

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Журавльової Лариси Володимирівни на дисертаційну роботу Недоборенко Вадима Михайловича «Клініко – імунологічні особливості системного запалення у жінок, хворих на ожиріння в поєднанні з залізодефіцитною анемією, та розробка методу їх комплексного лікування», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Проблема коморбідності ожиріння та залізодефіциту набуває останнім часом важливого значення в зв'язку з високою поширеністю зазначених станів. За даними ВООЗ, у країнах Європи, близько 50% населення має надлишкову масу тіла, а 30% – явне ожиріння.

З сучасних позицій, ожиріння розглядається як патологічний метаболічний стан, який супроводжується запальним процесом, що розвивається в результаті мобілізації жирних кислот, та в подальшому систематичною активною секрецією адипоцитами низки протеїнів та цитокінів. В свою чергу такі зміни призводять до розвитку хронічного низько інтенсивного запалення.

На сьогодні накопичується все більше даних про зв'язок ожиріння з порушенням метаболізму заліза, зокрема з залізодефіцитом. Роль заліза в розвитку оксидантного стресу підтримує гіпотезу про наявність хронічного запалення у даної категорії хворих. Важливим регулятором поглинання і переробки заліза є білок гепсидин. Він зв'язується з клітинним експортером заліза феропортином і викликає його інтерналізацію та деградацію, тим самим зменшуючи відтік заліза із клітин-мішенів та знижуючи рівень сироваткового заліза. В науковому просторі України майже відсутні дані про взаємозв'язок ожиріння і залізодефіциту, незважаючи про досить дискутабельні роботи західних дослідників.

Тому, пошук механізмів впливу на запальний компонент за умов коморбідності ожиріння і залізодефіцитної анемії (ЗДА) є вирішенням вкрай важливого завдання внутрішньої медицини щодо удосконалення діагностики зазначених захворювань, покращення якості життя цих хворих.

На жаль залишаються без відповідей питання щодо прогнозування перебігу й лікування жінок, хворих на ожиріння в поєднанні з ЗДА, та шляхи впливу на спільні патогенетичні ланки цих захворювань.

Таким чином, традиційне лікування залізодефіцитної анемії, яке складається з додавання до раціону харчування залізовмісних продуктів та прийому препаратів заліза, не може бути цілком ефективним при ожирінні,

тому що зміни всмоктування заліза та його метаболізм пов'язані із хронічним низько інтенсивним запаленням.

Дослідження, проведене автором з метою удосконалення вивчення взаємозв'язку мікроелемента заліза та ожиріння, як коморбідного стану, та покращення ефективності їх лікування шляхом впливу комплексної терапії на взаємопоріднені патогенетичні ланки, має важливе науково-практичне значення.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової діяльності кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією та НДІ ГІОРПФ Української медичної стоматологічної академії. Вона є фрагментом НДР «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», номер держреєстрації 0114U000784. В межах зазначеної теми автором виконане обстеження хворих жінок, спостереження їх стану під впливом терапії, аналіз та статистична обробка даних.

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ,ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ

Використання сучасних методів досліджень, достатня кількість експериментальних даних, їх статистична обробка та порівняння із даними інших дослідників дозволило Недоборенко В.М. в дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

При виконанні роботи дисертантом було обстежено 70 жінок та використано сучасні і адекватні з точки зору вирішення поставлених завдань методи досліджень, які ґрунтувались на засадах консенсусу з медичної біоетики та принципах доказової медицини.

За допомогою новітнього молекулярного методу дослідження полімеразної ланцюгової реакції в режимі “реального часу” з використанням детектувального ампліфікатора ДТ-Лайт («ДН-Технология», РФ) в реакційній суміші визначався рівень експресії гену ІкVα в підшкірно жировій клітковині.

В роботі дисертант використовував сучасні імунологічні методи імуноферментного аналізу для визначення рівня системного запалення (СРБ, ІЛ-6) та основних показників метаболізму заліза (феритину, гепсидину).

