

## Відгук

**офіційного опонента – доктора медичних наук, професора Єрмолаєвої Майї В'ячеславівни на дисертаційну роботу Гуменюк Оксани Віталіївни «Циркадіанні ритми продукції мелатоніну і галектину-3 у хворих на остеоартроз: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування», яку подано до офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія**

**1. Актуальність теми дисертації.** Остеоартроз (ОА) залишається однією з актуальних проблем ревматології у зв'язку з надвисокою розповсюдженістю, прогресуючим перебігом, наявністю різних клінічних фенотипів, які вимагають персоніфікованого підходу до діагностики та лікування. Хворі на ОА страждають не лише від больового синдрому та обмеження фізичних функцій, а й від коморбідних станів – інсомнії, тривожності, депресивних розладів, які обтяжують перебіг захворювання та підвищують резистентність до лікування. Ефективність фармакотерапії ОА визначається здатністю лікувальних засобів усувати больовий синдром та покращувати функцію суглобів внаслідок впливу на процеси ремоделювання хряща та субхондральної кістки, швидкого та надійного відновлення балансу між катаболічними та анаболічними процесами в суглобових тканинах. З точки зору доказової медицини, арсенал протиартрозних препаратів, які б відповідали цим критеріям, є абсолютно недостатнім.

Чисельні експериментальні дослідження свідчать, що тригерну роль в патогенезі ОА відіграють розлади біологічних ритмів, які індукують остеоартрозну трансформацію хондроцитів. Гормональним регулятором циркадних ритмів є мелатонін, який в експериментальних умовах виявляє хондрогенний потенціал, антиоксиданту, імуномодулюючу, знеболювальну

дію. Між тим, у пацієнтів з ОА особливості продукції мелатоніну та його клініко-патогенетичне значення не з'ясовано, не уточнені можливості застосування препаратів мелатоніну. Таким чином, тема дисертаційної роботи Гуменюк О. В. є актуальною, має важливе наукове та практичне значення і спрямована на підвищення ефективності лікування та покращення якості життя пацієнтів з ОА.

Метою роботи стало удосконалення діагностики та лікування ОА колінних суглобів шляхом встановлення особливостей циркадіанних ритмів продукції мелатоніну та галектину-3, їх асоціації з клініко-лабораторними маркерами перебігу захворювання, якістю життя та ефективністю фармакотерапії. Серед завдань дослідження зазначено вивчення циркадіанних ритмів продукції мелатоніну (за екскрецією його основного метаболіту - 6-сульфатоксимелатоніну) та ключових регуляторів катаболічних та запальних процесів (галектину-3, інтерлейкіну-1 $\beta$ , хрящового олігомерного матричного протеїну (COMP)) у хворих на ОА колінних суглобів залежно від віку, статі, тривалості та рентгенологічної стадії захворювання; вивчення клінічних особливостей перебігу захворювання, показників якості життя, сну та психоемоційного стану у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (6-SMT) та рівня галектину-3 в сироватці крові; оцінку ефективності різних схем фармакотерапії (стандартної та з включенням мелатоніну) у хворих на ОА залежно від рівня екскреції 6-SMT та визначення предикторів резистентності до лікування.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань», № держреєстрації 0115U001282. Автор є співвиконавцем вказаної теми.

**2. Наукова новизна результатів дослідження.** На основі проведених досліджень дисертантом отримано нові дані щодо циркадіанної продукції

мелатоніну та галектину-3 у хворих на ОА колінних суглобів, оцінений зв'язок з циркадіанною продукцією відомих маркерів запалення та деструкції суглобів – інтерлейкіну-1 $\beta$  та COMP.

Вперше виявлено, що у хворих на гонартроз з аберантними рівнями екскреції 6-SMT виявляються більш високі рівні галектину-3 в сироватці крові, ніж у хворих з нормальними рівнями екскреції 6-SMT. Рівень галектину-3 не виявляє циркадіанного характеру, на відміну від рівнів інтерлейкіну-1 $\beta$  та COMP, які, відповідно, підвищуються чи знижуються у нічний період.

