

ВІДГУК

офіційного опонента 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 Д26.551.01 ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Вікові зміни кісткової тканини і пов'язані з ними захворювання опорно-рухового апарату є надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини. Особливе занепокоєння клініцистів викликає все більш широке розповсюдження хронічних захворювань опорно-рухового апарату і пов'язаних з ними ускладнень серед осіб молодого та зрілого віку. Ці захворювання вимагають коштовного лікування, супроводжуються тривалою втратою працевздатності, порушенням соціальної адаптації і зниженням якості життя людини в цілому. У зв'язку з цим дослідження механізмів вікових змін кісткової тканини, вдосконалення методів їх своєчасної діагностики, лікування та профілактики мають безперечний науковий і практичний інтерес.

Процес старіння кістяку людини асоціється, перш за все, зі зниженням мінеральної щільності кісток, які входять до його складу. Проте міцність кісток залежить не тільки від мінеральної щільності кісткової тканини, але й від цілої низки інших факторів, таких як її мікроархітектоніка, особливості метаболізму та стану органічного матриксу, наявності мікропошкоджень та ін. Незважаючи на значну кількість досліджень, фізіологічна значимість цих факторів у вікових змінах мінеральної щільності та якості кісткової тканини при фізіологічному старінні залишається не вивченою.

В зв'язку з цим дисертаційна робота Мусієнко Анни Сергіївни, яка присвячена дослідженню вікових змін кісткової тканини та їх механізмів у чоловіків при фізіологічному старінні, є надзвичайно актуальною та має важоме наукове, медико-соціальне і практичне значення.

Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату: «Розробка комплексної програми діагностики, профілактики та лікування дефіциту й недостатності вітаміну D у хворих

старших вікових груп з патологією кістково-м'язової системи», 2012-2014 рр. (№ 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», 2015-2017 рр. (№ державної реєстрації 0115U000613) та «10-річний ризик та частота остеопоротичних переломів у населення України: вікові та регіональні особливості» 2018-2020 рр. (№ державної реєстрації 0118U100273). Здобувачка була співвиконавцем даних наукових робіт.

Достовірність і новизна наукових положень, висновків і практичних рекомендацій.

У дисертаційній роботі наведено нові дані про механізми вік-асоційованих змін мінеральної щільності та якості кісткової тканини у чоловіків при фізіологічному старінні. Авторкою встановлено, що вікові зміни якості трабекулярної кісткової тканини у практично здорових чоловіків не пов'язані зі зміною її мінеральної щільності. Отже, на якість кісткової тканини поперекового відділу хребта не впливають дегенеративно-дистрофічні зміни, які відбуваються в ньому з віком, і які, згідно сучасних теорій, призводять до підвищення мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків старших вікових груп.

Анною Сергіївною отримано нові дані про залежність мінеральної щільності кісткової тканини від жирової та знежиреної маси тіла практично здорових чоловіків. Уточнено характер і ступень прояву кореляційних зв'язків між показниками якості трабекулярної кісткової тканини та жирової маси, а також біохімічними маркерами ремоделювання та показниками мінеральної щільності і якості кісткової тканини. Визначено межі діагностичного та терапевтичного втручання з метою профілактики остеопоротичних переломів на підставі визначення 10-річної ймовірності їх виникнення та обґрунтовано потребу у денситометричному обстеженні практично здорових чоловіків.

На основі результатів досліджень розроблено три інформаційні листи про нововведення у системі охорони здоров'я.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження Мусієнко Анни Сергіївни мають теоретичне значення оскільки вони суттєво розширяють існуючи уявлення про механізмі вік-асоційованих змін кісткової тканини при фізіологічному старінні. Практичне значення результатів полягає в обґрунтуванні необхідності враховувати негативний вплив ожиріння на якість кісткової тканини без змін її мінеральної щільності при оцінці ризику переломів у цієї категорії пацієнтів. Безумовну практичну цінність мають розроблені референтні дані щодо ймовірності

виникнення остеопоротичних переломів та переломів шийки стегнової кістки у практично здорових чоловіків різного віку. Це дозволить лікарям точніше визначати контингент чоловіків, якім необхідна діагностика стану кісткової тканини.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес та наукову роботу 6 вищих навчальних закладів, науково-дослідних інститутів та лікувальних установ України.

