

Відгук

офіційного опонента першого проректора з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України, член-кореспондента НАМН України
Гжегоцького Мечислава Романовича
на дисертаційну роботу Мусієнко Анни Сергіївни
«Вікові зміни кісткової тканини та їх механізми в чоловіків при фізіологічному старінні», подану до офіційного захисту в Спеціалізовану вчену раду Д 26.551.01 у ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія (222 «Медицина»).

Актуальність теми. Дисертаційна робота Мусієнко А. С. присвячена вирішенню актуального завдання в галузі фізіології щодо визначення вікових змін кісткової тканини та їх механізмів в чоловіків при фізіологічному старінні. Старіння – незворотній і неблаганний процес, який характеризується поступовою втратою організмом фізіологічної цілісності, яка веде до збільшення молекулярних, метаболічних, морфологічних та функціональних порушень в організмі людини, в тому числі кісткової тканини. В старості рівень кісткової маси визначають дві основні детермінанти: максимальна кількість кісткової маси, що досягається в період формування скелета та швидкість подальшої втрати кісткової тканини. Існує три основні вікові процеси, які призводять до зниження кісткової маси: втрата трабекулярної кістки, зменшення маси кортикальної кістки та підвищена резорбція на ендокортикальній поверхні кістці.

Дисертаційна праця є оригінальним дослідженням, що присвячене важливій сучасній науковій проблемі — особливостям впливу старіння на кісткову тканину чоловіків. Поступово розширюються уявлення про фактори ризику і механізми розвитку

остеопорозу, проте залишаються невивченими особливості вікових змін мінеральної щільності, якості та метаболізму кісткової тканини в умовах фізіологічного старіння. Не визначені вік початку, темпи та локалізація втрати кісткової маси, а також фактори, які сприяють змінам кісткової тканини з віком, а саме зміни тілобудови, гормонального статусу та маркерів метаболізму кісткової тканини.

Отримані наукові данні, їх теоретичне та практичне значення дозволяють зробити висновок про актуальність рецензованої дисертаційної праці.

Ступінь обґрунтованості і достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна.

Дисертаційна робота являє собою завершене наукове дослідження, в якому міститься цілісний і новий підхід до вирішення складної задачі – визначення вікових особливостей показників кісткової тканини у практично здорових чоловіків. В роботі застосовано нові спеціальні методи – денситометричний, рентгенморфометричний аналіз, визначення якості кісткової тканини та маркерів ремоделювання кісткової тканини. Подібний методичний підхід надав можливість автору отримати результати, що достовірно віддзеркалюють зміст широкого діапазону аспектів предмету наукового дослідження. Наукове дослідження виконано на достатньо високому рівні.

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

Дисертаційна робота виконана у відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф.Чеботарьова НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи: «Розробка комплексної програми діагностики, профілактики та лікування дефіциту й недостатності вітаміну D у хворих старших вікових груп з патологією кістково-м'язової системи» (№ державної реєстрації 0112U000526), «Розробка та впровадження комплексної системи діагностики, лікування й профілактики системного остеопорозу та його ускладнень у населення України на різних рівнях надання медичної допомоги» (№ державної реєстрації 0115U000613) та «10-річний ризик та частота

остеопоротичних переломів у населення України: вікові та регіональні особливості» (№ державної реєстрації 0118U100273), в яких автор був співвиконавцем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що дисертанткою А.С. Мусієнко у ході проведених досліджень вперше продемонстровані вік-асоційовані зміни показників мінеральної щільності та якості кісткової тканини за умов фізіологічного старіння у чоловіків. Встановлено, що за умов фізіологічного старіння втрата кісткової маси переважає на рівні шийки стегнової кістки і складає 10,0 %. Отримані нові дані, щодо вікових зміни показника якості трабекулярної кісткової тканини (ТБС) у практично здорових чоловіків та відсутності вірогідних зв'язків з еральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ). Вперше в Україні виявлено залежність показників МЩКТ від показників тілобудови (жирова та знежирена маса) у практично здорових чоловіків. Також продемонстровано зв'язок між якістю трабекулярної кісткової тканини та показниками жирової маси. Отримані нові данні, щодо вік-асоційованих змін біохімічних маркерів ремоделювання у практично здорових чоловіків й продемонстровано їх зв'язок з показниками мінеральної щільності та якості кісткової тканини. Вперше в Україні визначені межі діагностичного та терапевтичного втручання з метою профілактики остеопоротичних переломів на підставі визначення 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів у чоловіків та встановлена потреба у денситрометричному обстеженні у практично здорових чоловіків.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Одержані автором результати мають не лише теоретичну новизну, а й свідчать про оригінальне поєднання з науково-практичним значенням та перспективними їх подальшого використання в теоретичній і практичній медицині.

