

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук Майко Вячеслава Михайловича на дисертаційну роботу лікаря ортопеда травматолога відділення травматології клініки ушкоджень Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону м. Вінниці Кузіва Євгена Любомировича «Вплив застосування вітамінів D₃ та E на зміни структурно-функціонального стану кісткової та хрящової тканини при експериментальній глюкокортикоїд-індукованій остеохондропатії» представлену для розгляду Спеціалізованій вченій раді Д 26.606.01 ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія

Актуальність проблеми

Остеопороз, як первинний, так і вторинний є одним із найбільш розповсюджених захворювань, що займає провідне місце в структурі захворюваності і смертності населення. За даними ВООЗ він є другою за значущістю хворобою після серцево-судинних захворювань. За даними Міжнародного фонду остеопорозу біля 200 млн людей в світі страждають на остеопороз. В Україні кількість хворих на ОП є більшою за 3 млн осіб (2,5 млн – жінки, 900 тис. – чоловіки), тобто кожен 4-й дорослий мешканець нашої країни страждає на цю патологію. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз є однією з тяжких форм вторинного остеопорозу. Ця патологія займає не лише перше місце в етіологічній структурі вторинного остеопорозу, але і обумовлює більше половини усіх випадків остеопорозу у молодому віці. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз характеризується швидкою втратою кісткової маси і підвищенням вірогідності переломів вже в ранні терміни після початку ГК-терапії, що викликає необхідність у первинній профілактиці переломів у пацієнтів групи високого ризику, що отримують стероїди. На сьогодні рівень

ефективності такої профілактики щодо зменшення ризику виникнення низькоенергетичних переломів різної локалізації сягає близько 50 %. Отже, дослідження, що мають на меті пошук нових засобів і способів профілактики та лікування такого соціально-значущого захворювання, яким є остеопороз, залишаються актуальними.

В останні роки серед інших лікарських засобів профілактики та терапії глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу важливе місце займають препарати вітамінів D та E. В Україні, як і в усьому світі, продовжують проводитись дослідження з вивчення впливу цих вітамінів на процеси розвитку глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу. Робіт, проведених на експериментальному матеріалі із залученням комплексу біохімічних, остеометричних, гістологічних та гістоморфологічних показників для вивчення запобіжного впливу вітамінів D та E на структурно-функціональні властивості компактної та губчастої кістки, на суглобовий та епіфізарний хрящі на фоні розвитку глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу, раніше не проводилось. Саме ця обставина і спонукала автора до проведення даного наукового дослідження.

Таким чином, все викладене вище зумовлює наукову і практичну актуальність та загальне медичне значення проблеми, яку визначив дисертант для вирішення теоретичних і практичних питань у своїй науковій роботі.

Мета дослідження сформульована чітко і ясно, конкретно і комплексно.

Задачі дослідження відповідають його меті та вирішені відповідно до запланованого обсягу.

Методи дослідження. В дисертаційній роботі застосовані біохімічні, остеометричні, гістоморфологічні, гістоморфометричні, статистичні методи дослідження. Всі вони були адекватними відповідно до мети і задач дослідження, а результати, що були отриманні при їх застосуванні, надали змогу об'єктивно оцінити превентивний ефект поєднаного застосування

вітамінів D₃ та E щодо розвитку змін структурно-функціонального стану кісткової та хрящової тканин при експериментальній глюкокортикоїд-індукованій остеохондропатії.

Наукова новизна дослідження

В дисертаційній роботі доповнено дані щодо змін такого біохімічного показника як рівень лужної фосфатази та її ізоферментів в плазмі крові при розвитку глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії.

Отримано нові наукові дані про зміни остеометричних, біохімічних, гістоморфологічних і гістоморфометричних показників у експериментальних тварин з моделлю глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії на фоні превентивного поєданого застосування вітамінів D₃ та E і проведено їх порівняння з відповідними параметрами у тварин, у яких з метою профілактики розвитку глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії застосовувався лише вітамін D₃.

Практична значущість роботи

Результати експериментального вивчення ефективності превентивного поєданого застосування вітамінів D₃ та E на розвиток змін структурно-функціонального стану кісткової та хрящової тканин у тварин з глюкокортикоїд-індукованою остеохондропатією, а саме зміни біохімічних, остеометричних, гістологічних та гістоморфометричних показників, можуть бути застосовані при подальших наукових експериментальних дослідженнях, присвячених профілактиці та корекції зазначеного патологічного процесу. Отриманий позитивний ефект поєданого застосування вітамінів D₃ та E при експериментальній глюкокортикоїд-індукованій остеохондропатії може стати підґрунтям для майбутнього клінічного дослідження щодо використання цих засобів у хворих, що отримують тривалу глюкокортикоїдну терапію.