Для проведення визначення рівня заліза в сировотці крові та загальної залізоzв'язуючої здатності сировотки крові проводили наборами реагентів ТОВ "СпайнЛаб", Україна на біохімічному аналізаторі Chemray 240, КНР.

Для обробки отриманих результатів експериментів використовувалися сучасні математико-статистичні методи.

Дисертант детально проаналізував отримані результати експериментів, провів їх критичне порівняння із даними інших дослідників, чітко і логічно сформулював наукові положення та висновки.

Запропоновані автором практичні рекомендації ґрунтуються на об'єктивних даних результатів досліджень і відображають доцільність їх подальшого застосування у науковій, медичній та навчально-освітній сферах. Перераховане вище дозволяє оцінити наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертаційній роботі Недоборенка В.М., як цілком обґрунтовані.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведених автором досліджень вперше продемонстрували вплив залізодефіцитного стану з анемією на деякі показники системного запалення при поєднанні з ожирінням. Уточнено, що показник системного запалення ІЛ-6 має вищий рівень, на відміну від СРБ, який не мав значимої різниці, при порівнянні жінок з ЗДА з ожирінням I ступеня та нормальною масою тіла.

Дисертантом на підставі ретельного аналізу можливого взаємозв'язку системного запалення, гепсидину та NF- κ B виявлено, що незважаючи на різні рівні показників запалення сироватки крові у групах, відсутня різниця рівнів експресії гену ІкВ α в адипоцитах підшкірно-жировій клітковині у жінок з ЗДА та жінками лише з ожирінням.

Вперше продемонстровано, що базисна терапія ЗДА препаратами сульфату заліза підвищує рівень системного запалення у жінок. Також на підставі комплексного дослідження доведено, що застосування кверцетину на тлі базисної терапії у хворих жінок на ЗДА та ожиріння I ступеня супроводжується вірогідним покращенням показників фізичного компонента здоров'я якості життя за шкалами рольового фізичного функціонування і життєздатності в опитувальнику SF-36 та зниженні рівня ІЛ-6 і експресії гену ІкВ α .

Все вищенаведене переконливо свідчить про наукову новизну виконаного дисертаційного дослідження.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі визначені загально-клінічні, імунологічні та лабораторні особливості змін у жінок хворих на ЗДА в поєднанні з ожирінням I ступеня. Автором проведена оцінка ефективності впливу комплексної фармакотерапії з включенням кверцетину на зазначені параметри.

Для використання у практичній роботі запропоновано всім жінкам з ЗДА та ожирінням, незалежно від рівня загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові та феритину крові, проведення визначення СРБ, а жінкам з ЗДА та ожирінням I ступеня, які мають рівень СРБ в межах референтних значень, для підвищення достовірності діагностики системного запалення визначати вміст ІЛ-6 в сироватці крові. Запропоновано включення до базисної терапії цих жінок кверцетину перорально в добовій дозі 4,0г, розділивши на два прийоми на добу, протягом 2 місяців з контролем ефективності лікування за рівнями показників обміну заліза, ІЛ-6 в сироватці крові та якості життя за опитувальником SF-36.

Практична цінність роботи, що розглядається, полягає у розробці та впровадженні результатів дослідження у клінічну діяльність лікувальних установ та навчальний процес вищих медичних навчальних закладів України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

ОСОБИСТІЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННІ РОБОТИ

Проведений аналіз представлених матеріалів підтвердив, що автором самостійно обґрунтовано доцільність виконаної роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, проведено інформаційний пошук, огляд літератури, розроблено дизайн дослідження, обстежено всіх пацієнтів, проведено статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та сформульовано висновки і практичні рекомендації. Автором особисто були підготовлені матеріали до друку за темою дисертації.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації кандидатської дисертації Недоборенко В.М. оприлюднено і обговорено на 3 наукових форумах (з'їздах і конференціях), опубліковано 10 наукових праць, зокрема 7 статей: 5 статей надруковано у фахових виданнях, рекомендованих МОН України; 1 стаття в виданнях, що входять до наукометричної бази даних «SCOPUS», 1 стаття до Web of science; 3 тез, 1 усна доповідь і 1 стендова доповідь – у матеріалах з'їздів та конференцій, 2 роботи надруковані без співавторів.