Вперше засвідчено, що у хворих на ОА підвищення рівня COMP в крові достовірно корелює з підвищенням рівня галектину-3 та зниженням екскреції 6-SMT ( $r=0,42$ ;  $-0,38$ ;  $p<0,01$ ). У хворих на ОА колінних суглобів виявлено зв'язок між підвищенням тяжкості перебігу захворювання (збільшенням рентгенологічних ознак деструкції суглобів, синовітом, підвищенням індексів Лекена, WOMAC, HAQ, зниженням якості життя за SF-36) та зі значним зниженням екскреції 6-SMT, а також зі зростанням рівня галектину-3. Обґрунтовано нові предиктори резистентності до лікування, адже встановлено, що серед хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT майже у 2 рази частіше виявляються нереспондери стандартної фармакотерапії ОА за критеріями WOMAC20, ніж серед осіб зі збереженою екскрецією 6-SMT.

**3. Практичне значення результатів дослідження.** На основі проведених досліджень запропоновані додаткові критерії прогнозування ефективності стандартної протиартрозої терапії та уточнені покази до призначення препаратів мелатоніну хворим на ОА. Показано, що включення мелатоніну до схеми лікування підвищує якість сну, покращує психоемоційний стан та якість життя, зменшує клінічні прояви больового синдрому, підвищує шанси досягнення WOMAC20 у хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT. Результати дослідження впроваджені в лікувальну практику ревматологічних відділень 5 закладів охорони здоров'я та в науково-навчальну роботу 3 вищих медичних навчальних закладів України.

**4. Ступінь обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні положення даної дисертаційної роботи обґрунтовані фактичними даними, які отримані на підставі проведених досліджень з використанням низки інформативних методів, в числі яких клініко-анамнестичні, лабораторні (загально-клінічні, імуноферментні), інструментальні (рентгенографія), спеціалізовані індекси та шкали оцінки тяжкості захворювання (Лекена, WOMAC, KOOS, HOOS, HAQ), психічних функцій та якості життя. В дослідження було залучено 177 осіб, у тому числі 141 хворий на ОА та 36 осіб контрольної групи (репрезентативних за віком, статтю та іншими критеріями). Дослідження відповідало основним правовим біоетичним нормам Гельсінської декларації (1989 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), положенням ВООЗ та законам України, що засвідчено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова (протокол № 7 від 05.05.2011 р., протокол № 1 від 31.01.2018 р.). Стан пацієнтів з ОА реєстрували за допомогою алгоритмізованої тематичної карти, яка включала розділи клінічного, інструментального та лабораторного обстеження. Всі особи, залучені у дослідження, дали згоду взяти участь у формі інформованої згоди за підписом пацієнта та планом проведення діагностично-лікувальних заходів.

Результати досліджень опрацьовані за допомогою сучасних статистичних методів в пакеті прикладних програм MS Excel, IBM Statistics SPSS 22, STATISTICA 6.0.

**5. Публікації та обсяг дисертації.** Основні положення дисертації висвітлені у 10 наукових публікаціях, у тому числі 6 – це статті у фахових наукових виданнях України, з яких 3 включено до наукометричних баз, 4 – роботи у збірниках, матеріалах з'їздів та конференцій.

Матеріали дисертації оприлюднені на науково-практичних конференціях різного рівня, які проводились у 2014-2018 роках, в тому числі на конгресі

Британської асоціації ревматологів (Ліверпуль, 2014 р.) та конгресі EULAR (Амстердам, червень 2018 р.).

Методична побудова дослідження зауважень не викликає. Дисертація має традиційну будову і оформлена відповідно до державних стандартів, складається із вступу, аналітичного огляду літератури, розділу з описом матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку літературних джерел, додатків, анотації.

Дисертація викладена на 222 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 58 таблицями та 12 рисунками. Список літератури містить 329 джерел і займає 29 сторінок.

**6. Характеристика основного змісту дисертаційної роботи.** В анотації до дисертації у стислій формі відповідно до вимог оформлення дисертаційних робіт (наказ МОН України № 40 від 12.01.2017 р.), наведені основні результати дослідження із описом наукової новизни та практичного значення роботи. Анотація подана державною та англійською мовами і за змістом відповідає дисертації та автореферату.

У вступі дисертант висвітлює актуальність питання, чітко формулює мету та завдання дослідження, відзначає зв'язок з плановими науково-дослідними роботами кафедри, особистий внесок у виконання роботи.

У розділі 1 *«Сучасні аспекти патогенезу та лікування остеоартрозу: зв'язок з циркадіанними ритмами та мелатоніном (огляд літератури)»* детально проаналізована сучасна наукова інформація щодо етіології, клініко-патогенетичних особливостей та лікування ОА, висвітлена патогенетична роль та лікувальне значення мелатоніну, подана нова інформація щодо ролі галектину-3 в патогенезі запальних та дистрофічно-деструктивних змін в суглобах. В цій частині висвітлені питання, які є дискусійними та потребують подальшого вивчення. Розділ демонструє, що опрацьовано достатню кількість джерел вітчизняної та зарубіжної літератури.