Теоретичне значення дисертаційної праці пов'язане із суттєвим розширенням існуючих нині уявлень про особливості та механізми

вікових змін кісткової тканини у чоловіків. Більшість наукових публікацій присвячені дослідженню вікових, гендерних аспектів структурних змін кісткової тканини. Зокрема, з літературних джерел відомі результати широкого спектра діагностики, лікування та профілактики остеопорозу жінок. В той же час, визначення механізмів у чоловіків різних вікових груп заслуговує на більшу увагу науковців.

Практичне значення результатів, отриманих А.С.Мусієнко дозволяє суттєво розширити підходи до діагностики, в тому числі донозологічної та лікування і профілактики остеопорозу у чоловіків. Зокрема для системи охорони здоров'я визначено показники мінеральної щільності, якості та метаболізму кісткової тканини в чоловіків різного віку в умовах фізіологічного старіння, що покращує діагностичні підходи до оцінки стану кісткової тканини;

- встановлено негативний вплив ожиріння на показники якості кісткової тканини без змін мінеральної щільності, що необхідно враховувати при оцінці ризику переломів у цієї категорії пацієнтів;

- розроблено та запропоновано референтні дані щодо нижньої межі 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів та переломів шийки стегнової кістки для практично здорових чоловіків різного віку визначених згідно української моделі інструменту оцінки 10-річної імовірності переломів (FRAX), що дозволить визначити контингент чоловіків, які потребують діагностики стану кісткової тканини.

Структура дисертації.

Дисертаційна робота А.С.Мусієнко викладена українською мовою на 170 сторінках друкарського тексту (основного тексту – 151 сторінка), складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (164 найменування: 10 – кирилицею, 154 – латиницею), додатків. Роботу ілюстровано 40 таблицями та 27 рисунками.

У роботі міститься анотація, у якій представлено короткий зміст роботи (українською та англійською мовами), список друкованих праць.

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дисертаційного дослідження та показано зв'язок роботи із науковими програмами, темами і планами. Сформульовано мету, об'єкт, предмет і методи наукового дослідження; наведено дані щодо наукової новизни, теоретичного і практичного значення роботи; інформацію про впровадження результатів в практику; відображено особистий внесок здобувача у виконання роботи; представлено інформацію щодо апробації результатів та публікацій за результатами дослідження.

Огляд літератури складається з шести підрозділів та викладений на 19 сторінках тексту і свідчить про те, що Мусієнко А. С. опрацювала великий масив сучасної вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, яка стосується предмету дисертації. Особлива увага приділяється аналізу даних щодо дії різних факторів на мінеральну щільність та якість кісткової тканини за умов фізіологічного старіння. Завершує огляд літератури короткий підсумок, який переконує нас в необхідності подальшого вивчення питання вікових змін кісткової тканини та їх механізмів в чоловіків при фізіологічному старінні.

У розділі **«Матеріали і методи дослідження»** дисертант надає детальну характеристику клінічного матеріалу. В подальших частинах розділу подано характеристику застосованих методів інструментального та лабораторного дослідження. Окрема увага приділена різним аспектам обстеження кісткової тканини, включаючи визначення мінеральної щільності, якості та метаболізму кісткової тканини. Методи статистичного аналізу із застосуванням сучасних інструментів забезпечують переконливість отриманих результатів і обґрунтованість висновків.

Результати дисертаційної роботи викладені в шістьох розділах дисертації відповідно до конкретних завдань дослідження.

