

ВІДГУК

офіційного опонента професора кафедри загальної практики-сімейної медицини, гастроентерології, фізичної та реабілітаційної медицини ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» доктора медичних наук, професора **Кузнєцової Любові Пилипівни** на дисертаційну роботу **Бородавко Ольги Іванівни** на тему: «Оцінка оксидативного стресу та шляхи його корекції у осіб з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 –внутрішні хвороби.

Науковий керівник: завідувач кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор **Кривенко Віталій Іванович**.

Актуальність обраної теми

Цукровий діабет (ЦД) увійшов до тріади хвороб, які є найчастішою причиною інвалідизації й смертності (атеросклероз, рак , ЦД). На сьогодні Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) констатує глобальну епідемію ЦД, найнебезпечнішими наслідками якої є його системні ускладнення – нефропатія, ретинопатія, ураження магістральних судин серця, головного мозку, периферичних судин нижніх кінцівок. Саме ці ускладнення є основною причиною інвалідизації і смертності хворих на ЦД.

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є найпоширенішою ендокринною патологією у світі. На ЦД 2 типу, за даними Міжнародної федерації діабету, хворіє одна із одинадцяти дорослих осіб. Смертність у 2015 році склала близько 5 млн, що перевищило сумарну кількість смертей від туберкульозу, ВІЧ та малярії. Наявність ускладнень та супутніх захворювань значно погіршує перебіг ЦД 2 типу, зокрема, патологія кісткової тканини, серед яких остеопороз (ОП) займає одне з провідних місць. Адже кожні 3 секунди у світі відбувається остеопоротичний перелом, що складає близько 9 млн. переломів

на рік. А пацієнти з ЦД 2 типу мають підвищений ризик переломів у 1,4 рази, що свідчить про актуальність вивчення коморбідного перебігу ЦД 2 типу та ОП.

На сьогоднішній день доведено, що оксидативний стрес є вагомим чинником у формуванні як ЦД 2 типу, так і ОП. Тому останнім часом численні дослідження присвячуються вивченню стану вільнорадикального окислення, їх впливу на мінеральну щільність кісткової тканини, показники кісткоутворення, резорбції та їх зв'язок із параметрами вуглеводного обміну.

Недостатньо дослідженим залишається взаємозв'язок концентрації маркерів оксидативного стресу із кістковим метаболізмом та динаміка цих показників на тлі антиоксидантної терапії у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

Враховуючи вищевикладене, тема дисертаційної роботи Бородавко О.І. «Оцінка оксидативного стресу та шляхи його корекції у осіб з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону» є актуальною, а проведені дослідження є значущим і важливим з теоретичної і практичної точки зору.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету за темою: «Діагностика, лікування та профілактика коморбідної патології внутрішніх органів в умовах промислового регіону» (№ державної реєстрації 0115U001765). Дисертант є співвиконавцем теми. Автором проведено підбір пацієнтів, комплексне їх обстеження, аналіз та статистична обробка даних, забезпечене впровадження наукових розробок у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність

Достовірність отриманих в дисертації результатів забезпечені вірним методологічним та методичним підходами. В роботі чітко сформульована мета та використані адекватні методи її досягнення. Дисертація виконана у два етапи на достатній кількості матеріалу. На першому етапі для вивчення поширеності остеопорозу та остеопенії було обстежено 954 особи, які проживають у промисловому регіоні. На другому етапі для вивчення стану оксидативного стресу у хворих з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП обстежено 122 пацієнти. Групи сформовано наступним чином: 1 група – 50 хворих на ЦД 2 типу та ОП; 2 група – 24 хворих на ЦД 2 типу; 3 група – 24 пацієнти з ОП. Хворі першої-третьої груп проживали у промисловому регіоні (м. Запоріжжя). Група порівняння – 24 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які мешкають у екологічно сприятливому регіоні (смт Михайлівка, Запорізької області).

Автором проведено вивчення особливостей стану оксидативного стресу, у хворих на ЦД 2 типу коморбідний з ОП залежно від регіону проживання, проаналізовані показники мінеральної щільності кісткової тканини, рівні остеокальцину, дезоксипіридиноліну в динаміці базисної терапії та з додаванням тіотриазоліну.

Дисертантом проведено статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні з використанням кореляційного, регресійного та ROC - аналізів. Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

Наукова новизна одержаних результатів

Дисертантом вперше встановлено, що у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах екологічного забруднення має місце взаємозв'язок між інтенсифікацією оксидативного стресу та маркерами кісткового метаболізму, визначена патогенетична роль цих змін у прогресуванні зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Автором уточнено, що регіон проживання суттєво впливає на інтенсивність оксидативних порушень.

