

ВІДГУК

на дисертаційну роботу

Михальчик Сергія Валерійовича

«Корекція метаболічних порушень в профілактиці та лікуванні діабетичної ретинопатії», подану до захисту спеціалізовану вчену раду Д 26.613.05 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗУ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – офтальмологія

Актуальність обраної теми дисертації.

В останні роки відзначається зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД). За останні 13 років поширеність цієї патології в нашій країні зросла на 54,5%, а захворюваність - на 82% (Зак К.П. і соавт., 2015). У 2013 р. кількість зареєстрованих хворих на ЦД в Україні склала 1380047 людей. За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації, кількість дорослих хворих на ЦД у 2015 р. досягла 415 млн. (до 2040 р. прогнозується збільшення до 642 млн). Як причина смерті ЦД займає третє місце після хвороб серцево - судинної системи та онкологічних захворювань. Стійка тенденція до зростання кількості хворих на ЦД вивела діабетичну ретинопатію (ДРП) на одне з провідних місць серед причин слабкозорості і сліпоти у всьому світі. Проте недостатньо чітке уявлення про патогенез ускладнень ЦД гальмує розробку ефективних методів його терапії та профілактики (З. Ф. Веселовська, 2016, М. В. Сидорова, 2017, Yamagishi & Matsui 2011, M. Elahy, C.R. Dass, 2014).

Патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії пов'язані з токсичним впливом гіперглікемії на розвиток окислювального стресу з наступною активацією стресчутливих систем. Одним з головних механізмів розвитку пошкоджень сітківки ока є поліоловий шлях, який пов'язаний з гіпоксією, гіперосмолярністю, накопиченням сорбітолу, та внаслідок чого

збільшується активність альдозоредуктази, яка активується NADPH та передбачає виснаження NADPH, що зменшує вміст внутрішньоклітинного глутатіону. Гіперглікемія стимулює продукцію активних форм кисню, активує протеїнкіназу C, що призводить до розвитку діабетичної мікроангіопатії, порушень кровотоку, збільшення проникності судин, стимуляції ендотеліальної проліферації, та, як наслідок, апоптозу гангліонарних клітин сітківки.

Фактор росту ендотелію судин (VEGF) відіграє важливу роль в васкуляризації сітківки. Збільшення потоку глюкози по гексозаміновому шляху може зумовити апоптоз нейронів сітківки бімодальним чином, тобто, за допомогою індукції апоптозу, глікозилювання білків і через зменшення нейропротекторного ефекту інсуліну. Хронічний вплив гіперглікемії на сітківку призводить до накопичення кінцевих продуктів глікозування (AGE), які відіграють важливу роль у ретинопатії. Вони сприяють різним мікросудинним і макросудинним ускладненням. AGE викликають збільшення прокоагулянтної активності, підвищення проникності судин. Ступінь накопичення AGE корелює зі ступенем ретинопатії. Існують дані, що AGE можуть ініціювати протеїнкіназу C і окислювальний стрес.

Сучасні методи лікування діабетичної ретинопатії спрямовані на основні ланки патогенезу, а саме: інгібітори альдозоредуктази, активатори транскетолази, інгібітори протеїнкінази C, антиоксиданти та інші. Недостатньо вивчено зв'язок про- та антиангіогенних факторів та можливі шляхи корекції.

Лікування і профілактика ДРП відноситься до числа найбільш значущих проблем в офтальмології. Результати клінічних та клініко-біохімічних досліджень доводять роль оксидантного фактору у патогенезі діабетичної ретинопатії. Поглиблені дослідження PEDF, VEGF та системи NO при цьому захворюванні вказують на вплив на механізм розвитку захворювання. Перспективним залишається пошук методів та засобів лікування ДРП, що дозволяли б впливати на патофізіологічні механізми

Все вищевикладене обумовлює актуальність досліджень метаболічних параметрів ферментів та антиоксидантної системи для з'ясування вихідних патогенетичних ланок діабетичної ретинопатії і пошуку шляхів їх корекції при цьому захворюванні.

Саме вирішенню зазначених питань і присвячена дисертаційна робота.

Мета представленої наукової роботи - підвищення ефективності профілактики та лікування діабетичної ретинопатії шляхом корекції метаболічних порушень у хворих з інсуліннезалежним цукровим діабетом на основі коротколанцюгових каротиноїдів є актуальною і сучасною для офтальмології.

2. Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота в є складовою частиною науково-дослідної теми, НДР кафедри офтальмології Запорізького державного медичного університету «Розробка та удосконалення шляхів корекції морфологічних та функціональних змін органу зору при катаракті, глаукомі та очних ускладнень цукрового діабету» (№ держ. реєстрації 0113U005087), яка виконувалась протягом 01.2013 – 01.2018 рр., дисертант був співвиконавцем.

3. Наукова новизна результатів дослідження.

1. Доповнено наукові дані про взаємозв'язок між активацією оксидативного стресу (підвищення показників окисної модифікації білків крові ($p < 0,05$)), зміни показників вмісту ліпопротеїдів низької та високої щільності ($p < 0,05$), що підтверджується значним зниженням потенціалу антиоксидантної ензиматичної системи крові, а саме: активності глутатіонпероксидази ($p < 0,05$), супероксиддисмутази ($p < 0,05$), каталази ($p < 0,05$) та дисфункцією системи NO – iNOS. У формуванні проявів ДРП, відповідно до стадій, встановлений кореляційний зв'язок з показниками активності ГПР ($r = + 0,39$, $p < 0,05$), СОД ($r = + 0,51$, $p < 0,05$), каталази крові ($r = + 0,41$, $p < 0,05$).

Вміст в крові факторів регуляції ангіогенезу змінювався у відповідності до прогресування ДРП : підвищення проангіогенного фактору VEGF ($p < 0,05$) та зниження фактору PEDF($p < 0,05$).

2. Доповнено наукові дані, що антиоксиданти із групи коротколанцюгових каротиноїдів (Лікопін) здатні викликати регресію молекулярно-біохімічних процесів, пов'язаних з розвитком клінічних ознак ретинопатії в пацієнтів із ЦД. Одержані нові дані, що коротколанцюгові каротиноїди сприяють нормалізації експресії ключових молекулярних регуляторів ангіогенезу – пігментного фактора епітеліального походження (PEDF) і фактора росту ендотелію судин (VEGF), а також показників системи NO – експресію іNOS і вміст стабільного метаболіту NO. Подібна дія пов'язана з гальмуванням (активних форм кисню) АФК-залежних механізмів ретинопатії й гальмуванням реакцій оксидативного стресу (зниження маркерів окисної модифікації білка) на тлі підвищення активності антиоксидантних ферментів – супероксидисмутази (СОД), каталази і глутатіонпероксидази (ГПР). Встановлений прямий позитивний взаємозв'язок між включенням коротколанцюгових каротиноїдів та рівня VEGF ($r = + 0,34$, $p < 0,05$), рівня PEDF ($r = + 0,92$, $p < 0,05$) і світлочутливості сітківки ($r = + 0,62$, $p < 0,05$).

3. Розширено наукові знання про можливості коротколанцюгових каротиноїдів (лікопін): спостерігалась регресія клінічних ознак ДРП відповідно до стадії: підвищення гостроти зору ($p < 0,05$) та світлочутливості сітківки в зоні 0-10 градусів на 118 Дб, у зоні 11-50 гради на 890 Дб ($p < 0,05$), зменшення кількості відносних скотом, ПЕЧФ ($p < 0,05$) та зменшення товщини сітківки у макулярній зоні (ОКТ) у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Отримані дані дозволили підвищити ефективність комплексного медикаментозного лікування діабетичної ретинопатії на підставі клініко-експериментального обґрунтування доцільності включення препаратів, що

містять короткі каротиноїди, в загально прийнятій схемі лікування захворювання що відкриває принципово нові можливості в лікуванні цієї патології.

5. Практичне значення результатів дослідження

1. Включення в комплексну терапію коротколанцюгових каротиноїдів (лікопіну) сприяє гальмуванню розвитку ДРП та приводить до поліпшення зорових функцій, а саме: підвищення гостроти зору в 90% очей, проти 68 % у групі контролю ($p < 0,05$), підвищення світлочутливості сітківки в зоні 0-10 градусів на 42%, проти 25% у групі контролю ($p < 0,05$), стабілізує зорові функції в 38% очей, проти 14% у групі контролю. ($p < 0,05$).

