

ВІДГУК

на дисертаційну роботу

Михальчик Сергія Валерійовича

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

Актуальність обраної теми дисертації.

Відомо, що одним з найбільш несприятливих судинних ускладнень цукрового діабету (ЦД) є діабетична ретинопатія (ДРП), яка призводить до сліпоти і, як наслідок, до інвалідності в більш ніж 80% випадків серед пацієнтів працездатного віку. Строки виникнення і темпи прогресування мікросудинних ускладнень при ЦД 2 типу знаходяться в прямій залежності від ступеня компенсації вуглеводного обміну, проте, навіть при незначній гіперглікемії вже виникають мікросудинні зміни в сітківці. На сьогоднішній день, єдиним методом профілактики прогресування ДРП є лазерна коагуляція сітківки. При цьому існуючі медикаментозні способи корекції метаболічних порушень при ДРП різноманітні, але їх ефективність, в більшості випадків, не вселяє оптимізму.

Методи профілактики та лікування, що використовуються сьогодні (лазеркоагуляція сітківки, вітректомія, інтравітреальне введення анти-ФРЕС препаратів) достатньо дієвими, але вимагають супроводу медикаментозними препаратами, що поліпшують тканинний метаболізм.

До таких препаратів здавна ставляться каротиноїди. Найчастіше в офтальмологічній практиці використовуються довголанцюгові каротиноїди (зеаксантин, лютеїн) для лікування вікової макулярної дегенерації (ВМД). У

літературі є поодинокі дані про застосування довголанцюгових каротиноїдів: бета-каротин, лютеїн, астаксантину, а також доцільність використання коротких каротиноїдів - при очних ускладненнях СД ще не була вивчена. Насторожує відсутність схем науково - обґрунтованого застосування коротких каротиноїдів в якості лікувально-профілактичних коштів, що стримує їх впровадження в терапію цієї групи хворих.

Як причина смерті цукровий діабет (ЦД) займає третє місце після хвороб серцево - судинної системи та онкологічних захворювань. За даними ВООЗ в даний час в світі налічується більше 150 млн. Хворих, що страждають цією недугою. Поширеність ЦД в країнах становить 4 - 5%, і щорічно кількість хворих збільшується на 5 - 7%, а кожні 10 років подвоюється стійка тенденція до зростання кількості хворих на цукровий діабет вивела діабетичну ретинопатію на одне з провідних місць серед причин слабкості і сліпоти у всьому світі. Проте недостатньо чітке уявлення про патогенез ускладнень цукрового діабету гальмує розробку ефективних методів його терапії та профілактики (І. Ф. Гогіна, 2010, З. Ф. Веселовська, 2016, М. В. Сидорова, 2017).

Пошуку дієвих методів лікування і профілактики даної патології на сучасному етапі присвячений ряд наукових досліджень, спрямованих на з'ясування ключових молекулярних механізмів розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії (ДР). В даний час встановлено, що висока концентрація глюкози викликає цілий ряд метаболічних порушень, як всередині клітин, так і в екстрацелюлярному просторі. При цьому в якості ініціальних порушень метаболізму, що призводять до ураження судин, нервів та інших структур організму, розглядається не тільки підвищення рівня глюкози, а й зростання концентрації ряду продуктів вуглеводного і ліпідного обмінів в крові і тканинах органу зору (Г. Д. Ловля, 2011, Е. В. Мальцев, 2015, В. А. Скибчик, 2016). найважливіших катаболічних і анаболічних процесів в організмі (Р.

Belenky, 2007, A. A. Sauve, 2008). 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 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. 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 проангіогеного фактору VEGF ($p < 0,05$) та зниження фактору PEDF ($p < 0,05$).

* 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 iNOS 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 ($r = + 0,62$, $p < 0,05$).