Апробація роботи

За темою дисертації опубліковано 8 друкованих робіт, 7 з яких – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України.

Основні положення та результати роботи оприлюднені та обговорені на: IV міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2015); XVII з'їзді ортопедів-травматологів України (Київ, 2016); науково-практичній конференції, присвяченій 220-річчю заснування Одеського військового госпіталю «Актуальні питання надання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного і мирного часу» (Одеса, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні дослідження в ортопедії та травматології (Четверті наукові читання, присвячені пам'яті академіка О.О. Коржа) (Харків, 2018).

Структура та обсяг дисертації

Дисертацію викладено на 147 сторінках друкованого тексту, вона складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел та додатків, 15 таблиць та 23 рисунків включно. Перелік джерел медичної інформації містить 214 посилань, з яких 90 – кирилицею та 124 – латиницею.

Коротка характеристика окремих розділів дисертації.

Вступ містить всі необхідні пункти. У ньому ясно обґрунтована актуальність проблеми і необхідність проведення даного дослідження. Мета та завдання дослідження сформульовані чітко, тут представлено наукову новизну отриманих результатів та їх практичне значення.

В **першому розділі** «Проблема остеопорозу: сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування» автором представлений огляд сучасних літературних джерел. Тут розкрито медико-соціальну значущість остеопорозу та глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу, представлено положення про патогенетичні аспекти розвитку цих патологічних станів, проведено аналіз сучасних напрямків для їх діагностики та лікування.

Проведений аналіз наукової літератури демонструє важливість проблеми глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу для сучасної медицини та розкриває невирішені до кінця питання щодо його лікування та профілактики. Загалом, розділ написаний послідовно, займає 25 сторінок, що відповідає вимогам для дисертаційних робіт.

В **другому розділі** «Матеріали та методи дослідження» представлена характеристика об'єктів дослідження, яке за своїм змістом було експериментальним і виконувалось з дотриманням загальноприйнятих світових та вітчизняних норм поводження з експериментальними тваринами. В дослідження було включено 68 щурів-самців лінійної породи Вістар, з яких було сформовано 4 групи (по 17 в кожній) в залежності від лікарських речовин, що вони отримували протягом експерименту. Експеримент був спланований чітко, сформовані дослідні групи тварин відповідали меті і завданням дослідження.

В цьому розділі представлені методи біохімічних досліджень, які є сучасними і адекватно відображають стан мінерального та D-вітамінного обміну. Також тут описані застосовані методики морфометричного та гістоморфометричного досліджень. Статистична обробка результатів здійснена за допомоги програми Statistica з використанням для порівняння відповідних показників незалежних груп непараметричного критерію Колмогорова-Смірнова, а для оцінки кореляційних зав'язків – коефіцієнта кореляції Пірсона. Зауважень до даного розділу немає.

У **третьому розділі** «Структурно-функціональний стан кісткової тканин, суглобового та епіфізарного хрящів при тривалому застосуванні преднізолону в експерименті» автором представлені результати, що відображають вплив преднізолону на загальний стан, масу тіла, остеометричні показники у тварин. Тут продемонстрований суттєвий вплив тривалого застосування преднізолону на показники мінеральної щільності кісткової тканини та біохімічні показники, що відображають стан мінерального та D-вітамінного обміну, а також супутні зміни

морфологічної будови діафіза стегнової кістки, суглобового і проксимального епіфізаного хрящів. Морфологічні ознаки змін в гістологічній структурі цих анатомічних утворень підтверджені змінами відповідних гістоморфометричних показників. Визначені структурно-функціональні зміни кісткової та хрящової тканин у тварин, що отримували преднізолон, засвідчили про адекватність застосованої експериментальної моделі глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії, а також про можливість її застосування для оцінки ефективності дії профілактичних та/або лікувальних медичних засобів при зазначеному патологічному процесі. Розділ написаний послідовно, містить 9 рисунків. Зауважень до даного розділу немає.

В четвертому розділі «Вплив вітамінів D₃ та E на мінеральний та D-вітамінний обмін на фоні тривалого застосування преднізолону» представлені зміни відповідних показників у експериментальних тварин після застосування вітаміну D₃ та одночасно застосування вітамінів D₃ та E та проведено їх порівняння з відповідними показниками, визначеними у інтактних тварин, у тварин з розвиненою глюкокортикоїд-індукованою остеохондропатією та між собою. Проведена порівняльна оцінка всіх відповідних показників продемонструвала більш позитивну профілактичну дію сумісного превентивного застосування вітамінів D₃ та E щодо попередження розвитку глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії порівняно з впливом, що спостерігається при використанні тільки вітаміну D₃, що було підтверджено змінами маси тіла експериментальних тварин, масою великогомілкової кістки, показниками, що відображають мінеральну щільність кісткової тканини та біохімічними показниками.