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

У дисертації представлено фактичні дані та теоретичні узагальнення, які є власним науковим здобутком автора. Робота виконана з позиції доказової медицини. В основі наукової роботи Мусієнко Анни Сергіївни лежать результати обстеження 342 практично здорових чоловіків у віці від 20 до 89 років без остеопорозу і остеопоротичних переломів, без патології з доведеним впливом на кісткову тканину, а також соматичної патології в суб- та декомпенсованому стані. Для досягнення мети авторка проводила загальне клінічне обстеження та анкетування пацієнтів. При виконанні роботи були використані такі сучасні та високоінформативні методи досліджень, як двохфотонна рентгенівська абсорбціometрія, методика TBS iNsight®, метод електрохемілюмінісценції та інші.

Усі цифрові дані піддавались ретельному статистичному аналізу з використанням програм Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC®.

Дослідження проведено на високому науковому та методичному рівні. Вибрані автором методики різнопланові, сучасні, дозволяють досягнути мети дослідження, що гарантує абсолютну доброкісність отриманої наукової інформації. Достовірність результатів та висновків роботи забезпечена репрезентативністю дослідних груп, аргументованістю вибору об'єкта та предметів дослідження, використанням сучасних методів статистичного аналізу цифрових даних. Все це забезпечило високу ступінь обґрунтованості та достовірності основних положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні наукові положення дисертації повною мірою викладені в опублікованих дисертантом 26-ти наукових працях, із яких 11 статей (з них 4 - у фахових виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України для опублікування результатів дисертаційних досліджень, 3 статті - в закордонних виданнях, 1 - огляд літератури, 3 - інформаційні листи. Матеріали дисертації неодноразово

були оприлюднені на наукових форумах різного рівня (у тому числі міжнародних).

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації.

Дисертація викладена на 170 сторінках друкарського тексту (з них 151 сторінка основного тексту), оформлена згідно з існуючими вимогами. Структура її традиційна. Дисертація містить анотацію, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота добре ілюстрована 27 рисунками та 40 таблицями. Список літератури оформленний відповідно до існуючих вимог і містить 164 найменувань.

В анотації представлено короткий зміст роботи (українською та англійською мовами), список друкованих праць.

У вступі обґрунтована актуальність теми дисертаційного дослідження та показано зв'язок роботи із науковими програмами та темами, сформульована мета й завдання роботи, окреслена наукова новизна та практична цінність отриманих результатів, особистий внесок здобувача, наведені дані про апробацію результатів дисертації та публікації

У розділі 1 (огляд літератури) представлено нові дані літератури відносно ролі генетичних, молекулярних та клітинних факторів в змінах кістково-м'язової тканини при старінні. Ретельно аналізуються дані літератури щодо впливу статевих гормонів та жирової тканини на кістку, надається детальна характеристика факторам ризику, що негативно впливають на МЦКТ.

Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень» детально описані об'єкти та дизайн дослідження. Окрему увагу приділено методам обстеження кісткової тканини - визначення її мінеральної щільності, якості та метаболізму, а також статистичним методам опрацювання результатів дослідження.

У розділі 3 представлено результати вивчення мінеральної щільності кісткової тканини у практично здорових чоловіків різного віку. Автором показано, що МЦКТ на рівні шийки стегнової кістки знижується з віком, проте відмінностей МЦКТ проксимального відділу стегнової кістки з віком не встановлено. У чоловіків при фізіологічному старінні встановлено зростання МЦКТ на рівні поперекового відділу хребта, що пояснюється прогресуванням дегенеративно-дистрофічних змін хребта з віком. Встановлено, що чоловіки з надлишковою масою тіла та ожирінням мають вірогідно вищу МЦКТ на рівні попереч-

кового відділу хребта, шийки стегнової кістки, всього скелета і кісток передпліччя порівняно з чоловіками, які мають нормальну масу тіла.

У розділі 4 представлено дані про особливості змін якості трабекулярної кісткової тканини у практично здорових чоловіків різного віку. Показано, що показники якості трабекулярної кісткової тканини у чоловіків старше 50 років знижувалися, в той час як МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта вірогідно зростала. Встановлено, що у чоловіків з ожирінням якість трабекулярної кісткової тканини була вірогідно нижче, ніж у чоловіків з нормальнюю масою тіла.

У розділі 5 висвітлено вікові зміни тілобудови, а саме збільшення жирової маси всього тіла та зниження показника знежиреної маси. Показано, що жирова маса всього тіла зростала переважно за рахунок підвищення показників жирової маси в ділянці тулуба. Авторка звертає увагу на зростання частоти пресаркопенії з віком.

У розділі 6 представлено результати досліджень характеру впливу вікових змін тілобудови на стан кісткової тканини. Встановлено, що МЩКТ більшою мірою асоціюється із показниками знежиреної маси та не залежить від жирової маси, а показник якості кісткової тканини вірогідно знижується зі зростанням індексу жирової маси при відсутності зв'язків із знежиреною масою.

