

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Саковича В.М.

на дисертаційну роботу ТАХА САЛАХ АХМАД

«КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ

АРГІНІНУ ТА АНТИОКСИДАНТІВ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З

НЕПРЛІФЕРАТИВНОЮ ДІАБЕТИЧНОЮ РЕТИНОПАТІЄЮ»,

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 (офтальмологія)

при Національній медичній академії післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика МОЗ України

за спеціальністю 14.01.18 - офтальмологія

Актуальність теми дисертації

За даними Міжнародної діабетичної федерації кількість дорослих хворих на цукровий діабет (ЦД) віком 20 - 79 років у 2017 р. досягла 424,9 млн., а до 2045 р. в цій віковій категорії прогнозується збільшення до 628,6 млн..

ЦД супроводжується різноманітними порушеннями в багатьох органах і системах, що поступово призводить до інвалідності та смерті. Прогнозована тенденція збільшення кількості хворих на ЦД виводить діабетичну ретинопатію (ДР) на провідне місце серед причин слабозоркості та сліпоти в світі.

В основі ураження органів зору при ЦД лежить хронічна гіперглікемія, зміна метаболізму глюкози, порушення функції внутрішнього і потім зовнішнього гематоретинального бар'єра (ГРБ). Порушення функції ГРБ передусє клінічним проявам ДР, а ступінь збільшення його проникності корелює з важкістю ДР. Неферментативне глюкозування білків судинної стінки, прямий глюкозотоксичний вплив на клітинні структури, а також аутоокислення глюкози, білків і ліпідів призводить до розвитку оксидативного стресса. Все це формує порочне коло, що включає ретинальну гіпоксію, посилення анаеробного метаболізму сітківки з розвитком місцевого ацидозу, мікроангіопатію та венозний застій, з послідуєчим формуванням ділянок глибокої гіпоксії, а також

виникненню широкого спектру імунологічних реакцій. Перспективним напрямком у лікуванні ДР є корекція імунологічного статусу пацієнтів.

З огляду на вищезазначене розробка нових методів профілактики і лікування діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2 типу є досить актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом науково-дослідних робіт «Діагностика та лікування порушень оптичної системи ока» (№ держреєстрації 0110U002363, 2010-2014 рр.), «Діагностика та лікування порушень оптичної системи, судинних та дистрофічних змін органа зору» (№ держреєстрації 0115U002167, 2015-2017 рр.), в яких дисертант був співвиконавцем.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором встановлено, що вміст лімфоцитів у пацієнтів на ЦД при наявності непроліферативної діабетичної ретинопатії (НПДР) вище значення здорових осіб на 23,3% ($p < 0,01$). Вміст CD3+ клітин пацієнтів на ЦД і ДР нижче даних контрольної групи на 21,6% і 27,2% ($p < 0,01$), CD8+ лімфоцитів - на 32,8% ($p < 0,01$), CD 19+ лімфоцитів вище на 42,3% і 127% ($p < 0,01$), імунорегуляторний індекс перевищує значення на 46,4% ($p < 0,01$), CD25+ клітин перевищує значення на 41,8% ($p < 0,01$) і 96,7% ($p < 0,01$), HLA-DR+ лімфоцитів перевищує на 37,9% і 80,4% ($p < 0,01$), CD95+ лімфоцитів збільшений на 340% ($p < 0,01$), CD54+ лімфоцитів вище на 61,8% з ($p < 0,01$) при НПДР.

Розширені наукові дані про особливості порушень імунітету при непроліферативній ДР у хворих на ЦД 2 типу. Стимульована ФГА проліферативна активність лімфоцитів у пацієнтів із НПДР знижена ($p < 0,01$) на 12,2% у порівнянні зі здоровими особами, спонтанна проліферативна активність лімфоцитів вище на 60,7% ($p < 0,01$), вміст IgA нижче на 38,8% ($p < 0,01$), рівень

ЦІК великого розміру нижче на 38,3%, а рівень середньомолекулярних - вище на 21%, патогенних малого розміру - вище на 175% ($p < 0,01$).