*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 прийняту схему лікування захворювання що відкриває принципово нові можливості в лікуванні цієї патології. Зміни рівню VEGF є достовірне зниження ендотеліального фактору росту в групах в хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет з різними стадіями ДАРП та без очних ускладнень ЦД з включенням коротколанцюгових каротиноїдів у схему лікування, а саме у хворих з проліферативною стадією на 2,69 %, з преполіферативною стадією – 8,21 %, з непроліферативною стадією – 40,2 % у порівнянні з групою контролю, разом с тим є також зниження VEGF у групі без проявів ДАРП на 46,8 % ($p < 0,05$). Позитивна динаміка зміни рівню фактору протиангіогенного кластеру, достовірне підвищення протиангіогенного фактору PEDF – фактору віділенного з пігметного епітелію сітківки, в групах хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет з різними стадіями ДАРП та без очних ускладнень ЦД, а саме у хворих з проліферативною стадією на 20,8%, з преполіферативною стадією – 11,8 %, з непроліферативною стадією – 10,9 % у порівнянні з групою контролю, разом с тим є також підвищення протиростового фактору у групі без проявів ДАРП на 9,6 % ($p < 0,05$).

5. Практичне значення результатів дослідження

Запропонований спосіб лікування діабетичної ретинопатії «Спосіб профілактики та лікування діабетичної ретинопатії у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет» в співавт. з Завгородня Н.Г., Пат. № 87687 UA № u201311774, що полягає в призначенні пацієнтам з ДРП додатково каротиноїдів тримісячними курсами двічі на рік.

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. Розроблені способи консервативного лікування впроваджені в практику: очних відділення 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". Основні положення дисертаційної роботи включені в програму навчального циклу ЗДМУ та кафедри офтальмології та неврології ДМА (Акти впровадження).

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.

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» № держреєстрації 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 базується на сучасних заставах, багатofакторна 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, принцип 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 ДАРП 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 ДАРП спостерігалось достовірне підвищення показників NO. Таким чином, показники нітратів та iNOS у можуть слугувати додатковим діагностичним критерієм до погіршення діагностичних критеріїв ДАРП, 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 ДАРП.

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

Наявність підвищеної активності ПОЛ та зниженої активації антиоксидантної системи, при ДАРП є патогенетичним обґрунтуванням для необхідності корекція виявлених порушень та для 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 - антиоксидатного показника в групах у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет з різними стадіями ДАРП та без очних ускладнень ЦД, а саме у хворих з проліферативною стадією на 9,4%, з преполіферативною стадією – 13,04 %, з непроліферативною стадією – 14,6 % у порівнянні з групою контролю, разом с тим є також зниження у групі без очних проявів ДАРП на 11,3%($p < 0,05$), а також підвищення супероксиддимутази - антиоксидатного показника в групах у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет з різними стадіями ДАРП та без очних ускладнень ЦД, а саме у хворих з проліферативною стадією на 11,1 %, з преполіферативною стадією – 14,3 %, з непроліферативною стадією – 23,1 % у порівнянні з групою контролю, разом із тим є також зниження у групі без проявів ДАРП 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. Чи може рівень альдегідфенілгідразонів (АФГ), кетонфенілгідразонів (КФГ), СОД, каталази вказувати на необхідність початку медикаментозного лікування?
2. В яких стадіях діабетичної ретинопатії доцільно починати застосування коротколанцюгових каротиноїдів?
3. Чи можуть коротколанцюгові каротиноїди бути альтернативою для використання anti-VEGF терапії у хворих на діабетичну ретинопатію?
4. У якій стадії захворювання, на Ваш погляд, доцільно підключати anti-

VEGF терапію до коротколанцюгових каротиноїдів?

5. Як часто доцільно застосовувати розроблену Вами схему лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу?

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 ДАРП.

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 спеціаліста.

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, д. мед. наук,
професор, зав. кафедри офтальмології
ХНМУ



Бездітко П.А.

*Відгук надійшов до
сес. вченої ради Д 26.613.05
9.08.2018 р.
мені секретар сес ради
и сес н. Навар (Н.С. Лавреня)*