Розроблений і впроваджений у практику новий спосіб профілактики й лікування діабетичної ретинопатії, що полягає в призначенні пацієнтам з даною патологією в схему лікування каротиноїдів тримісячними курсами двічі в рік Пат. № 87687 UA, МПК А61К 31/00 (2014.01). Спосіб профілактики та лікування діабетичної ретинопатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет / Завгородня Н.Г., Михальчик С.В.; заявитель и патентообладатель Запор. держ. мед. університет. - № u201311774; заявл. 07.10.2013; опубл. 10.02.2014, Бюл. № 3.

2. Розроблені способи консервативного лікування впроваджені в практику очних відділень : КЗ «Міська лікарня № 3» м. Запоріжжя; Запорізької обласної клінічної лікарні, КЗ «Міська лікарня №9», Центр відновлення зору ТОВ «ВІЗУС», м. Запоріжжя, Запорізької обласної клінічної лікарні, Криворізька міська лікарня № 4 "Дніпропетровської обласної ради".

3. Основні положення дисертаційної роботи включені в програму навчального циклу ЗДМУ та кафедри офтальмології та неврології ДМА (Акти впровадження).

4. Нововведення № 410/2/15. Спосіб профілактики та лікування діабетичної ретинопатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет /

Завгородня Н.Г., Михальчик С.В.; Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сфері охорони здоров'я. Випуск 2. Том 1. Київ – 2016. – С.330.

5. Основні положення дисертаційної роботи включені в програму НДР ЗДМУ «Розробка та удосконалення шляхів корекції морфологічних та функціональних змін органа зору при катаракті, глаукомі та очних ускладненнях цукрового діабету» № держресстрації 0113U005087, лекцій і практичних занять. Встановлено, що включення в схему медикаментозного лікування ДРП, включення препарату, що містять коротколанцюговий каротиноїд - лікопін, дозволило істотно сповільнити прогресування діабетичної ретинопатії.

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

Дисертація виконана на сучасному науково-медичному рівні. Статистична обробка отриманих результатів багатofакторна, базується на сучасних застосунках та включає достатню кількість методів; повністю підтверджує достовірність отриманих результатів. Виконаний обсяг досліджень, їх характер, ретельна обробка матеріалу дозволяють вважати результати і висновки, отримані дисертантом, вірогідними. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, 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.

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 144 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатками.

Дисертація ілюстрована 20 таблицями, 13 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 314 найменування, з них 185 кирилицею та 129 латиницею. Зауважень щодо оформлення дисертації немає.

Вступ до дисертаційної роботи відображає актуальність обраної теми. Написаний за загальноприйнятою схемою дисертаційної роботи. У вступі послідовно викладена мета, завдання дослідження, висвітлена наукова новизна та практична значимість отриманих результатів. Також представлені дані щодо апробації результатів роботи, дані про публікації на тему дослідження та особистий внесок здобувача.

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

У другому розділі дисертації - «**Матеріали і методи досліджень**» представлені матеріали експериментальних досліджень, клінічна характеристика хворих, принципи формування основної та контрольної груп, методи обстеження хворих і оцінки ефективності лікування. Приведені методики є адекватними поставленим завданням і високоінформативними.

У третьому розділі автором показано у хворих на ДРП спостерігалися зниження зорових функцій та прооксидантно-антиоксидантній системі, що проявлялося накопиченням у крові продуктів перикисного окислення ліпідів та окисної модифікації білків, а також зниженням активності ферментних (ГР, ГП, СОД), не ферментних (SH-групи) та загальних складових компонентів антиоксидантної системи.

При ДРП спостерігалось достовірне підвищення показників NO. Таким чином, показники нітратів та iNOS у можуть слугувати

додатковим діагностичним критерієм до погіршення діагностичних критеріїв ДРП, та переходу непроліферативної стадії в проліферативну. Проведене дослідження активності iNOS у свідчило про достовірну точність скринінг-методу визначення рівня метаболітів NO (нітратів) у сироватці крові хворих на ДРП.

Приведені дані свідчили про більш виражені порушення в системі прооксидантно-антиоксидантного захисту у хворих на ДРП основної групи з пре- та проліферативними стадіями в зрівнянні з другою основною групою.

Наявність підвищеної активності ПОЛ та зниженої активації антиоксидантної системи при ДРП є патогенетичним обґрунтуванням для необхідності корекція виявлених порушень та додавання до стандартної терапії антиоксидантних препаратів, особливо у хворих з пре- та проліферативними стадіями.