П'ятий розділ «Вплив вітамінів D₃ та E на морфологічну будову діафіза стегнової кістки, суглобового і проксимального епіфізарного хрящів при моделюванні глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії» містить результати гістоморфологічного та гістоморфометричного досліджень, що були визначені у тварин, що отримували тільки вітамін D₃,

і у тварин, що отримували одночасно два вітаміни. Оцінка і порівняння отриманих відповідних результатів в групах продемонструвало, що превентивне введення вітаміну D₃ або одночасно вітамінів D₃ та E, справляють профілактичний ефект щодо розвитку морфологічних змін структурно-функціонального стану компактної кісткової тканини, суглобового хряща головки стегнової кістки та епіфізарного хряща проксимального епіметафіза стегнової кістки при моделюванні глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії. Також, превентивне застосування вітамінів D₃ та E в умовах моделювання глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії попереджає розвиток суттєвих змін або оптимізує параметри більшості остеометричних і гістоморфометричних показників хрящових анатомічних утворень проксимального кінця стегнової кістки, при цьому найбільш вираженим цей ефект був при одночасному застосуванні вітамінів D₃ та E, серед показників можна відзначити такі як «товщина суглобового хряща», «питома кількість хондроцитів суглобового хряща на одиницю площі», «питома кількість хондроцитів епіфізарного хряща на одиницю площі», «кількість великих ділянок матриксу в епіфізарному хрящі».

Досить цікавими виявились представлені в цьому розділі кореляційні зв'язки між гістоморфометричними показниками стану компактної кісткової тканини стегна, суглобового хряща головки стегнової кістки, проксимального епіфізарного хряща проксимального епіметафіза стегнової кістки. Ці кореляції продемонстрували характерні залежності в парах окремих показників у тварин різних груп порівняння і додатково підтвердили позитивні впливи сумісного застосування вітамінів D₃ та E на розвиток глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії.

Загалом, розділ не викликає зауважень, є цікавим і добре ілюстрованим, містить 6 рисунків, що відображають морфологічні зміни у анатомічних зонах, що підлягали дослідженню.

В останній частині дисертаційної роботи «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор проводить оцінку всіх отриманих результатів, відзначає самі значущі з них. Також в цьому розділі він порівнює свої дані з відповідними опублікованими результатами, що були отримані при подібних дослідженнях іншими науковцями.

Висновки відповідають поставленим завданням та відображають основні положення дисертації. Практичні рекомендації виходять з результатів, отриманих під час дослідження.

Недоліки

Принципових зауважень щодо структури та змісту дисертаційної роботи немає.

Однак, прошу дати відповідь на наступні запитання:

1. Чи був сенс вивчати зміни в епіфізарному хрящі при розвитку глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії, виходячи з того, що у дорослому віці цей хрящ відсутній?
2. Чи є у Вас особистий досвід використання вітамінних засобів для профілактики і лікування остеопорозу в клінічних умовах? Якщо так, то які були наслідки цього лікування?

Висновок

Дисертаційна робота Кузіва Євгена Любомировича «Вплив застосування вітамінів D3 та E на зміни структурно-функціонального стану кісткової та хрящової тканин при експериментальній глюкокортикоїд-індукованій остеохондропатії», виконана в ДУ «ІТО НАМНУ» під керівництвом доктора медичних наук, професора А. В. Калашнікова є закінченим науковим дослідженням присвяченим актуальній проблемі ортопедії і травматології, містить її нове та перспективне рішення.

Матеріали дослідження є цілком достатніми для обґрунтування теоретичних та практичних положень роботи, яка вносить вагомий вклад в охорону здоров'я.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю, методологічним та методичним рівнем дисертаційна робота Кузіва Євгена Любомировича на тему «Вплив застосування вітамінів D3 та E на зміни структурно-функціонального стану кісткової та хрящової тканин при експериментальній глюкокортикоїд-індукованій остеохондропатії» відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 (зі змінами) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедія, а її автор гідний присудження цього наукового ступеня.

Офіційний опонент,

керівник ортопедо-травматологічного

центру Вінницької обласної клінічної

лікарні ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук

В.М.Майко

Підпис Майка В.М. засвідчую,

Начальник відділу кадрів