Розширено уявлення про особливості порушень імунітету при непроліферативній ДР у хворих на ЦД 2 типу. Рівень ФНП- α у хворих на ЦД вище ($p < 0,01$) значень контрольної групи на 50,6%, у хворих на НПДР - на 130,7%; інтерлейкіну (ІЛ) -1 β - на 34,9% і на 96% ($p < 0,05$); ІЛ-6 - в 6,33 рази і в 2,95 рази ($p < 0,05$); ІЛ-8 - в 5,67 рази і в 2,34 рази ($p < 0,05$); ТФР- β в 2,54 рази ($p < 0,05$) і 1,87 рази ($p < 0,05$) відповідно. Рівень спонтанної продукції ФНП- α вищий за аналогічний групи порівняння на 41,01% ($p < 0,05$), ІЛ-1 β - на 32,8% ($p < 0,05$), ІЛ-6 - на 25,1% ($p < 0,05$), ІЛ-8 - на 24,3% ($p < 0,05$), ТФР- β - на 75,8% ($p < 0,05$), а ІЛ-4 - нижче на 28,6% ($p < 0,05$).

Визначено що при непроліферативній ДР у хворих на ЦД 2 типу рівень CD25 + лімфоцитів, перевищує показник групи порівняння на 30,12% ($p < 0,05$), кількість активованих HLADR + -лімфоцитів - на 21,80% ($p < 0,05$), а CD95 + -лімфоцитів - на 79,5% ($p < 0,05$). Також виявлено підвищення відносного числа активованих лімфоцитів з фенотипом CD54 + на 26,80% ($p < 0,05$), CD11b + лімфоцитів - на 35,52% ($p < 0,05$) і CD62L + лімфоцитів - на 14,84% ($p < 0,05$). Рівень розчинної судинної молекули адгезії sVCAM в основній групі перевищував дані в групі порівняння на 24,26% ($p < 0,05$), sICAM-1 - на 21,75% ($p < 0,05$).

Доповнені наукові дані про вплив аргініну на показники імунітету у хворих з НПДР та ЦД 2 типу. Його застосування статистично значно підвищує рівень CD3+ лімфоцитів на 35,02% ($p < 0,05$), CD8-лімфоцитів на 36,6% ($p < 0,05$), підвищує проліферативну активність Т-лімфоцитів на 7,6% ($p < 0,05$), знижує спонтанну РБТЛ на 26,3% ($p < 0,05$), знижує рівень патогенних ЦІК середнього розміру (11-19S) - на 18,3% ($p < 0,05$), а малого (<11S) - на 25,81% ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру (> 19S) на 41,14% ($p < 0,05$), знижує рівень ФНП- α - на 43,8% ($p < 0,05$), ІЛ-1 β - на 39,3% ($p < 0,05$), ІЛ-6 - на 30,5% ($p < 0,05$), ТФР- β - на 47,6% ($p < 0,05$),

а також збільшення сироваткової концентрації протизапального ІЛ-4 на 24,1% ($p < 0,05$).

Встановлено вплив етилметилгідроксипіридину сукцинату на показники імунітету у хворих з НПДР та ЦД 2 типу. Його застосування статистично значимо знижує рівень спонтанної РБТЛ на 15,77% ($p < 0,05$), рівень патогенних ЦІК середнього розміру (11-19S) - на 16,22% ($p < 0,05$), а малого (<11S) - на 18,95% ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру (> 19S) на 26,47% ($p < 0,05$), знижує рівні ФНП- α - на 43,4% ($p < 0,05$), ІЛ-1 β - на 40,68% ($p < 0,05$), ІЛ-6 - на 28,78% ($p < 0,05$), ТФР- β - на 47,26% ($p < 0,05$), а також збільшує концентрацію ІЛ-4 на 30,11% ($p < 0,05$).