У матеріалах дисертації після викладення наукових результатів кожного її розділу автором представлено перелік власних робіт, в яких ці результати опубліковано.

Вказане вище дозволяє визначити, що опубліковані праці автора та автореферат повною мірою розкривають основні наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Кандидатська дисертація Недоборенко В.М. викладена на 142 сторінках машинописного тексту українською мовою, містить 22 таблиці та 14 рисунків. Структура дисертації класична, складається із вступу, 4 розділів основної частини (огляд літератури, матеріали і методи, 3 розділи власних експериментальних досліджень), окремого розділу з аналізом та узагальненням результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

У вступі лаконічно і переконливо обґрунтовано актуальність для медичної галузі вирішення задачі визначення особливості системного запалення у жінок хворих на ЗДА в поєднанні з ожирінням.

Висвітлено зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету, визначено завдання дослідження для її досягнення, окреслено об'єкт та предмет дослідження, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, наведено дані щодо апробації і опублікування останніх, а також відомості про обсяг та структуру дисертації.

Розділ 1 «Роль системного запалення та обміну заліза в патогенезі залізодефіцитної анемії у жінок з ожирінням», який є оглядом літератури і складається із 3 підрозділів.

У розділі досить глибоко і критично проаналізовано сучасний стан знань щодо: особливостей впливу мікроелемента заліза на різні ланки імунної відповіді, акцентуючи увагу на каскаді запальної реакції, особливості системного запалення при гіпоферимії і розкрито патогенетичні взаємозв'язки цього стану та ожиріння, як хронічного низько інтенсивного запаленого процесу та перспективи розробки комплексного підходу до лікування цих пацієнтів.

Розділ 2 «Клінічна характеристика обстежених хворих та методи дослідження» складається із 6 підрозділів.

Методологія та методика дослідження ґрунтувалась на засадах консенсусу з медичної біоетики та принципах доказової медицини. Використовувалися наступні методи дослідження: загально клінічні, лабораторні з використанням автоматичних аналізаторів; імуноферментний аналіз та молекулярний метод, оснований на полімеразній ланцюговій реакції.

Повнота викладення автором методів досліджень є цілком достатньою для оцінки їх сучасності, обґрунтованості вибору цих методів з точки зору

виконання поставлених завдань, забезпечення якості проведення експериментів та можливості їх відтворення.

Розділ 3 «Клініко-імунологічні особливості системного запалення у хворих жінок на залізодефіцитною анемією в поєднанні з ожирінням та нормальною масою тіла» містить важливі з науково прикладної точки зору дані отримані дисертантом на основі досвіду практичної роботи і аналізу власних результатів досліджень.

Розділ складається із 2 підрозділів. Автором встановлено, що використовуючи достатньо широкий спектр показників метаболізму заліза та рівень гемоглобіну у групах жінок дослідження з анемією встановлена абсолютна ЗДА.

Наявність у жінок ЗДА є значущим чинником, що визначає зниження якості життя, більшою мірою в фізичному аспекті при відсутності суттєвого впливу на психо-соціальні компоненти здоров'я.

У групах ЗДА встановлено значиму розбіжність вмісту СРБ, ІЛ-6 при порівнянні з групою жінок лише з ожирінням та вищим рівнем останнього в групі ЗДА з ожирінням, ніж жінками з ЗДА та нормальною масою тіла. Натомість відсутня значима розбіжність між групами за експресією гену ІкВа.

Розділ 4 «Клініко-імунологічні ефективність комплексної терапії у хворих жінок на залізодефіцитну анемію в поєднанні з ожирінням» Розділ складається із 4 підрозділів. При порівнянні груп для вирішення питання клініко-імунологічної ефективності комплексної терапії хворих жінок на ЗДА та ожиріння автором не виявлено достовірних змін в показниках гемограми.

