

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу
Таха Салах Ахмад «Клініко-імунологічне обґрунтування застосування
сполучення аргініну та антиоксидантів в лікуванні хворих з
непроліферативною діабетичною ретинопатією», що представлена на
здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.18 - офтальмологія до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 у
Національній медичній академії післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика, МОЗ України**

Актуальність обраної теми дисертації

Цукровий діабет (ЦД) щорічно охоплює все більшу кількість людей в усьому світі, незалежно від статі, віку і способу життя. По даним Всесвітньої організації охорони здоров'я 422 мільйони чоловік у всьому світі страждають від цукрового діабету.

Серед численних негативних проявів даного захворювання відзначається діабетична ретинопатія (ДР), яка характеризується деструктивними змінами в сітківці ока і призводить до погіршення зору аж до повної сліпоти.

Головною причиною активації патологічних змін і розвитку ДР сітківки ока при ЦД є гіперглікемія, яка підвищує утворення супероксиду і пероксинітриту і індукує оксидативний стрес, який супроводжується збільшенням експресії і активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) та індукцибельної NO-синтази (iNOS). Ці патологічні процеси призводять до розвитку деструктивних змін в метаболічних та імунних механізмах і обумовлюють дисфункцію ендотелію капілярів сітківки.

Незважаючи на різноманітність підходів до лікування ДР, жодна з можливих методик лікування цієї патології не є достатньою, тому на сьогоднішній день прийнято комбінувати кілька підходів. Одним з успішних рішень для лікування змін сітківки ока при ЦД 2 типу є застосування антиоксидантних і протизапальних препаратів.

Діагностика і початок терапії в непроліферативній стадії ДР дозволяє отримати найкращі результати лікування. Оскільки початок терапії на цій стадії сповільнює розвиток ДР.

Зважаючи на наведені факти, проблема підвищення ефективності профілактики і лікування ДР у хворих на ЦД 2-го типу шляхом додаткового застосування аргініну та антиоксидантів на основі дослідження імунологічних показників, є актуальною для сучасної офтальмології.

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.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Розширено наукові данні про популяцію клітин імунної системи при розвитку ДР у хворих на ЦД 2 типу. Відносний вміст лімфоцитів у пацієнтів на ЦД при наявності НПДР був вище значення здорових осіб на 23,3% ($p < 0,01$). Вміст CD3+ клітин пацієнтів на ЦД і ДР був нижче даних контрольної групи на 21,6% і 27,2% ($p < 0,01$), CD8+ лімфоцитів - на 32,8% ($p < 0,01$), CD19+ лімфоцитів був вище на 42,3% і 127% ($p < 0,01$), імунорегуляторний індекс перевищував значення на 46,4% ($p < 0,01$), CD25+ клітин перевищував значення на 41,8% ($p < 0,01$) і 96,7% ($p < 0,01$), HLA-DR+ лімфоцитів перевищував на 37,9% і 80,4% ($p < 0,01$) і CD54+ лімфоцитів вище на 61,8% ($p < 0,01$), при НПДР. У хворих на НПДР рівень лімфоцитів, CD95 + перевищував - на 79,5% ($p < 0,05$). Також виявлено підвищення відносного числа активованих лімфоцитів з фенотипом CD11b + - на 35,52% ($p < 0,05$) і CD62L + лімфоцитів - на 14,84% ($p < 0,05$).

Доповнені відомості про функціональний стан лімфоцитів при ДР. Стимульована ФГА проліферативна активність лімфоцитів у пацієнтів із НПДР була зниженою ($p < 0,01$) на 12,2% у порівнянні зі здоровими особами, спонтанна проліферативна активність лімфоцитів була вище на 60,7% ($p < 0,01$),

Розширенні данні про вміст факторів гуморального імунітету у крові хворих на ЦД 2 типу при ДР. Так, при ЦД рівень імуноглобуліну IgA нижче на 38,8% ($p < 0,01$), рівень ЦК великого розміру був нижче на 38,3%, а рівень середньомолекулярних - вище на 21 %, патогенних малого розміру - вище на 175% ($p < 0,01$). Рівень ФНП- α у хворих на ЦД був вище значень контрольної групи на 50,6% ($p < 0,01$), 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 був вищим 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% ($p < 0,05$). Рівень розчинної судинної молекули адгезії sVCAM в основній групі перевищував дані в групі порівняння на 24,26% ($p < 0,05$), а sICAM-1 - на 21,75% ($p < 0,05$).