У **розділі 3** викладено результати власних досліджень, присвячених вивченню мінеральної щільності кісткової тканини у

практично здорових чоловіків різного віку. У ході дослідження автором показано, що МЦКТ на рівні шийки стегнової кістки знижується з віком й вірогідно нижчі показники зареєстровані у осіб віком 60-69 та 70-79 років в порівнянні з віковою групою 20-29 років, тоді як на рівні поперекового відділу хребта МЦКТ збільшується. Розділ структурований на 3 підрозділи, викладений на 15 сторінках, містить 9 таблиць та ілюстрований 4 рисунками.

У розділі 4 розкрито особливості показника TBS у практично здорових чоловіків різного віку. Дисертантом показано, що найвищі значення показника TBS визначені у чоловіків вікової групи 20-29 років, достовірно нижчі показники TBS встановлено у віці 50-59 років, 60-69 років та 70-79 років порівняно з чоловіками вікової групи 20-29 років. Розділ структурований на 2 підрозділи, викладений на 12 сторінках, містить 4 таблиці та ілюстрований 6 рисунками.

У розділі 5 представлені вікові особливості тілобудови, а саме вірогідне збільшення жирової маси всього тіла зі зростання показника співвідношення андроїдного/геноїдного розподілу жирової тканини та зниження показника знежиреної маси. Показано, що індекс жирової маси збільшується з віком і є вірогідно вищим у осіб групи 40-49, 50-59, 60-69 та 70-79 років порівняно з особами віком 20-29 років, а індекс знежиреної маси зменшується з віком і є вірогідно нижчим у осіб віком 70-79 та 80-89 років. Автором встановлені вік-асоційовані зміни тілобудови, які полягають у зменшенні знежиреної маси, що проявлялося зростанням частоти пресаркопенії з віком та у віковій групі 50-59 років становить 5,3 %, 60-69 років – 5,1 %, 70-79 років – 15,1 %, 80-89 років – 41,0 %. Розділ викладений на 11 сторінках, містить 7 таблиць та ілюстрований 3 рисунками.

У розділі 6 висвітлені особливості впливу показників тілобудови на характеристики кісткової тканини, зокрема мінеральна щільність кісткової тканини чоловіків більшою мірою асоціюється із показниками знежиреної маси та не залежить від жирової маси, а показник якості кісткової тканини вірогідно знижується зі зростання індексу жирової маси при відсутності зв'язків із знежиреною масою. Також акцентовано увагу на ролі розподілу жирової тканини –

андроїдний чи геноїдний тип. Детальне вивчення зв'язків показників тілобудови та характеристик кісткової тканини є перевагою роботи, оскільки може пояснити розбіжності в даних літератури, де до групи високого ризику остеопоротичних переломів відносять пацієнтів із низьким індексом маси тіла (менше 19) та осіб з ожирінням. Розділ структурований на 2 підрозділи, викладений на 13 сторінках, містить 6 таблиць та ілюстрований 6 рисунками.

У розділі 7 представлені зміни маркерів ремоделювання кісткової тканини з віком у практично здорових чоловіків та їх вплив на мінеральну щільність та якість кісткової тканини. Автором встановлено, що найвищі рівня маркерів резорбції та формування кісткової тканини зареєстровані у осіб віком 20-29 років, без вірогідних відмінностей у осіб інших вікових груп. У цьому розділі показано, що у практично здорових чоловіків маркер формування асоціюється із показником мінеральної щільності кісткової тканини. На тлі вірогідного зниження рівнів вільного та біологічно доступного тестостерону з віком, встановлено достовірно нижчі показники якості кісткової тканини у осіб з низьким рівнем загального тестостерону. Розділ структурований на 4 підрозділи, викладений на 17 сторінках, містить 6 таблиць та ілюстрований 8 рисунками.

У розділі 8 представлена 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів у практично здорових чоловіків та її зростання з віком. Автором виділені межові значення 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів української версії FRAX як критерій необхідності/доцільності проведення денситометричного обстеження, що є дуже важливим для практичної медицини і дозволить покращити діагностику та профілактику остеопорозу. Розділ викладений на 7 сторінках, містить 3 таблиці та ілюстрований 1 рисунком.