Вперше встановлено що поєднане застосування амінокислоти аргініну та етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів з НПДР дозволило статистично значимо підвищити рівень CD3 + лімфоцитів на 37, 59% ($p < 0,05$), знизити рівень спонтанної РБТЛ на 36,67% ($p < 0,05$), знизити рівень патогенних ЦІК середнього розміру (11-19S) - на 36,3% ($p < 0,05$), малого (<11S) - на 114,9 % ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦІК великого розміру (> 19S) на 60,02% ($p < 0,05$), зниження рівнів ФНП- α - на 54,05% ($p < 0,05$), ІЛ -1 β - на 42,84% ($p < 0,05$), ІЛ-6 - на 21,52% ($p < 0,05$), а також збільшення концентрації ІЛ-4 на 29,04% ($p < 0,05$).

Теоретичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення виконаної роботи полягає у аналізі рівня ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 і ТФР- β , мітогенстимулюючої цитокінсинтезуючої функції імунокомпетентних клітин при НДПР. Також в роботі проаналізований кількісний склад активованих субпопуляцій лімфоцитів, та показано можливості лікувального впливу на ці показники терапії амінокислотою аргінін або антиоксидантом, а також амінокислотою аргінін і антиоксидантом в поєднанні.

Практичне значення результатів дослідження

Розроблено та впроваджено в практику новий метод профілактики та лікування НПДР при ЦД 2 типу, який полягає поєднаному застосуванні

препаратів амінокислот аргініну та антиоксидантів, що у порівнянні з традиційним консервативним лікуванням дозволив підвищити рівень гостроти зору після першого курсу на 26,7% і на 36,2% після другого курсу ($p < 0,05$).

Розроблена та впроваджена в практику методика сполученого застосування препаратів амінокислоти аргініну та антиоксидантів дозволила у порівнянні з традиційним консервативним лікуваннями підвищити показник КЧЗМ (критична частота злиття миготінь) на 10% і 14% відповідно ($p < 0,05$).

Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Використані в дисертаційній роботі Таха Салах Ахмад методи дослідження (офтальмологічні, імунологічні, статистичні) проведені на сучасному методологічному рівні, відповідають поставленій меті та завданням дослідження. В дисертації наявний детальний опис всіх використаних методик із табличними та графічними уточненнями і поясненнями.

Узагальнення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи базуються на результатах дослідженні 241 хворого (241 пара очей) з ЦД 2 типу та НПДР: 71 пацієнт (контрольна група) - отримували традиційну проти діабетичну терапію, що включав препарати метформін і один з препаратів сульфаніл-сечовини: глімепірид, глібенкламід або гліклазид. 45 пацієнтів додатково до традиційної терапії отримували препарат «Тівортін», 47 пацієнтів додатково отримували «Мексикор», а 78 пацієнтів додатково отримали поєднання препаратів «Тівортін» і «Мексикор». Всі пацієнти отримували 2 курси лікування.

Використані автором методи статистичної обробки отриманих цифрових даних свідчать про глибоке знання автором медичної статистики, про високий науково-методичний рівень виконання роботи та про достовірність отриманих автором результатів, положень та висновків. Наукові положення і висновки, сформульовані у дисертації, адекватні поставленим задачам, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження і дозволяють вважати їх повністю обґрунтованими.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення.

Робота написана українською мовою і оформлена згідно з вимогами до кандидатських дисертацій. Вона викладена на 183 сторінках комп'ютерного тексту і містить анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел і додатків. Ілюстративний матеріал складається із 34 таблиць і 16 рисунків. До списку використаної літератури складеного в алфавітному порядку, входять 300 наукових праць, з них 119 кирилицею та латиницею 181.

У **«Вступі»** обґрунтована актуальність обраної теми дисертаційного дослідження, сформульовано його мету, завдання, наукову і практичну цінність, наведено інформацію про впровадження, апробацію і публікації результатів дослідження, особистий внесок дисертанта.

У **першому розділі «Огляд літератури»** наведені основні науково - літературні дані про сучасний стан розвитку профілактики, патогенезу, діагностики та лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії. Показана актуальність проведення запропонованого дослідження, науково обґрунтовані нові шляхи у вирішенні постановлених в роботі проблем. Розділ написано логічно, аналіз літературних джерел свідчить про сучасність, освіченість та ерудованість дисертанта. Зауважень по даному розділу немає.