Отримані додаткові данні про вплив амінокислоти аргініну на імунну системі і ланки гуморального імунітету у пацієнтів з НПДР. Показано, що у хворих на ЦД 2 типу з НПДР статистично значимо 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 ЦК середнього розміру (11-19S) - на 18,3% ($p < 0,05$), а малого (<11S) - на 25,81% ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні концентрації фізіологічних ЦК 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% ($p < 0,05$).

Розширені наукові данні про вплив етилметилгідроксипіридину сукцинату («Мексикор») у пацієнтів з НПДР. Застосування «Мексикор» у пацієнтів з НПДР 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 отримані данні про зміни імунологічних показників і показників гуморального імунітету при поєднаному застосуванні амінокислоти аргініну та «Мексикор» у пацієнтів з НПДР. їх поєднане застосування 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% ($p < 0,05$), і збільшити концентрацію 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 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.

Використані автором методи статистичної обробки отриманих цифрових даних свідчить 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

Дисертація викладена українською мовою на 183 сторінках комп'ютерного тексту. Робота має загальноприйнятту схему побудови: анотації, вступ, розділ огляду літератури із досліджуваної проблеми, розділ матеріалу та методів дослідження, три розділи власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел 300 найменувань, з них кирилицею 119 та латиницею 181 (33 сторінки), додатки. Робота добре ілюстрована таблицями - 34 таблиць, та 16 рисунками, які логічно розташовані по тексту. Всі розділи дисертації написано чітко із дотриманням наукового стилю написання.

«**Вступ**» дисертації відповідає загальноприйнятій схемі написання; в повній мірі викладена актуальність теми дисертації; сформульовані мета і завдання дослідження; описана наукова і практична новизна дослідження; вказані місця апробації роботи та особиста участь дисертанта у виконанні і написанні роботи; відображена загальна характеристика дисертації.

Перший розділ «Огляд літератури». В розділі детально описана етіологія та патогенез розвитку НПДР в наслідок захворювання на ЦД 2 типу. Показані сучасні методи діагностики та лікування захворювання, їх недоліки та розкрита медико-соціальна проблематика лікування цього контингенту хворих. Виведена актуальність пошуку нових та вдосконалення існуючих засобів боротьби із НПДР. Представлений аналіз літературних джерел свідчить про його сучасність. Зауважень по даному розділу немає.

Другий розділ «Матеріал і методи досліджень» написаний чітко, лаконічно. Розділ повністю описує умови та хід експериментальних та клінічних досліджень. Всі використані в роботі методики досліджень описані детально і повністю. Методи статистичної обробки даних, відповідають стандартам сучасної доказової медицини. Зауважень по даному розділу немає.

Третій розділ дисертації присвячений дослідженню в периферичній крові у хворих на ЦД 2 типу показників клітинної та секреторної ланки імунітету. Показано, що при ЦД процеси запалення характеризуються збільшенням кількості і активності клітин вивчених популяцій лейкоцитів і лімфоцитів, збільшення кількості імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів, та молекул адгезії. На основі аналізу змін цих показників було запропоновано використання амінокислоти аргініну «Тівортін» та антиоксиданту «Мексикор» для зниження активності запальних процесів викликаних ЦД. Розділ добре ілюстровано таблицями. Зауважень по даному розділу немає.