Виявлено, що у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно мешкають у промисловому регіоні, має місце вірогідно більш висока активність оксидативного стресу, що підтверджується достовірним зростанням рівня нітротирозину порівняно з пацієнтами, які мали тільки ОП або ЦД 2 типу.

Дисертантом поглиблено наукові дані про те, що у хворих на ЦД 2 типу має місце сповільнення кісткового метаболізму. Доведено наявність взаємозв'язку остеокальцину та дезоксипіридиноліну з параметрами вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу.

Вперше обґрунтована доцільність застосування тіотриазоліну на тлі базисної терапії у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, що супроводжується вірогідним зниженням рівнів маркерів оксидативних порушень, кісткової резорбції та підвищенням маркеру остеосинтезу, у порівнянні з хворими, які отримували виключно базисну терапію.

Також автором уточнено наукові дані щодо поширеності ОП та остеопенії у осіб, які постійно проживають у промисловому регіоні, а саме м. Запоріжжі.

Практичне значення дисертаційної роботи

На підставі отриманих даних автором обґрунтована доцільність визначення концентрації у сироватці крові нітротирозину та 8-гідроксигуаніну - для виявлення інтенсивності оксидативних порушень;

маркерів кісткового метаболізму - для своєчасного попередження дисбалансу кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП; рекомендації щодо включення тіотриазоліну до базисної терапії цукрового діабету 2 типу та остеопорозу. Розроблено і впроваджено в практику спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на ЦД 2 типу (патент України на корисну модель № 87713 від 10.02.2014).

Основні положення дисертації впроваджені у клінічну діяльність терапевтичного, діагностичного відділень та поліклініки ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ, терапевтичного відділення КНП «Центральна клінічна лікарня № 4 Заводського району м. Запоріжжя, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 4» м. Запоріжжя, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги Малолюбощанської сільської ради», терапевтичних відділень КЗ «Київська міська лікарня №2» м. Київ, КЗ «Нововоронцовська центральна районна лікарня», смт Нововоронцовка Херсонської обл., діагностичних кабінетів Грецького медичного центру ГМФ «Гіппократи» м. Маріуполь, ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» м. Кривий Ріг.

Результати дисертаційної роботи впроваджені, також, у навчальний процес на кафедрі сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету; кафедрі внутрішніх хвороб, загальної практики-сімейної медицини, профпатології та медичної реабілітації ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Повнота викладу результатів дослідження в опублікованих працях і в авторефераті

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 статей, із них 6 – у фахових наукових виданнях України, 2 – в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття - у виданнях інших держав, 9

робіт – без співавторів, 13 тез в матеріалах конгресів та наукових конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на Всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» м. Запоріжжя (2016, 2017, 2018, 2019), «Медицина XXI сторіччя» м. Краматорськ (2016), «Перший крок в науку» м. Вінниця (2017), «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини – 2017» м. Суми (2017), «Актуальні питання клінічної медицини» м. Запоріжжя, (2017), «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» м. Запоріжжя (2017), «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» м. Харків (2018), «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» м. Тернопіль (2018), «Актуальні питання внутрішньої медицини» м. Одеса (2019).

Здобувачем не були використані ідеї або розробки співавторів публікацій.

Зауважень щодо оформлення автореферату та його змісту немає. Зміст автореферату повністю відповідає основним положенням дисертації.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Дисертаційна робота Бородавко Ольги Іванівни викладена на 157 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 28 таблицями, 24 рисунками, побудована за традиційним планом та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 238 джерел, та додатків.

Дисертація викладена українською мовою, написана зручно для сприйняття, основні результати роботи викладені зрозуміло та конкретно,

структура відповідає сучасним вимогам. Назва дисертації в узагальненій формі повністю відображає її зміст.

У вступі автор переконливо обґрунтовує актуальність обраної для дослідження теми, чітко формулює мету та завдання дослідження. Також описані наукова новизна, практичне значення роботи та особистий внесок автора.

У першому розділі, який присвячений огляду літератури, ретельно проаналізовані погляди на коморбідний перебіг ЦД 2 типу та ОП, вплив оксидативного стресу та регіону проживання на перебіг даних захворювань. Автором було проведено аналіз наукових джерел. Детально вивчено різні погляди на проблему як у закордонних, так і вітчизняних літературних джерелах.