У розділі 7 представлено зміни маркерів ремоделювання кісткової тканини з віком у практично здорових чоловіків та їх вплив на МЩКТ та якість кісткової тканини. Встановлено, що після досягнення піку кісткової маси (20-29 років), вміст маркеру резорбції вірогідно зменшується і в подальшому вірогідно не відрізняється у практично здорових чоловіків віком від 30 до 89 років. Показано, що достовірно нижчі показники якості кісткової тканини мають особи з низьким рівнем загального тестостерону.

У розділі 8 представлено результати визначення 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів у практично здорових чоловіків. Авторкою виділені межові значення такої ймовірності, а також необхідності та доцільноти проведення денситометричного обстеження, що є дуже важливим для практичної медицини для ранньої діагностики остеопенії і остеопорозу.

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

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів» авторка проводить ретельний аналіз результатів досліджень, співставляючи їх з даними літератури. Обговорення ключових результатів роботи проведено послідовно, коректно і логі-

чно, що дозволило Анні Сергіївні зробити аргументовані висновки, які сформульовані достатньо чітко і відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Висновки, що зроблені авторкою по результатам роботи, досить обґрунтовані, логічно пов'язані з результатами досліджень та повністю відповідають завданням дослідження, які були поставлені перед здобувачем.

Зміст автoreферату повною мірою відображає структуру та відповідає основним положенням дисертації.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації .

Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог ДАК МОН України. Вона має ретельно продуманий дизайн, гарно підготовлена та проілюстрована. Проте у процесі ознайомлення з роботою виникли деякі зауваження та запитання, а саме:

В тексті дисертації зустрічаються невдалі вирази, поодинокі помилки та опечатки. Наприклад: «генетичні порушення в генах» (с.20) , «ІМТ, а також показники ... можуть впливати на стан кісткової тканини» (с.92); «за умов старіння» замість «при старінні» (с.4).

На деяких рисунках не наведено планок похибок або позначення шкал (с.77, 79,82,90).

При обговоренні результатів бажано було б навести якусь узагальнюючу схему або малюнок за результатами отриманих даних.

Для оцінки тісноти зв'язку між однією змінною (МЦКТ) і сукупністю інших змінних доцільніше було використовувати коефіцієнт множинної, а не парної кореляції.

Висновок 6 доцільно було почати з результатів оцінки ймовірності 10-річних переломів стегнової кістки, а за тим вже говорити про потреби денситометричних досліджень.

При аналізі дисертаційної роботи виникли питання, які потребують уточнення і на які хотілося б почути відповідь дисертанта:

1. Як відомо зміни маси кісткової тканини визначається не тільки інтенсивністю процесів її формування і резорбції, але їх збалансованістю. Що Ви можете сказати про це на підставі результатів Ваших досліджень?

2. Як ви можете пояснити той факт, що зі збільшенням мінеральної щільності кісток дистального відділу передпліччя з віком, частота переломів цих кісток (за даними статистики) також зростає?

3 У своїй роботі Ви показали що показник якості трабекулярної кістки не пов'язаний з її мінеральною щільністю. Скажіть, будь ласка, які морфофункціональні чи інші особливості кісткової тканини відображає показник якості, який ви ви-

значали в своїй роботі і чому можливість його використання обмежена кістками поперекового відділу хребта?

Відзначені зауваження та запитання не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, мають лише дискусійний, уточнюючий або рекомендаційний характер.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація Мусієнко Анни Сергіївни на тему: «Вікові зміни кісткової тканини та їх механізми в чоловіків при фізіологічному старінні», яка подана до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.551.01 ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія, містить теоретичне узагальнення та вирішення актуальної наукової задачі в галузі фізіології та медицини – визначення механізмів вікових змін кісткової тканини та вдосконалення методів їх ранньої діагностики. Дисертація Мусієнко Анни Сергіївни є самостійною, закінченою кваліфікаційною науковою роботою. За свою актуальністю, обсягом, науково-методичним рівнем досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертація відповідає вимогам п. 11 Постанови Кабінету Міністрів України «Порядок присудження наукових ступенів» від 24.07.2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. і №1159 від 30.12.2015 р.), Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія.

Офіційний опонент

завідувач відділу клінічної фізіології
сполучної тканини Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця НАН України,
доктор медичних наук,
старший науковий співробітник

М. І. Левашов



Підпис М. І. Левашов
засвідчує:
Членний секретар О. І. Марголіс