Четвертий розділ описує результати дослідження параметрів клітинної та секреторної ланок імунітету хворих на ЦД 2 типу з НПДР при додатковому застосуванні до традиційного лікування амінокислоти аргініну «Тівортін» та антиоксиданту «Мексикор», як окремо, так і поєднано. В результаті дослідження імунологічних показників було встановлено пригнічення запальних процесів та збільшення концентрації фізіологічних молекул ЦИК і ІЛ-4. Більш вираженим рівнем позитивного ефекту характеризується комбінації препаратів «Тівортін» та «Мексикор». Розділ добре ілюстровано таблицями. Зауважень до розділу немає.

П'ятий розділ дисертації присвячено дослідженню функціональних показників гостроти зору і КЧЗМ у хворих на ЦД 2 типу з НПДР при додатковому застосуванні до традиційного консервативного лікування амінокислоти аргінін «Тівортін» і антиоксиданта «Мексикор», як окремо так і в комбінації.

Додавання амінокислоти аргініну до традиційного консервативного лікування підвищило ефективність ГЗ на 26,5%, після двох курсів лікування, додавання етилметилгідроксипіридин сукцинату на 33,8%, після двох курсів лікування, комбіноване застосування цих препаратів поліпшило гостроту зору на 36,2%, ($p < 0,05$),

Рівень КЧЗМ підвищився на 8% після додаткового застосування амінокислоти аргініну, після першого курсу лікування, і на 9% після другого курсу лікування у порівнянні з показником до лікування, додавання етилметилгідроксипіридин сукцинату підвищило КЧЗМ на 7% після першого курсу лікування і 9% після другого курсу лікування, додавання комбінації цих препаратів дозволило підвищити показник КЧЗМ на 10% після першого курсу лікування, і на 14% після другого курсу лікування ($p < 0,05$).

В результаті досліджень встановлено, що найбільш позитивний результат був отриманий при застосуванні запропонованої комбінації амінокислоти аргінін «Тівортін» і антиоксидантом «Мексикор».

Розділ добре ілюстровано таблицями і графіками. Зауважень до розділу немає.

«Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автором було проведено порівняльний аналіз одержаних під час дослідження результатів із даними сучасної літератури із досліджуваної проблематики. На підставі цього аналізу автором обґрунтована доцільність клінічного використання запропонованої комбінації препаратів амінокислоти аргінін «Тівортін» і антиоксиданту «Мексикор». Зауважень по даному розділу немає.

Висновки написані лаконічно, відповідають завданням дослідження та повністю відображають результати проведеної роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні результати дисертації викладені в 17 наукових публікаціях. З них 5 статей у журналах та збірниках, відповідно Переліку наукових видань України, в тому числі одна у наукометричній базі РИНЦ, одна стаття у іноземному фаховому журналі, 2 патенти України на корисну модель, 9 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій, з'їздів.

Автореферат написаний за встановленими вимогами, містить всі основні

положення та висновки дисертаційної роботи, розбіжностей між змістом автореферату і текстом дисертації немає. Зауважень до автореферату немає.

Недоліки та зауваження до дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Питання.

При ознайомленні з дисертацією виникли декілька питань та зауважень:

1 Чим обумовлені особливості порушень імунітету при непроліферативній діабетичній ретинопатії у хворих на ЦД 2 типу?

2. Чому для підвищення лікування діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2 типу Ви вибрали амінокислоту аргінін та етилметилгідроксипіридин сукцинат?

У дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки та неточності. Але наведені зауваження не є принциповими та не впливають на позитивну оцінку дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження

Отримані автором наукові та практичні дані обґрунтували застосування запропонованої комбінації досліджених препаратів амінокислоти аргінін «Тівортін» 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 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

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 офтальмології
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
д.мед.н., доцент


Петренко О. В.

Секретар
Петренко О. В.
2018.11.15

*Від чини кафедри мед
до спеціалізованої вченої ради
№ 26.013.03. 15. 11. 2018
Меню секретар спец ради
к мед н, доцент Цю Ольга (не Лавренко)*