

## **ВІДГУК**

офіційного опонента к.мед.н. Олексик Ольги Томівни,  
на дисертаційну роботу Ніколаєва Романа Сергійовича  
«Оптимізація ранньої діагностики пухлин гіпофіза з урахуванням  
гормонально-метаболічних порушень та генетичної складової», що  
представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю : 222 - Медицина (спеціалізація 14.01.14 «Ендокринологія»)

### **Актуальність теми дослідження.**

Видатний хірург М.І. Пирогов казав: «Майбутнє належить профілактичній медицині». І його слова, крізь віки, не втрачають своєї актуальності. На теперішній час, профілактична медицина являється стратегічно надзвичайно важливою, для збереження здоров'я населення. В більшості розвинених країнах світу цей напрямок медичної допомоги є пріоритетним, адже доводить більшу ефективністю профілактичних заходів, ніж лікувальних. Раннє виявлення та вплив на чинники ризику дозволяють попередити значну кількість захворювань, розвиток їх ускладнень та зменшити смертність. Популяційний скринінг являється найефективнішим методом профілактики, що дозволяє виявити приховану або локальну стадію багатьох досить важких захворювань. Програми скринінгу в умовах сучасної України, особливо що стосується ендокринологічних захворювань, виконуються на не досить задовільному рівні. Проте саме рання діагностика та призначення відповідного патогенетичного лікування на етапі відсутності системних та метаболічних ускладнень, є запорукою ефективності лікування, збільшення тривалості та якості життя пацієнтів.

Акромегалія - важке нейроендокринне захворювання, викликане хронічною гіперпродукцією соматотропного гормону гіпофіза (СТГ) і інсуліноподібного фактору роста-1 (ІРФ-1) у осіб із закінченим фізіологічним ростом. В більшості випадків причиною гіперпродукції СТГ є СТГ-секретуючі аденоми гіпофіза. Між маніфестацією захворювання і верифікацією діагнозу минає 7-10 і більше років. Пізня діагностика вже погіршує стан здоров'я пацієнтів, оскільки, до моменту свого виявлення, захворювання, як правило, вже пройшло в своєму патологічному розвитку «точку неповернення», різко обмежуючи можливості його подальшого лікування. Тож, при виявленні захворювання лікарям доводиться боротися не тільки з його причиною, але і з множинними системними і обмінними порушеннями, число яких неминуче підвищується в міру збільшення латентного періоду. У подальшому розвиток та прогресування ускладнень, за умов відсутності адекватного лікування, призводить до ранньої інвалідизації хворих.

В Україні, на сьогодні, на жаль, немає ні статистичних даних відносно реальної поширеності та захворюваності на акромегалію, ні чітких алгоритмів ранньої діагностики даного захворювання та подальшого довготривалого лікування.

На сьогодні також залишаються невизначеними генетичні механізми розвитку спорадичних аденом гіпофізу та особливості успадкування акромегалії.

Враховуючи вищевказане, дисертаційна робота Ніколаєва Романа Сергійовича можна вважати цілком актуальним і спрямованим на вирішення важливих питань сучасної ендокринології.

## **Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.**

Дисертація є фрагментом науково-дослідницької роботи за темою: «Розробка методології скринінгу гормонально-активних пухлин гіпофіза з

урахуванням їх клініко-генетичних особливостей» (№ держреєстрації 0117U007186), яку виконано у ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» згідно з планом комплексних наукових робіт. Ніколаєв Роман Сергійович був відповідальним виконавцем теми та самостійно провів інформаційний пошук та обстеження хворих, створив електронну базу даних та провів статистичну обробку отриманих результатів.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Мета, завдання та дизайн дослідження розроблені на основі вивчення достатньої кількості сучасних іноземних та вітчизняних джерел літератури, вони є чіткими, коректними та обґрунтованими. Наукові положення, висновки та рекомендації мають високу ступінь достовірності та обґрунтованості, що підтверджується репрезентативною вибіркою обстежених хворих (здійснено обстеження 162 пацієнта з акромегалією та у 1660 осіб проведено первинний скринінг) та вибором доцільних клінічних, лабораторних, інструментальних методів обстеження. Результати внесені в електронну базу даних та оброблені за допомогою сучасних та адекватних методів статистичного аналізу. Наведені у роботі рисунки та таблиці є доречними та переконливими.

Висновки роботи конкретні, змістовні, повністю ґрунтуються на результатах дисертаційного дослідження і є логічним підґрунтям до запропонованих практичних рекомендацій.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В роботі науково обґрунтовано методологію первинного скринінгу гормонально-активних пухлин гіпофіза. Що може бути успішно застосовано для діагностики інших орфаних ендокринних захворювань.