Автор після кожного розділу наводить короткі висновки представленого фрагменту, а також перелік наукових праць, де опубліковані результати власних досліджень.

У розділі аналіз і узагальнення результатів дисертантка підсумовує результати проведених досліджень, порівнює їх з даними

інших дослідників, підкреслює нові дані одержані під час виконання дисертаційної роботи. Обговорення ключових її результатів проведено послідовно, коректно і логічно, що дозволило авторові зробити аргументовані висновки, які сформульовані достатньо чітко і відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Повнота викладу основних результатів у наукових фахових виданнях. Основні наукові результати дисертації опубліковані у 26 наукових роботах, з яких: 11 наукових статей (6 у фахових виданнях та індексованих виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України для опублікування результатів дисертаційних досліджень, 3 статі у закордонних виданнях (2 з яких у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу)), три інформаційні листи, один огляд літератури, 12 тез доповідей у збірниках і матеріалах наукових форумів. Дисертаційна робота написана державною мовою, логічно структурована, відзначається академічним стилем викладання матеріалу. Рукопис ілюстровано якісними рисунками та таблицями.

Висновки повністю відображають усі наукові положення дисертації, є науково обґрунтованими, відповідають меті і завданням.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення, обсягу, науково-теоретичного та практичного значення, висновків у представленій дисертаційній праці не виявлено. Дисертація відіграє суттєве практичне значення як для вікової фізіології, так і для практичної охорони здоров'я.

В роботі використовуються сучасні методи досліджень, дисертація гарно підготовлена та широко ілюстрована.

Позитивно оцінюючи працю в цілому, слід вказати на окремі зауваження, які не впливають на загальну позитивну оцінку роботи та не зменшують її наукової цінності:

1. У дисертаційній праці зустрічаються деякі стилістичні огріхи, зокрема стор. 35, 39, 45, 108.

2. В огляді літератури “Морфофункціональні зміни кісток при старіння” забагато даних, які мають дотичне значення, також бажано більше використовувати праці вітчизняних авторів.
3. В тексті автореферату дисертації відсутній перелік умовних скорочень.
4. В ході аналізу механізмів виникнення змін кісткової тканини чоловіків в процесі старіння доцільно було б оговорити їх вплив на судинну систему. Оскільки добре відомо, що порушення мікроциркуляторних процесів призводять до морфофункціональних змін у кістках.
5. При вивченні впливу вітаміну Д на показники мінеральної щільності та якості кісткової тканини чоловіків не вказано в які пори року проводились ці дослідження.
6. Які із досліджуваних Вами показників доцільно використовувати у якості маркерів ранньої донозологічної діагностики остеопенічного синдрому у чоловіків різного віку ?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам. Проведений аналіз дисертаційного дослідження Мусієнко Анни Сергіївни на тему “Вікові зміни кісткової тканини та їх механізми в чоловіків при фізіологічному старінні” виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Поворознюка Владислава Володимировича, що подана до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.551.01 у Інституті геронтології імені Д.Ф.Чеботарьова НАМНУ на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 “нормальна фізіологія” свідчить, що у даній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального в галузі фізіології завдання вивчення вікових змін кісткової тканини та механізми їх виникнення у чоловіків.

За актуальністю, методичним рівнем проведеного дослідження, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів, повнотою викладення матеріалів в опублікованих працях та їх впровадження у практику, дисертація Мусієнко А.С. відповідає

вимогам п.11 Постанови Кабінету Міністрів України “Порядок присудження наукових ступенів” від 24.07.2013р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015р. і № 1159 від 30.12.2015р.), Наказу Міністерства освіти і науки № 40 від 12.01.2017р. “Про затвердження Вимог до оформлення дисертації”, а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 — нормальна фізіологія.

**Перший проректор з науково-педагогічної роботи
професор кафедри нормальної фізіології
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького,
заслужений діяч науки і техніки України,
член-кореспондент НАМН України
доктор медичних наук, професор**

М. Р. Гжегоцький М. Р. Гжегоцький

Засвідчую:

**Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького,**



С.П. Ягело С.П. Ягело