Але спостерігається ефективність терапії з додаванням до базисного лікування препарату на основі кверцетину на показники обміну заліза та маркерів запалення, що проявляється в швидшому відновленню депо заліза, зниженню рівня ІЛ-6 та рівню експресії гену ІкВа в підшкірно жировій клітковині з достовірно значущим покращенням якості життя на 60 ± 3 дні лікування.

Розділ “Аналіз та обговорення результатів досліджень” містить в певній мірі повторення частини особистих результатів експериментальних досліджень автора, які вже було представлено і проаналізовано в попередніх розділах роботи. Здобувач надає аргументоване наукове пояснення отриманим даним експериментів у тих випадках, коли при зазначеному порівнянні виявлено суттєві відмінності. Простежується обґрунтованість і логічність при узагальненні дисертантом результатів роботи, формулюванні наукових положень, висновків і практичних рекомендацій. За результатами

аналізу та узагальнення даних своїх досліджень, автор формулює основне положення (висновки, рекомендації) дисертаційної роботи щодо доцільності використання комплексної терапії для підвищення ефективності лікування хворих жінок на ЗДА та ожиріння.

Дисертація належним чином ілюстрована таблицями і рисунками.

Висновки (їх 5) включають стисле формулювання здобувачем наукових узагальнень, які в сукупності повною мірою відображають теоретичні та практичні результати роботи і вирішення завдання щодо розробки комплексної лікувальної тактики.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані чітко і зрозуміло, їх послідовність та зміст логічно відображає завершеність дисертаційної роботи.

Список використаних джерел викладено сторінках із дотриманням чинних бібліографічних вимог МОН України. Всього в списку 197 джерел, у тому числі: 7 кирилицею та 190 – латиною. Близько 60% використаних джерел опубліковані за останні 10 років.

ЗАУВАЖЕННЯ

У процесі вивчення роботи принципових недоліків не було. Оформлення дисертації відповідає вимогам щодо викладення, об'єму, структури та оформлення. В той же час при рецензуванні виникли декілька зауважень та запитань:

- Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, перевантаженість деяких таблиць, втім це зауваження не зменшує науково-практичне значення її;
- В розділі «Клінічна характеристика обстежених хворих та методи дослідження» занадто детально описана методика імуноферментного аналізу;
- На мій погляд, варто було б поряд з СРБ та ІЛ-6 додатково визначити ТНФа;
- Здобувачем встановлено аліментарно-конституційне ожиріння відповідно вимог ВООЗ, але ж все-таки відсутні додаткові обстеження гормонального фону цих пацієнтів, що вимагає пояснення.

В якості наукової дискусії хотілось би почути відповіді на наступні **запитання**.

1. Чим обґрунтований вибір комплексної терапії хворих жінок з ожирінням із включенням біофлавоноїду кверцетину?
2. На чому базується вибір цільової популяції дослідження, а саме жінок?

3. Яким чином реалізувався вплив кверцетину на системне запалення?
4. Поясніть, будь ласка, зниження рівня системного запалення у жінок з ЗДА на фоні ожиріння в порівнянні з паєнтками із ожирінням?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Недоборенко Вадима Михайловича «Клініко – імунологічні особливості системного запалення у жінок, хворих на ожиріння в поєднанні з залізодефіцитною анемією, та розробка методу їх комплексного лікування» є актуальною, самостійною, завершеною науковою працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні.

Робота містить нові клініко-імунологічні дослідження та науково обґрунтовані узагальнення, які у сукупності вирішують важливу наукову задачу внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності лікування жінок із ЗДА в поєднанні з ожирінням. Дисертаційна робота Недоборенко В.М. цілком відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій, які визначено п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 та від 19.08.2015 року №656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3
та ендокринології Харківського національного
медичного університету МОЗ України
д. мед. н., професор

Журавльова Л.В.

