків між досліджуваними маркерами (вісфатин та гомоцистеїн) та показниками обстежених жінок, зокрема епідеміологічними, анамнестичними, фізикальними, біохімічними та рентгенологічними даними; створено матриці кореляцій відповідних показників. Узагальненням д є побудування даного розділу є презентація моделі прогнозування ризику виникнення ОА за наявності ЦД 2-го типу у жінок в пре- та постменопаузі, до якої авторка включила найбільш значимі предиктори, які були виявлені в ході роботи.

Розділ 5 «Оптимізація лікування жінок в пери- та постменопаузі хворих на цукровий діабет 2-го типу та остеоартроз» демонструє результати проведеної терапії з додаванням альфа-ліпоевої кислоти як компоненту комплексного лікування жінок постменопаузального віку з ЦД-2 та ОА. Авторка чітко відображає в роботі досягнення кращих статистично значущих результатів аналізів та анкетування після проведеної терапії.

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

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

**Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформулювала Шевченко В.О. обґрунтовані результатами досліджень із застосуванням сучасних та високоінформативних методів обстеження пацієнток.

Наукові результати, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Шевченко В.О. підкріплені достатнім обсягом загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 120 жінок в пре- та постменопаузі.

Реалізуючи мету та завдання дисертаційного дослідження, його авторка, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення вісфатіну, гомоцистеїну, естрадіолу, інсуліну методом непрямого неконкурентного гетерогенного імуноферментного аналізу.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно до сучасних вимог з використанням кореляційного, регресійного аналізу, побудови ROC-кривих за допомогою пакетів прикладних програм IBM SPSS 25.0.

Висновки та практичні рекомендації в роботі Шевченко В.О. чітко сформульовані, відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Основні положення дисертаційної роботи представлені здобувачкою у рукописі на належному рівні.

Вищезазначене є підставою вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані та достовірні. Представлені у дисертаційному дослідженні висновки та практичні рекомендації логічні, послідовні та конкретні.



**Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.** У дисертаційній роботі Шевченко В.О. міститься чітко обґрунтований вибір напрямку дисертації, доведена актуальність обраної тематики, визначена мета та завдання роботи, наукова новизна, практична значимість дослідження.

Основні завдання наукового дослідження, визначені здобувачкою під час планування дисертаційної роботи, були повністю виконані в процесі проведення дослідження, що знайшло відображення у висновках.

Аналіз виконаного дисертаційного дослідження доводить, що Шевченко В.О. здобуто необхідні теоретичні знання, уміння, навички та компетентності, достатні для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі професійної та дослідницько-інноваційної діяльності. Дисертантка глибоко оволоділа методологією наукової діяльності, а також провела власне наукове дослідження, результати якого мають новизну, теоретичне та практичне значення.

#### **Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача.**

Науковий рівень дисертаційного дослідження Шевченко В.О. повністю відповідає вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Шевченко В.О. є змістовною, викладення інформації в роботі є послідовним та логічним.

За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 2 статті у наукових фахових виданнях, 1 стаття- в іноземному журналі, 1 стаття у виданні, що індексується Web of Science, 2 оглядові статті, 6 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів, з них 1 тези в іноземному журналі; дисертанткою 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 здобувачки підготовлені на високому науковому рівні, статті та тези містять аналіз наукових проблем в межах тематики дисертації, опис методів і результати дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні та конкретні.

Результати роботи були представлені на міжнародних та національних науково-практичних конференціях. Опубліковані роботи всебічно відображають та розкривають зміст проведеного дослідження.

**Дотримання принципів академічної доброчесності.** Дослідження Шевченко Валентини Олександрівни проведене з дотриманням усіх принципів академічної доброчесності. Дисертаційна робота була перевірена автоматизованим сервісом пошуку плагіату “Unicheck”, за результатами перевірки унікальність роботи визначена на рівні 88,1%. З результатом звіту подібності щодо роботи, згенерованого системою схожості, ознайомлений. Дисертація Шевченко В.О. визнана оригінальною роботою, яка не містить елементів академічного плагіату.

**Дискусійні положення та зауваження.** Принципових недоліків щодо інтерпретації авторкою результатів дослідження та оформлення дисертаційної роботи не виявлено. Однак, слід визначити окремі зауваження, що не зменшують наукової значущості проведеного дослідження:

1. При перевірці рукопису було виявлено кілька невдалих виразів, стилістичні помилки.

2. Враховуючи, що дисертаційна робота представляє багатofакторну прогностичну модель розвитку раннього ОА у жінок з ЦД-2 в постменопаузі, було б гарним ілюстративним доповненням демонстрація клінічного прикладу з оцінкою ймовірності настання структурно-функціональних змін у суглобах у конкретній клінічній ситуації.

У порядку дискусії бажано отримати відповіді на такі запитання:

1. З чим на Вашу думку пов'язана наявність більш виражених ознак структурно-функціональних змін в колінних суглобах у пацієток з ОА в поєднанні з ЦД-2?

2. У своїй роботі Ви рекомендуєте визначення рівнів гомоцистеїну та вісфатину для ранньої діагностики ОА на тлі ЦД-2 у всіх жінок постменопаузального віку. Відповідно до результатів Вашого дослідження, чи є потреба у подальшому моніторингу рівнів цих біомаркерів у пацієток, і якщо так, то за яких умов?

3. Як Ви поясните вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на ускладнення перебігу ОА та ЦД-2?

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Таким чином, 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», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю «Внутрішні хвороби» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби» є завершеною, самостійною, кваліфікаційною науково-дослідною роботою, яка містить вирішення актуального наукового завдання внутрішньої медицини щодо оптимізації діагностики та лікування жінок в пре- та постменопаузі, хворих на цукровий ЦД-2 в поєднанні з ОА шляхом вивчення клінічного значення гомоцистеїну та вісфатину.

Робота містить нові науково обґрунтовані положення, які не були представлені до захисту раніше. Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота Шевченко В.О., яка представлена на здобуття наукового 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 КМУ №44 від 12.01.22р. 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 здобувачка Шевченко Валентина Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії (PhD).

Офіційний опонент,  
завідувач відділу клінічної фармакології  
та фармакогенетики  
неінфекційних захворювань  
ДУ «Національний інститут терапії  
імені Л. Т. Малої НАМН України»,  
д.мед.н., професор

Ю. С. Рудик



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 20:15:29 16.08.2023

Назва файлу з підписом: Відгук Шевченко.pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 6.4 МБ

Перевірені файли:  
Назва файлу без підпису: Відгук Шевченко.pdf  
Розмір файлу без підпису: 6.4 МБ

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

Підписувач: РУДИК ЮРІЙ СТЕПАНОВИЧ  
П.І.Б.: РУДИК ЮРІЙ СТЕПАНОВИЧ  
Країна: Україна  
РНОКПП: 2282113334  
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА  
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 20:15:26  
16.08.2023  
Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»  
Серійний номер: 248197DDFAB977E50400000D4F3BF0040B94504  
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