У четвертому розділі — **«Вплив коротколанцюгових каротиноїдів на клінічні та біохімічні показники у хворих на діабетичну ретинопатію»** представлені результати клініко-біохімічних досліджень, які показують, що в крові хворих з непроліферативною формою діабетичної ретинопатії виявлені значні порушення рівня коферментів. На тлі істотного зниження загального рівня коферментів Після курсового застосування препаратів, що містять коротколанцюгові каротиноїди Результати проведених біохімічних досліджень показують, що включення коротколанцюгових каротиноїдів до складу комплексного лікування призводить до суттєвого підвищення активності ферментів детоксикації - достовірне підвищення фермента глутатіонпероксидази - антиоксидантного показника в групах у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет з різними стадіями ДРП та без очних ускладнень ЦД, а саме у хворих з проліферативною стадією на 9,4%, з препроліферативною стадією – 13,04 %, з непроліферативною стадією – 14,6 % у порівнянні з групою контролю, разом с тим с також зниження у групі без очних проявів ДРП на 11,3%(p <0,05), а також підвищення супероксиддимурази -

антиоксидатного показника в групах у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет з різними стадіями ДРП та без очних ускладнень ЦД, а саме у хворих з проліферативною стадією на 11,1 %, з препроліферативною стадією – 14,3 %, з непроліферативною стадією – 23,1 % у порівнянні з групою контролю, разом із тим є також зниження у групі без проявів ДРП на 16,7 % ($p < 0,05$).

В розділ, який присвячений аналізу та узагальненню результатів дослідження, відповідно до вимог, проведено співставлення відомих даних літератури із результатами власних досліджень, показана і доведена новизна отриманих результатів.

Висновки які наводить автор логічно і зрозуміло витікають з проведеної науково-дослідної роботи. Вони зроблені на підставі аналізу фактичного матеріалу дисертації, в них представлені найважливіші наукові та практичні результати, отримані в дисертації. Висновки відповідають задачам роботи і свідчать про досягнення поставленої мети.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті.

Основні аспекти дисертації викладені в 22 публікаціях. З них 6 статей у журналах і збірниках, відповідно Переліку наукових фахових видань України, 2 – статті у іноземних фахових журналах, 1 патент України на корисну модель, 14 – у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій, з'їздів, симпозіумів.

9. Зауваження до дисертації та автореферату щодо змісту та оформлення

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли такі питання та зауваження:

1. В розділі «Матеріали і методи дослідження» не було потреби у детальному викладенні стандартних методів досліджень: ОКТ, периметрії, тощо.

2. Як можна прокоментувати наявність макулярного набряку у пацієнтів першої (основної) групи, незважаючи на те, що в критеріях виключення внесено діабетичний макулярний набряк.

3. З якою метою пацієнтам проводилось УЗД очей?

В роботі наявні поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, проте вказані зауваження не впливають на безумовну наукову та практичну цінність дисертації.

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Рекомендований до впровадження в практику лікарів-офтальмологів поліклінік, очних відділень лікарень для лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу метод, який передбачає включення в комплексне лікування хворому призначають дієту та додатково препарат Мультикаренол-6 по 1 чайній ложці раз на добу курсом 4-12 тижнів. Забезпечується підвищення ефективності лікування, зменшення проявів оксидантного стресу та швидкості прогресування діабетичної ретинопатії у хворих з цукровим діабетом, зменшення хворих з ДРП.

11. Перевірка на плагіат.

Після ознайомлення з роботою ознак плагіату не виявлено.

12. Відповідність паспорту спеціальності.

Дисертаційна робота повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 - офтальмологія

13. Відповідність профілю спеціалізації.

Робота відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.613.05 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

14. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Михальчик Сергія Валерійовича «Корекція метаболічних порушень в

профілактиці та лікуванні діабетичної ретинопатії» є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною працею, в якій отримані нові дані в галузі офтальмологічної науки, а саме в лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії. За актуальністю, обсягом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків робота відповідає вимогам пп. 9, 11, 12, 14 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 та від 19.08.2015 №656, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.18 - «Офтальмологія».

Офіційний опонент,
доктор медичних наук,
професор кафедри хірургічних
хвороб №2 ПВНЗ «Київський
медичний університет»

Веселовська П. М.

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ
*Членний секретар
ПВНЗ «Київський
медичний університет»*



П.В. Горюховська

*Друже заступнице
Насаровської*



О. Береймер

*Відомості надані членом
вченої ради Д 26. 6 13 05 31. 08 2018/*