У розділі 2 «*Матеріали та методи дослідження. Клінічна характеристика хворих*» висвітлена клініко-демографічна характеристика хворих, детально описані критерії включення та невключення в дослідження. Наведені використані методи дослідження, які є адекватними щодо його завдань та сучасними: загально-клінічні, інструментальні, біохімічні (визначення рівня екскреції 6-SMT з сечею, рівнів галектину-3, інтерлейкіну-1 $\beta$  та СОМР в сироватці крові), описано спеціалізовані шкали (тяжкості ОА, інсомнії, депресії, якості життя) та наведено статистичні (із застосуванням параметричних та непараметричних методів, кореляційного аналізу, ROC-аналізу, аналізу шансових відношень) методи.

У розділі 3 «*Циркадіанні ритми продукції мелатоніну, галектину-3, інтерлейкіну-1 $\beta$  та хрящового олігомерного матричного протеїну у хворих на остеоартроз*» висвітлені принципово нові дані щодо циркадіанної продукції вказаних біорегуляторів у хворих на ОА колінних суглобів. Встановлено, що порівняно з групою контролю у хворих на ОА зареєстровано зниження середньодобового рівня екскреції 6-SMT (на 29,4 %), переважно за рахунок зниження нічного рівня (на 34,8 %), зі зниженням співвідношення нічного та денного рівнів (на 27,1 %). Особи з низькою екскрецією 6-SMT вдвічі частіше виявлялись серед пацієнтів віком > 60 років та серед пацієнтів з III рентгенологічною стадією ОА. Також у хворих на ОА колінних суглобів виявлялось підвищення середньодобових рівнів галектину-3, інтерлейкіну-1 $\beta$  та СОМР в сироватці крові (на 64,0; 33,9 та 114 %) порівняно з групою контролю. Рівень галектину-3 не виявляв циркадіанного характеру на відміну від інтерлейкіну-1 $\beta$  (вночі зростав) та СОМР (вночі знижувався). Вищі рівні галектину-3 реєструвались у хворих на ОА III стадії, особливо за наявності синовіту (в 1,6-1,7 рази), асоціювались зі старшим віком та більшою тривалістю ОА. Встановлено асоціацію вищих рівнів галектину з підвищенням вмісту СОМР, інтерлейкіну-1 $\beta$  та зі зниженням екскреції 6-SMT. Розділ ілюстрований достатньою кількістю інформативних таблиць та рисунків з цифровими даними.

У розділі 4 «Клінічні особливості хворих на остеоартроз з аберантними рівнями 6-сульфатоксимелатоніну та галектину-3» детально проаналізовано показники клінічної тяжкості захворювання, якості сну, якості життя, які оцінювали за допомогою інтегральних валідних шкал та індексів. Результати цього розділу доводять клінічну значущість оцінки показників екскреції мелатоніну та сироваткового рівня галектину-3 у хворих на гонартроз. Зокрема, автором вперше було встановлено, що у хворих на ОА з низькою екскрецією 6-SMT погіршувались клінічні показники захворювання (за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ), якості життя (за SF-36), якості сну (за шкалою Epworth), депресивних розладів (за шкалою Бека) порівняно із хворими зі збереженою екскрецією 6-SMT. Ще більш виразні клінічні відмінності за індексами Лекена, WOMAC, KOOS, HAQ, погіршенням якості життя за SF-36 зі зниженням сумарної фізичної складової здоров'я виявлялись у хворих на ОА з високим рівнем галектину-3 (порівняно із хворими з нормальним рівнем показника), в той же час за показниками якості сну та виразності депресивних розладів відмінності були меншими. Так, серед хворих на ОА з високим рівнем галектину-3 частка осіб з WOMAC > 50 балів була більшою в 3,24 рази, ніж серед хворих з нормальним рівнем галектину-3. Розділ ілюстрований достатньою кількістю інформативних таблиць та рисунків з цифровими даними.

У розділі 5 «Ефективність різних схем фармакотерапії у хворих на остеоартроз; предиктори резистентності до лікування» дисертантом наведені результати 12-тижневого відкритого контрольованого дослідження ефективності стандартного лікування хворих на ОА (нестероїдні протизапальні засоби, хондропротектор) з нормальними та аберантними рівнями екскреції 6-SMT, а також оцінена ефективність включення препарату мелатоніну у схему лікування хворих на ОА (із низьким рівнем продукції мелатоніну та розладами сну). Автором доведено, що серед хворих на ОА з аберантними рівнями екскреції 6-SMT через 12 тижнів застосування стандартної фармакотерапії частка нереспондерів за WOMAC20 була майже вдвічі вищою, ніж серед хворих зі збереженою екскрецією 6-SMT.