Визначення генетичних механізмів розвитку спорадичних аденом

гіпофізу дозволило встановити особливості успадкування акромегалії у мешканців Східного регіону України. Доведено, що факторами ризику розвитку акромегалії є спадкова обтяженість на захворювання опорно-рухового апарату та різні злоякісні новоутворення. Існує позитивна спрямованість добору акромегалії, що призводить до зростання в популяції частоти генів склонності до цього захворювання. Отримані дані генетичного аналізу в подальшому можуть бути використані для виділення груп ризику, які потребують динамічного спостереження, що дозволить зменшити економічні витрати, пов'язані з пізньою діагностикою захворювання і можуть бути включені в алгоритм діагностики хворих із сімейними аденомами гіпофіза.

Визначення генетичної детермінованості до розвитку СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза та проведення диференційної діагностики синдромів сімейної ізольованої аденоми гіпофіза та синдрому множинної ендокринної неоплазії вперше в Україні методом секвенування проведено типування генів P244-C1 (1-6 MEN1gene) та P017-D1 (AIPgene) у 26 хворих. Критеріями включення хворих в досліджувану групу було виникнення симптомів акромегалії в підлітковому або молодому віці, у тому числі трьох хворих гіантізмом у поєднанні з класичними фенотиповими ознаками акромегалії, наявність макро- та гіантської аденоми гіпофіза, відсутність клініко-гормонального контролю захворювання незважаючи на попереднє хірургічне лікування та наступну терапію аналогами соматостатину, що дозволило автору зробити висновок, про доцільність проведення генетичного аналізу у хворих дитячого та молодого віку або у тих, у яких СТГ- секретуючу макро- або гіантську аденому гіпофіза було діагностовано у молодому віці (до 35 років), незалежно від сімейної обтяженості щодо аденом гіпофіза.

### **Практичне значення результатів дослідження.**

В результаті проведених досліджень була розроблена методологія скринінгу та проведена його валідизація для цілеспрямованого виявлення

хворих на гормонально-активні пухлини гіпофіза серед осіб з груп ризику. Запропонована анкета, що складається з 11 питань, проста для використання і може широко бути застосована на рівні як первинної, так і вторинної ланки медичної допомоги.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення вікової ендокринології та консультативної поліклініки Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології НАМН України» (ІПЕП), Комунального закладу «Харківська міська поліклініка №1, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

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

Подана до захисту дисертаційна роботи Р.С. Ніколаєва загалом спровляє позитивне враження, актуальним є об'єкт дослідження, звертає увагу міждисциплінарність підходів та різноманітність методології. Отримані в ході дисертаційного дослідження результати детально викладені та проаналізовані як статистично так і аналітично в описовому стилі. Висновки відповідають поставленим меті та завданням і відображають суть роботи, глибину наукового пошуку щодо сучасних міжнародних стандартів, які застосовуються для популяційних досліджень. Генетичне типування хворих на гормонально-активні пухлини гіпофіза виконано в рамках міжнародного співробітництва у співавторстві з фахівцями провідного наукового міжнародного центру Університетської клініки м. Л'єж (Бельгія) під керівництвом визнаного фахівця в області вивчення акромегалії проф. А.Бекерса.

Методи дослідження, використані в роботі є сучасними та вірогідними. Обсяг та рівень цих досліджень є достатнім для формування основних наукових положень дисертації. Отримані результати переконливі, мають високе теоретичне і практичне значення.

Високу достовірність отриманих у ході роботи результатів зумовило використання сучасних високоінформативних лабораторних та інструментальних методів обстеження хворих, які проаналізовано шляхом актуального детального статистичного аналізу, спираючись на які автором обґрунтовано низку положень, висновків та практичних рекомендацій.

До захисту представлено завершене дослідження, наукова значущість якого та фундаментальні висновки, апробовані у доповідях на науково-практичних конференціях, у тому числі і за кордоном, отримали всебічне висвітлення у наукових статтях, опублікованих у журналах із високим рейтингом.

### **Оцінка змісту та оформлення дисертаций.**

Дисертацію викладено на 160 сторінках комп’ютерного тексту літературною українською мовою, відповідно до загальноприйнятих положень. Робота побудована за класичною схемою і складається із анатації (двома мовами), списку власних публікацій здобувача, вступу, огляду сучасної актуальної літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (193 посилання, що складає 21 сторінку). Дисертацію проілюстровано 21 таблицями і 15 рисунками. Матеріали дисертації викладені послідовно та логічно, а ілюстративні матеріали та таблиці, наведені у праці, повністю відповідають змісту роботи. Структура дисертаційної роботи та її зміст є логічними, підпорядкованими одній провідній ідеї і є завершеною наукової працею.