У **другому розділі** дисертації - «Матеріали і методи досліджень» представлені: матеріали досліджень; клінічна характеристика хворих; принцип формування груп; методи обстеження хворих; приведено характеристику і оцінку ефективності традиційного та комплексного лікування; методи статистичних досліджень. Приведені методики є адекватними поставленим завданням і високоінформативними. Зауважень по даному розділу немає.

У **третьому розділі** автором показано стан імунної системи пацієнтів з непроліферативною діабетичною ретинопатією.

Було встановлено, що у хворих непроліферативною діабетичною ретинопатією відмічалось порушення процесів адгезії та кооперації імунокомпетентних клітин, в результаті чого посилюється їх активація, ефекторні функції та міграція в очаг запалення судинної стінки. Експресія адгезивних молекул на ендотелії та лімфоцитах є початковим етапом їх рекрутування в очаг запалення, що супроводжується виникненням широкого спектру імунологічних реакцій котрі в своїй основі мають захисний характер, але в результаті збільшеної тривалості або інтенсивності викликають некротичні або дистрофічні зміни.

Визначено, що постійна аутоактивація імунокомпетентних клітин приводить до підвищення спонтанної продукції протизапальних цитокінів і ТФР- β , котрі також здійснюють травмуючий вплив на органи мішені.

Враховуючи данні стану імунної системи пацієнтів встановлено, що саме продукція протизапальних цитокінів і ТФР- β постійна неконтрольована гіперпродукція і є ключовим моментом наступного ушкодження органу зору при цукровому діабеті з розвитком більш тяжких форм діабетичної ретинопатії.

Розділ добре ілюстрований таблицями і рисунками, де наведені адекватні статистичні характеристики показників (середнє, стандартна похибка, 95% довірчий інтервал для середнього, рівень значимості відмінностей). Зауважень по даному розділу немає.

У **четвертому розділі** представлені результати клініко-імунологічних досліджень до лікування, та в динаміці традиційного комплексного лікування із включенням амінокислоти аргініну, етилметилгідроксипіридину сукцинату та їх комбінації.

Встановлено, що додаткове включення в традиційну терапію амінокислоти аргініну та етилметилгідроксипіридину сукцинату сприяло відновленню змінених параметрів імунного та цитокінового статусу хворих з непроліферативною діабетичною ретинопатією за рахунок зниження активності процесів запалення, явищ ауто сенсibiliзації, нормалізації концентрації ЦК.

Визначено, що все це досягалось в результаті зменшення проявів окислювального стресу, уповільнення свободнорадикального перекисного окислення ліпідів, підвищення активності ферментів антиоксидантної системи, а також стимулюючого впливу на тимус.

Розділ написано з достатньою кількістю табличного матеріалу, чітко показаний результат проведеного клініко-іммунологічного дослідження, зауважень до розділу немає.

У **п'ятому розділі** наводяться результати дослідження впливу традиційного консервативного лікування і лікування з включенням розробленої нами комбінації препаратів на функціональні показники і показник КЧЗМ органа зору у хворих на ЦД 2 типу та непроліферативну діабетичну ретинопатію.

Встановлено, що різниця в ефективності лікування хворих, які проходили перший курс консервативної терапії з додаванням амінокислоти аргініну і тих, які проходили перший курс консервативної терапії склала 18,6%, два курси - 26,5% ($p < 0,05$). Різниця в ефективності лікування хворих, які проходили перший курс консервативної терапії з додаванням етилметилгідроксипіридину сукцинату і тих, які проходили перший курс консервативної терапії, склала 23,8%, два курси - 33,8% ($p < 0,05$). Визначено, що різниця в ефективності лікування хворих, які проходили перший курс комбінованої терапії і тих, які проходили перший курс консервативної терапії, склала 26,7%, другий курс - 36,2% ($p < 0,05$).

