

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Кузів Євгена Любомировича «Вплив застосування вітамінів D₃ та Е на зміни структурно-функціонального стану кісткової та хрящової тканин при експериментальній глюокортикоїд-індукованій остеохондропатії»

Актуальність теми. Дисертація Кузів Є.Л. присвячена актуальній для ортопедії та травматології проблемі, яка вирішується на експериментальному рівні, а саме розкриттю особливостей впливу глюокортикоїдів, як системної ланки організму, на будову кісткової та хрящової тканин, та визначеню ролі вітаміну D₃ і Е в структурі та метаболізмі цих тканин.

Відомо, що тривале використання глюокортикоїдів призводить до виникнення вторинного остеопорозу, поширеного захворювання опорно-рухової системи, що характеризується порушенням мікроархітектоніки кістки з наступним підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів. Глюокортикоїди досить гарно досліджені, визначено, що вони впливають на метаболічну активність кісткової та хрящової тканин внаслідок наявності специфічних рецепторів до цих гормонів на остеобластах, остеоцитах, хондроцитах та ін. Однак системного вивчення стану кісткової тканини в комплексі зі станом суглобового та епіфізарного хрящів після ГК-індукованого остеопорозу під впливом вітамінів D₃ і Е не проводили. Вітамін Е є вельми пошиrenoю складовою вітамінних добавок. За даними американської National Health and Nutrition Examination Survey кожен десятий американець приймає вітамін Е. Оскільки він не затверджений в якості ліків, його ефекти знаходяться у стані поширених наукових розробок, бо існують різні точки зору його впливу на кісткову тканину. За даними одних вчених – дефіцит вітаміну Е у разі відсутності гену білка-переносника альфатокоферолу, призводить до збільшення кісткової маси. В інших дослідженнях простежено гальмування в його присутності остеокластичної резорбції кістки. Тобто, необхідні подальші дослідження для визначення його дії на

кістку та хрящову тканину. Щодо вітаміну D₃. На сьогодні його широко використовують у разі ГК-індукованого остеопорозу, це знайшло відображення в останніх Європейських и Американських клінічних рекомендаціях. Однак його використання у разі остеоартрозу має неоднозначний характер, ведуться роботи щодо визначення його впливу на нормальній та артрозний хрящі.

Робота Кузів Є.Л. – це дослідження, яке присвячене актуальній проблемі – визначити та оцінити превентивні ефекти поєднаного застосування вітамінів D₃ та Е на відновлювальні процеси кісткової та хрящової тканин після дії глюококортикоїдів.

Зв'язок роботи з науковими темами. Дисертаційне дослідження виконано відповідно з планом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» та є фрагментом планової комплексної теми «Розробити технологію використання автолітичних матеріалів сполучної тканини для оптимізації репаративного остеогенезу після переломів кісток», за № 0108U000140 державної реєстрації.

Обґрунтованість наукових положень дисертації, їх достовірність і новизна. Дисертацію викладено на 147 сторінках друкованого тексту. Вона складається з анотації, вступу, 5 розділів, що включають 15 таблиць та 23 рисунка, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел які містить 214 посилань: 90 – кирилицею та 124 – латиницею, також додатків.

Зміст дисертації викладено чітко, лаконічно. Огляд літератури розкриває особливості механізму дії глюококортикоїдів на кісткову та хрящову тканини та особливості лікування остеопорозу. У розділах власних досліджень послідовно розкриваються поставлені 5-ть задач, які знайшли відображення у висновках, що свідчить про адекватність проведеного дослідження.

Експериментальне дослідження Кузів Є.Л. відзначається чіткою спланованістю, проведено на достатній кількості експериментальних тварин (68 білих лабораторних щурів) в 4-х серіях експерименту. Використано

сучасні гістоморфологічні методи з гістоморфометрією, біохімічні й остеометричні. Отримані дані в експериментальних серіях було порівняно з контрольними щурами, цифрові показники оброблено з використанням статистичних методів. Аналіз отриманих результатів та їх викладення у наукових статтях та дисертації супроводжується високоякісними мікрофотографіями та доповнено таблицями з цифровими показниками.

В розділі «Структурно-функціональний стан кісткової тканини, суглобового та епіфізарного хрящів при тривалому застосуванні преднізолону в експерименті» представлені результати визначення мінерального та D-вітамінного обміну. На підставі кількісної морфометрії визначені зміни структурної організації кортексу, суглобового та епіфізарного хрящів, проведено кореляційні зв'язки між складовими тканин, що доповнило знання щодо негативного впливу преднізолону на означені структури та їхній метаболізм.