В анататації в повній мірі викриті основні проблемні питання, описана мета та завдання дослідження. Структура оформлення складена згідно до вимог МОН України. В ній представлено короткий узагальнений зміст дисертаційної роботи двома мовами: українською та англійською.

У вступі чітко розкриті актуальність теми, проблемні моменти сучасної медичної науки. Обґрунтовані сформульовані автором мета та конкретні

завдання дисертаційної роботи, висвітлена наукова новизна і практична значимість отриманих результатів, особистий внесок автора, повідомлення щодо апробації результатів дослідження та список публікацій за темою дисертації.

**Літературний огляд** охоплює велику кількість сучасних актуальних джерел інформації: публікації в наукових журналах, посилання на останні світові практичні рекомендації. У огляді літератури висвітлено щодо епідеміологічних особливостей і структури захворюваності на акромегалію, стан проблеми діагностики гормонально-активних пухлин гіпофіза, зокрема тих що супроводжуються гіперсекрецією СТГ, в Україні та світі, розглядається внесок генетичних мутацій у виникненні сімейних та спорадичних СТГ-секретуючих аденом гіпофіза.

Стосовно розділу 2 «Матеріали та методи» слід зазначити, що дизайн дослідження та його конкретне наповнення розроблені у відповідності до завдань дослідження, зокрема, привертає увагу обґрунтована його поетапність та застосовані репрезентативні методи статистичної обробки отриманих результатів. Матеріал та методи описані чітко і зрозуміло.

У розділі 3 власних досліджень проведено оцінку інформативності та специфічності діагностичних критеріїв для проведення первинного скринінгу на акромегалію, надаються результати розробки анкети для опитування осіб з груп ризику для проведення опортуністичного скринінгу акромегалії, проводиться порівняльний аналіз наявності клінічних ознак між хворими з вже верифікованою акромегалією та особами, що брали участь у скринінгу. В результаті скринінгу в групах підвищеного ризику встановлено, що частота органної патології серед обстежуваних складає 0,15 на 1000, свідчить про ефективність запропонованої методики.

В розділі 4 наведені дані щодо клініко-гормонального обстеження, визначені особливості перебігу акромегалії у хворих різних вікових груп та

статі, проаналізовано стан вуглеводного та ліпідного обмінів в залежності від ступеня активності пухлинного процесу, рівня тривалості гіперсоматотропінемії на виникнення патології щитоподібної залози та артеріальної гіпертензії. Встановлено, що активність пухлинного процесу у хворих на акромегалію, асоційована з віком маніфестації захворювання, що підтверджується зниженням проліферативної і секреторної активності СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза у хворих старшої вікової групи. Клінічний перебіг акромегалії у чоловіків характеризується ранньою маніфестацією захворювання, тривалими донозологічним періодом і активною фазою.

Автором переконливо доведено, що тривалий донозологічний період обумовлює розвиток макроаденоми у переважної більшості хворих (86,42 %), що призводить до суттєвих метаболічних порушень, а саме розвитку порушень глюкозного гомеостазу та/або цукрового діабету у 38,27 % обстежених. Стан гомеостазу глюкози при акромегалії асоціюється з віком хвого, перsistуючою гіперсоматотропінією, тривалістю активної фази захворювання, а також високою концентрацією інсульніноподібного фактору росту 1 (ІФР-1).

Одним із основних завдань даної роботи є проведення генеалогічного та генетичного обстеження хворих на акромегалію у порівнянні із групою мешканців Харківської області без клінічних ознак акромегалії з метою визначення генетичних маркерів склонності до розвитку патології, що вивчається. У розділі 5 детально проаналізовані результати генетичного обстеження 26 хворих, у яких акромегалію було діагностовано в підлітковому або молодому віці, з макро- та гіантською аденомою гіпофіза, відсутністю клініко-гормонального контролю незважаючи на попереднє хірургічне лікування та наступну терапію аналогами соматостатину, у тому числі у трьох хворих гіантізмом у поєднанні з класичними фенотиповими ознаками акромегалії. Для визначення генетичної детермінованості до розвитку СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза та диференційної діагностики синдромів сімейної ізольованої аденоми гіпофіза та синдрому множинної

ендокринної неоплазії вперше в Україні методом секвенації проведено типування генів P244-C1 (1-6 MEN1gene) та P017-D1 (AIPgene). Отримані дані дозволили автору стверджувати, що проведення генетичного аналізу доцільно у хворих дитячого та молодого віку або у тих, у яких СТГ-секретуючу макро- або гігантську аденою гіпофіза було діагностовано у молодому віці (до 35 років), незалежно від сімейної обтяженості щодо adenom гіпофіза. У хворих з обтяженою спадковістю генетичний аналіз доцільно проводити у будь якому разі для виявлення сімейної ізольованої adenomi гіпофіза та прогнозування подальшого перебігу захворювання і ефективності довготривалої супресивної терапії.