Другий розділ містить дані про матеріал та методи дослідження, а також обґрунтування їх застосування. Надається клінічна характеристика хворих, обґрунтовані принципи розподілу пацієнтів на групи, вказані критерії включення та виключення із дослідження. Автором було проведено комплексне клінічне обстеження пацієнтів із застосуванням загальноклінічних, антропометричних, лабораторних, інструментальних, статистичних методів. Проведене дослідження характеризується достатнім обсягом та достатнім методичним рівнем.

Третій розділ присвячений поширеності ОП та остеопенії у осіб, які постійно проживають в умовах промислового регіону. Проведена ультразвукова денситометрія та проаналізовано взаємозв'язок факторів ризику ОП з мінеральною щільністю кісткової тканини у 954 осіб, віком від 20 до 65 років, які проходили профілактичний огляд у поліклініці ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ.

У четвертому розділі проводиться вивчення стану оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в залежності від регіону проживання та у порівнянні з ізольованим перебігом даних

захворювань. Виявлено, що концентрація маркерів вільно-радикального окислення є найбільшою у хворих з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які мешкають у промисловому регіоні на відміну від аналогічної групи з екологічного регіону та від пацієнтів, які мали тільки ОП або ЦД 2 типу. Проведений кореляційний аналіз демонструє наявність взаємозв'язків між маркерами оксидативного стресу з мінеральною щільністю кісткової тканини, параметрами вуглеводного обміну, які відображають патогенетичну роль виявлених змін у коморбідному перебігу ЦД 2 типу та ОП.

П'ятий розділ містить дані щодо стану кісткового метаболізму у хворих на ЦД 2 типу та його взаємозв'язку з маркерами оксидативного стресу. Автор встановила, що розвиток ОП у хворих на ЦД 2 типу супроводжується сповільненням кісткоутворення та резорбції. Виявлені зміни вірогідно залежать від показників вуглеводного обміну, що підтверджено регресійним аналізом. Також, виявлений кореляційний зв'язок маркерів кісткового метаболізму з концентрацією параметрів оксидативного стресу. За допомогою ROC-аналізу встановлено, що незалежними предикторами розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу є тривалість ЦД 2 типу, рівень глікованого гемоглобіну, ступінь інсулінорезистентності та концентрація нітротирозину.

У шостому розділі дисертаційної роботи описано ефективність застосування тіотриазоліну разом із базисною терапією ЦД 2 типу та ОП. Доведено, що включення тіотриазоліну до базисної терапії ЦД 2 типу та ОП сприяє зниженню інтенсивності оксидативного стресу, кісткової резорбції та покращенню кісткоутворення.

У сьомому розділі проводиться аналіз і обговорення власних результатів, їх співставлення з результатами робіт вітчизняних та закордонних дослідників, висловлена точка зору автора. Результати інтерпретовані і узагальнені в повному обсязі.

Виходячи з отриманих результатів, автором сформульовано 7 висновків та 3 практичні рекомендації. Висновки обґрунтовано витікають з результатів дослідження і відповідають меті і завданням дослідження.

Практичні рекомендації мають конкретне застосування в клінічній практиці. Ілюстративний матеріал (таблиці, рисунки) використаний в достатній мірі.

Дисертація та автореферат оформлені згідно з сучасними вимогами і відповідають профілю спеціалізованої вченої ради за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.. Під час рецензування роботи виникли деякі зауваження які не мають принципового значення та не зменшують цінності виконаної роботи.

1. В списку використаної літератури наявні окремі посилання на джерела з терміном публікації більше 10 років.

2. Трапляються поодинокі стилістичні помилки (с. 28, 47, 84, 120)

У процесі рецензування виникли питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Чим можна пояснити зниження маркерів кісткового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу коморбідний із остеопорозом?

2. Чим ви пояснюєте вплив тіотриазоліну на зниження інтенсивності оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу і остеопорозу?

3. Чи спостерігались гендерні особливості змін з боку показників, які вивчались, у хворих з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу?

Висновок

Дисертаційна робота Бородавко О.І. на тему: «Оцінка оксидативного стресу та шляхи його корекції у осіб з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, у осіб, які постійно проживають в умовах промислового регіону» є завершеною науковою працею, що містить раніше

не захищені наукові положення та отримані безпосередньо автором науково обґрунтовані результати, які вирішують актуальне завдання внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування хворих на цукровий діабет 2 типу та остеопороз шляхом призначення до базисної терапії тіотриазоліну.

За актуальністю, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною отриманих результатів, обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, дисертаційна робота Бородавко О.І. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) щодо кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри загальної практики –
сімейної медицини, гастроентерології,
фізичної та реабілітаційної медицини

ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,

д.мед.н., професор



Кузнецова Л. П.