В двох взаємопов'язаних розділах «Вплив вітамінів D₃ та Е на мінеральний та D-вітамінний обмін на фоні тривалого застосування преднізолону» та «Вплив вітамінів D₃ та Е на морфологічну будову діафіза стегнової кістки, суглобового і проксимального епіфізарного хрящів при моделюванні глюкокортикоїд-індукованої остеохондропатії» представлений дані порівняння біохімічних та морфологічних показників у експериментальних тварин, що приймали тільки вітамін D₃ та в сукупності вітаміни D₃ та Е, з показниками отриманими в 2-х попередніх серіях експерименту. Автором на основі проведення кількісного аналізу змін в досліджених тканинах та метаболічному стані організму щурів отримані нові дані, що розширяють уявлення щодо механізмів превентивного застосування вітаміну D₃, або спільно – вітамінів D₃ та Е, спрямованих на збереження досліджених тканин.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає перш за все в тому, що на тлі змін, які викликають глюкокортикоїди в кістковій тканині, епіфізарному та суглобовому хрящах, автором було встановлено метаболічні

та морфологічні особливості корекції цих порушень внаслідок використання вітамінів D₃ та Е. Вперше отримані нові дані щодо впливу вітамінів D₃ та Е на затримку прогресування руйнуючої дії глюкокортикоїдів на суглобовий та епіфізарний хрящі. Превентивна дія одночасного застосування вітамінів D₃ та Е сприяла підвищенню маси кісток, вмісту кальцію та фосфору, а також призводила до збільшення рівня 25(OH)D₃ в сироватці крові. Визначено відновлення остеогенезу за рахунок підвищення формування вторинної спонгіози метафіза стегнової кістки в порівнянні з тваринами, яких лікували тільки вітаміном D₃. Отримано нові дані щодо можливості збереження будови хряща після дії преднізолону за показниками товщини суглобового хряща, кількості хондроцитів та стану матриксу, а також визначено поліпшення показників епіфізарного хряща та кістки.

Практичне значення отриманих результатів. Автором в результаті проведеного дослідження були отримані референтні дані, щодо остеометричних показників стегнової кістки щурів (яку частіше використовують в експериментальних дослідженнях) та морфометричних показників кістки, суглобового та епіфізарного хрящів. Ці дані в якості базових можуть бути застосовані науковими фахівцями в експериментальних дослідженнях. Крім того, отримані автором дані щодо вітаміну D₃, який входить в клінічні рекомендації лікування остеопорозу, а також його призначення хворим на остеоартроз у разі дефіциту та недостатності, можуть бути використані для розширення уявлень щодо механізму дії цього вітаміну на тканини та організм. Отримані нові дані поєднаного застосування вітамінів D₃ та Е після негативної дії глюкокортикоїдів на кісткову та хрящову тканину, можуть стати підґрунттям для майбутнього клінічного дослідження та впровадження.

Повнота викладу матеріалів дисертації, в опублікованих працях та авторефераті. Текст представленого автореферату адекватний тексту дисертаційної роботи. Матеріали дисертації відображені у 8 наукових роботах, у тому числі 7 статтях у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН

України, 3 з них – у виданнях, що цитуються в міжнародних наукометричних базах Google Scholar, World Cat, Cite Factor, Science Index, OAІ, SCIARY, РИНЦ, 1 тези.

Недоліки, які відмічені в дисертації. В дисертаційній роботи, на жаль, є деякі недоліки. По перше, в назві роботи «....експериментальній глюокортикоїд-індукованій остеохондропатії». Однак огляд літератури присвячений вторинному глюокортикоїд-індукованому остеопорозу. У зв’язку з цім, виникає питання, чому автор в огляді не повністю розкрив своє бачення остеохондропатії на тлі дії глюокортикоїдів, бо більшість джерел літератури свідчить про ускладнення дії глюокортикоїдів на кістку – остеопороз та аваскулярний некроз, на суглобовий хрящ – артрозні зміни?

На мій погляд, в розділі «наукова новизна» потрібно було б аргументовано, коротко та чітко сформулювати основні наукові положення, які автор отримав в роботі, та викласти відмінності одержаних ним результатів від відомих.

Щодо постановки експерименту. На жаль в дисертації поодиноко досліджено тільки вітамін D, потім вітамін D у сукупності з вітаміном Е, а дослідження дії тільки вітаміну Е на кісткову та хрящову тканини автор не проводив. Цей експеримент безумовно розширив би наші уявлення щодо дії вітаміну Е на досліджені тканини.

У розділах дисертації треба було зробити посилання на всі наукові праці здобувача, що наведені в анотації.

В цілому, автором за отриманими результатами зроблено вагомий внесок в експериментальну ортопедію та травматологію, при цьому висловлені зауваження не зменшують значущості роботи, яка заслуговує на увагу фахівців.

Відповідність дисертації вимогам ВАК України. Дисертаційна робота Кузів Євгена Любомировича «Вплив застосування вітамінів D₃ та Е на зміни структурно-функціонального стану кісткової та хрящової тканин при експериментальній глюокортикоїд-індукованій остеохондропатії» є

завершеною науково-дослідною працею в галузі експериментальної ортопедії та травматології, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вносять частку в актуальну проблему безпечності лікування хворих з глюокортикоїд-індукованим остеопорозом, ураженнями суглобового та епіфізарного хрящів з використанням в сукупності двох вітамінів, а саме: D, який управляє метаболізмом кістки та хрящової тканини, та Е, що поліпшує стан досліджених тканин, внаслідок впливу на оксидативний стрес.

Висновок. За своєю актуальністю, новизною, теоретичним і практичним значенням, об'ємом проведених досліджень та повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Кузів Євгена Любомировича відповідає п. п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 (зареєстровано в Мініості 3 лютого 2017 р. № 155/30023) до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – травматологія та ортопедії, а її автор заслуговує присудження цього наукового ступеня.

Доктор біологічних наук, професор
провідний науковий співробітник відділу
клінічної фізіології і патології опорно-рухового
апарату ДУ «Інститут геронтології
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Дедух Н.В.