Модифікація стандартної фармакотерапії включенням мелатоніну (в дозі 3 мг/добу) забезпечувала не лише покращення показників якості сну та якості життя (в 1,2-1,3 рази), а також втричі збільшувала шанси досягнення WOMAC20 у хворих на ОА з низькою продукцією мелатоніну. За результатами розділу автором доведено доцільність визначення рівнів 6-SMT та галектину-3 з метою прогнозування ефективності стандартної фармакотерапії і включення у схему лікування препаратів мелатоніну у хворих на ОА. Розділ ілюстрований достатньою кількістю інформативних таблиць та рисунків з цифровими даними.

У заключному розділі вичерпно проаналізовані отримані результати та обговорені на сучасному науковому рівні із посиланням на достатню кількість вітчизняних та закордонних клінічних досліджень. Автор переконливо доводить доцільність визначення рівнів 6-SMT з сечею та рівнів галектину-3 та обґрунтовує персоніфікований підхід до застосування препаратів мелатоніну у хворих на ОА колінних суглобів.

Висновки і практичні рекомендації логічно і закономірно впливають зі змісту дисертації, відповідають меті та задачам дослідження, мають теоретичне та практичне значення.

**7. Відповідність автореферату змісту дисертації.** Автореферат написаний відповідно до матеріалу дисертації, у достатньому обсязі відображає результати досліджень, відповідає чинним вимогам.

**8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.** При роботі з рукописом дисертації та авторефератом принципових зауважень не виникло. Дослідження заслуговує на високу позитивну оцінку, водночас виникли наступні запитання для обговорення:

1. Ви показали, що прийом препарату мелатоніну хворими на ОА зі зниженою екскрецією 6-SMT посилює знеболювальний ефект та підвищує



ефективність лікування в цілому. Чи можна очікувати аналогічний ефект від призначення мелатоніну у хворих із нормальним рівнем екскреції 6-SMT?

2. Відомо, що гормон мелатонін має імуномодулюючі властивості і може підвищувати продукцію окремих прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6). Як впливав прийом препарату мелатоніну на динаміку синовіту, за його наявності у хворих на ОА?

3. Який з досліджуваних Вами біомаркерів – 6-SMT чи галектин-3 – виявляв тіснішу асоціацію з клінічними проявами ОА?

4. На Вашу думку, які чинники можуть викликати пригнічення продукції мелатоніну у хворих на ОА?

**9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Результати дисертації можуть бути використані у відділеннях ревматологічного та терапевтичного профілю міських (обласних) клінічних лікарень.

#### **10. Відповідність дисертації встановленим вимогам (висновок)**

Дисертаційна робота Гуменюк Оксани Віталіївни «Циркадіанні ритми продукції мелатоніну і галектину-3 у хворих на остеоартроз: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування», яка виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова під керівництвом доктора медичних наук, професора Станіславчука Миколи Адамовича та представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеним науковим дослідженням, у результаті якого на підставі вивчення циркадної продукції мелатоніну та галектину-3 у хворих на ОА колінних суглобів, їх зв'язку з клініко-лабораторними маркерами перебігу захворювання, якістю життя та ефективністю фармакотерапії вирішено актуальне наукове завдання щодо оптимізації діагностичної та лікувальної тактики у таких пацієнтів.

За актуальністю теми, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, новизною отриманих результатів, теоретичним та практичним значенням основних положень, висновків, практичних рекомендацій дисертація є завершеною науково-дослідною працею і повністю відповідає кваліфікаційним вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), а Гуменюк Оксана Віталіївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри внутрішньої медицини №1

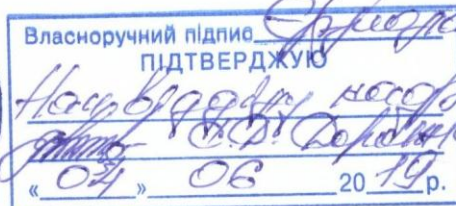
Донецького національного медичного університету

МОЗ України (м. Лиман),

доктор медичних наук, професор



М. В. Єрмолаєва



Єрмолаєвої М. В.