Аналіз та узагальнення результатів дисертаційного дослідження наведені у **розділі 6**. Автором підкреслено значущість та актуальність проведеного аналізу, наведені основні задачі та висновки. В розділі проведено співставлення отриманих даних із результатами інших схожих досліджень, представлених у світі за даною тематикою. Даний розділ містить оцінку новизни отриманих даних та їх теоретичну та практичну значущість. Проведені дослідження дозволили автору вирішити всі поставлені завдання дисертаційної роботи.

Висновки аргументовані та логічні, відповідають завданням та відбивають завданням та відображають отримані результати дослідження. На основі обґрунтованих висновків сформульовані доцільні практичні рекомендації.

### **Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій в наукових публікаціях за темою дисертації.**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових робіт, 6 статей у фахових періодичних виданнях рекомендованих МОН України та включений до наукометричних баз, 7 тез доповідей на міжнародних з'їздах та конференціях.

## **Відсутність ( наявність ) порушень академічної добросередності.**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, не було виявлено ознак академічного плагіату або фальсифікації. Рукопис дисертації Ніколаєва Романа Сергійовича «Оптимізація ранньої діагностики пухлин гіпофіза з урахуванням гормонально-метаболічних порушень та генетичної складової» є оригінальним. Ознак порушення академічної добросередності не виявлено.

## **Недоліки та зауваження до дисертації.**

Принципових недоліків щодо обґрунтування основних положень досліджень в дисертаційній роботі не виявлено. У дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, неточні вирази, які не зменшують цінність роботи. Разом з тим, загальне враження від дисертаційної роботи позитивне, а зауваження не носять принципового характеру.

Зазначені зауваження не впливають на суть роботи, не носять принципового характеру, основні положення дисертаційної роботи представлені автором дисертації на належному рівні. Після детального ознайомлення з дисертаційною роботою Ніколаєва Р.С. виникли деякі запитання:

- 1) Чи існують методи прогнозування ефективності терапії аналогами соматостатину у хворих на акромегалію?
- 2) Яка діагностична значущість IFR-1 для діагностики акромегалії у хворих з порушенням глукозного гомеостазу?
- 3) Як довго з позицій доказової медицини проводиться терапія агоністом дофамінових receptorів каберголіном?

# **Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Ніколаєва Романа Сергійовича на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація 14.01.14- «Ендокринологія») на тему: «Оптимізація ранньої діагностики пухлин гіпофіза з урахуванням гормонально-метаболічних порушень та генетичної складової» є завершеною науково-дослідною працею яка присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання ендокринології - розробці методології скринінгу для цілеспрямованого виявлення хворих на гормонально-активні пухлини гіпофіза, у тому числі на акромегалію, а проведене генетичне обстеження дозволило автору довести його доцільність з метою проведення диференційної діагностики синдромів сімейної ізольованої аденоми гіпофіза та синдрому множинної ендокринної неоплазії для подальшого призначення скорегованого плану лікування в кожному конкретному випадку з метою поліпшення ефективності терапії та усунення прогресування ускладнень. Отримані дані обґрутовані достатньою кількістю спостережень та результатами їх статистичного аналізу.

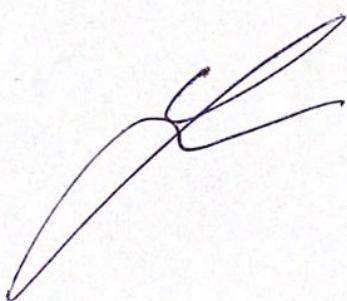
За своєю актуальністю, обсягом та науковим рівнем досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих даних, рівнем оприлюднення та впровадження результатів дослідження, робота цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 року «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» та «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженими наказом МОН України 40 від 12.01.2017 року (із змінами, внесеними згідно з Наказом МОН України № 759 від 31.05.2019 р.), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація 14.01.14- «Ендокринологія»), а її автор – Ніколаєв Роман Сергійович заслуговує на

присвоєння наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 –  
Медицина.

**Офіційний опонент:**

Завідувачка відділення ендокринології  
КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня  
ім. Новака»

к.мед.н.



О. Т. Олексик



12.05.2021 р. /02-

ОЛЕКСИК ОЛЕКСІЙ  
ЧОСНИНЕЦЬ  
2021