Доведено, що додавання амінокислоти аргініну до традиційного лікування дозволило підвищити показник КЧЗМ на 8% через 6 місяців після першого курсу лікування, і на 9% через 6 місяців після другого курсу лікування у порівнянні з показником до лікування, додавання етилметилгідроксипіридину сукцинату на 7% і 9%, додавання комбінації цих препаратів на 10% і 14% відповідно.

В розділі обґрунтовано клінічний результат дослідження, зауважень до розділу не має.

Розділ «Аналіз та обговорення результатів» містить обговорення одержаних експериментальних клініко-іммунологічних досліджень, детальний аналіз отриманих результатів із відомими на теперішній час даними сучасної офтальмологічної літератури, зроблені конкретизуючи висновки.

Висновки витікають із задач дослідження, повністю відображають результати проведеного дослідження.

Автореферат дисертації оформлений згідно з сучасними вимогами. Його зміст повністю ідентичний основним положенням дисертаційної роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових робіт, в яких викладені основні положення дисертації. З них 5-у наукових журналах, відповідно до переліку наукових видань України, 1 зарубіжна, 2 патенти України на корисну модель, 9 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій, з'їздів.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації та логічно і стисло відображає усі основні її положення.

Недоліки дисертації та автореферату щодо змісту і оформлення

Дисертація та автореферат написані науковою мовою, достатньо повно, логічно, добре проілюстровані. Причому, незважаючи на значну кількість цифрового матеріалу, робота добре сприймається.

Принципових зауважень до роботи немає, але в процесі рецензування дисертації виникли деякі зауваження і питання дискусійного характеру:

1. Які ускладнення Ви спостерігали у хворих в процесі лікування?
2. Яка супутня патологія спостерігалася у хворих на діабетичну ретинопатію?
3. Чи мали місце в лікуванні непроліферативної ДР побічні дії препаратів амінокислоти аргініну «Тівартін» та антиоксиданту «Мексикор»?

В даній дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі орфографічні помилки та не зовсім вдалі стилістичні звороти.

Проте вказані зауваження не впливають на безумовну наукову та практичну цінність дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані автором наукові та практичні дані обґрунтували застосування запропонованої комбінації досліджених препаратів амінокислоти аргінін «Тівартін» і антиоксиданту «Мексикор» для лікування НПДР у хворих на ЦД 2 типу. Застосування даної комбінації препаратів сприяло покращенню показників імунологічної системи, та функціональних показників гостроти зору та КЧЗМ.

Відповідність дисертації паспорту спеціальності профілю спецради

Дисертаційна робота Таха Салах Ахмад «Клініко-імунологічне обґрунтування застосування аргініну та антиоксидантів в лікуванні хворих з непроліферативною діабетичною ретинопатією» відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 - офтальмологія та профілю до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 (офтальмологія) при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Відсутність академічного плагіату

При рецензії дисертаційної роботи «Клініко-імунологічне обґрунтування застосування аргініну та антиоксидантів в лікуванні хворих з непроліферативною діабетичною ретинопатією» Таха Салах Ахмад - даних за академічний плагіат не виявлено.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Я вважаю, що дисертаційна робота Таха Салах Ахмад «Клініко- імунологічне обґрунтування застосування сполучення аргініну та антиоксидантів в лікуванні хворих з непроліферативною діабетичною ретинопатією» є завершеною науковою працею, що містить обґрунтовані наукові положення та результати, які розв'язують важливе науково-прикладне завдання офтальмології - підвищити ефективність лікування хворих на ЦД 2 типу з НПДР шляхом застосування нової комбінації препаратів.

Представлена дисертаційна робота сучасна, актуальна, вносить вклад в теоретичну та практичну офтальмологію та відповідає вимогам пп. 9 та 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор - Таха Салах Ахмад заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 - офтальмологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри неврології та офтальмології
ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗ України»
д. мед. н., професор



Відгук надігнано до секретарки
вченої ради ДЛв. 613.05 14.11.2018
Мені секретарю вченої ради
к мед. н., доцент (не Лавриш)