

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
завідувача кафедри біоорганічної та біологічної хімії
Української медичної стоматологічної академії,
професора Непоради Каріне Степанівни
на дисертацію

Онщенко Анатолія Ігоровича

«Роль профібротичних, прозапальних та прооксидантних
чинників в біохімічних механізмах розвитку хронічних риносинуситів»,
подану до спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 при Вінницькому
національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.32 – медична біохімія

1. Актуальність теми дисертації

Середня розповсюдженість хронічних риносинуситів, згідно діагностичних критеріїв Європейського позиційного документу про риносинусит та носові поліпи (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps - EPOS), становить 10,9%.

Рівень поширеності риносинуситів у наш час не знижується. Понад те, спостерігають тенденцію до збільшення кількості рецидивних і хронічних форм захворювання, частоти розвитку орбітальних та інтракраніальних ускладнень. Основні клінічні прояви цих захворювань – утруднення носового дихання, виділення з носа, чхання, головний біль – знижують якість життя хворого.

Тому, існує потреба в подальшому вивченні патогенезу хронічних риносинуситів та обґрунтування застосування біохімічних критеріїв їх діагностики.

У зв'язку з наведеним, вдосконалення вивчення біохімічних механізмів розвитку хронічних риносинуситів має важливе наукове та практичне значення для запобігання орбітальних та інтракраніальних ускладнень. Отже, тема дисертаційної роботи, обрана Онщенко А. І., актуальна, а виконане науковцем дослідження – вчасним та необхідним.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана згідно з НДР Харківського національного медичного університету «Вивчення та моделювання гострих та хронічних патологічних процесів ЛОР-органів для підвищення ефективності їх лікування», № державної реєстрації 0116U004985.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті. Побудова та організація роботи логічні та послідовні. Дослідження проведено за участю 52 пацієнтів з хронічним гнійним риносинуситом у стадії загострення та 51 хворого з хронічним поліпозним риносинуситом, які знаходились на стаціонарному лікуванні в оториноларингологічному відділенні КЗОЗ «ОКЛ ЦЕМП та МК» м. Харкова. Групу контролю склали 50 відносно здорових людей з викривленням носової перетинки.

Результати досліджень опрацьовані статистичними методами аналізу, що забезпечило високу вірогідність сформульованих наукових положень та висновків.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів

Оніщенком А. І. проведено комплексне дослідження біохімічних механізмів розвитку хронічного риносинуситу, зокрема показано, що ХРС характеризується розвитком оксидативного стресу на тлі зниження загального антиоксидантного захисту та мелатоніну в сироватці крові. Вперше досліджено стан мембран еритроцитів та епітеліоцитів синоназального тракту методом флуоресцентних зондів при хронічному риносинуситі. У хворих з ХПР та ХГР спостерігається збільшення ступеня гідратації області полярних головок фосфоліпідів в мембранах еритроцитів, та в області гліцеринових залишків фосфоліпідів, карбонільних груп і жирнокислотних ланцюжків

фосфоліпідів в цитоплазматичних мембранах епітеліоцитів. Доведено роль прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-1 β , а також хемокіну фракталкіну в розвитку запального процесу синоназального тракту, особливо при гнійній формі захворювання. Показано, що при обох формах відбувається підвищення сироваткової концентрації ІЛ-12 на тлі підвищення рівня ІЛ-8 в сироватці крові при ХГР та зниження при ХПР. Визначено значну роль клітинно-опосередкованого імунітету в патогенезі гнійної форми ХРС. Вперше показана можливість використання відношення МСР-1 до ММП-9 для оцінки стану системи фіброз/антифіброз при риносинуситах. Проведено порівняльний аналіз експресії віментину у тканинах синоназального тракту у пацієнтів з хронічним риносинуситом та групою контролю і показана вірогідна експресія гену віментину у хворих з ХПР. Вперше проаналізовано стадії клітинної смерті лейкоцитів периферичної крові хворих з хронічним риносинуситом методом проточної цитометрії. Визначено, що при загостренні ХГР спостерігається підвищення відсотку ранньоапоптотичних клітин в 5,5 разів, а в 2,3 рази підвищується відсоток пізньоапоптотичних клітин у порівнянні з контролем. У хворих з ХПР відсоток ранньоапоптотичних лейкоцитів майже у 2,4 разів вище, ніж у контрольній групі. Вперше доведена можливість використовувати в якості біохімічних маркерів діагностики та ефективності лікування пацієнтів з хронічним риносинуситом співвідношення МСР-1/ММП-9, флуоресцентні зонди РН7 та 010.

5. Практичне значення результатів дослідження

Проведене дослідження поглиблює сучасні уявлення про роль оксидантно-антиоксидантної системи, про- та протизапальних цитокінів, хемокінів, про- та антифібротичних факторів в біохімічних механізмах розвитку хронічного риносинуситу. Визначено нові біохімічні діагностичні маркери ХГР у стадії загострення та ХПР.

Отримані результати впроваджено у наукову та практичну роботу отоларингологічного відділення КНП ХОР «ОКЛ» м. Харкова, КЗОЗ

Зміївської ЦРЛ, кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії Української медичної стоматологічної академії, кафедри отоларингології Харківського національного медичного університету.

Запропоновано використання в якості нових біомаркерів для діагностики хронічних риносинуситів цитокінів ІЛ-8, ІЛ-12, фракталкіну, співвідношення МСР-1/ММП-9 та флуоресцентних зондів RH7 та 010.

6. Загальна характеристика роботи

Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень та чотирьох розділів результатів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 277 джерел. Дисертаційна робота викладена на 166 сторінках і проілюстрована 28 рисунками та 6 таблицями. Оформлення дисертації відповідає сучасним вимогам.

В огляді літератури представлено дані про біохімічні механізми розвитку хронічних риносинуситів.

Розділ «Матеріали, моделі та методи дослідження» відображає загальні характеристики предмету та об'єкту досліджень, а також включає стислий опис використаних методів дослідження: клініко-лабораторні, біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, метод флуоресцентних зондів, метод проточної цитометрії, статистичний аналіз.

У розділі 3 «Дослідження інтенсивності пероксидації, стану антиоксидантної системи та структурних особливостей фосфоліпідних мембран еритроцитів у хворих на хронічний поліпозний та гнійний риносинусит у стадії загострення», Оніщенко А. І. обґрунтував, що активація процесів вільно-радикального окислення та тлі зниження активності антиоксидантного захисту при ХГР та ХПР вказують на розвиток оксидативного стресу, інтенсивність якого більша при гнійній формі у порівнянні з поліпозною. У розділі 4 «Дослідження цитокінового та хемокінового профілю сироватки крові хворих на хронічний поліпозний та

гнійний риносинусит у стадії загострення» доведено, що на тлі збільшення прозапальних цитокінів при ХГР та ХПР не виявлено статистично достовірного підвищення вмісту протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 у порівнянні з контрольною групою. У розділі 5 «Вивчення компонентів системи фіброзу/антифіброзу у хворих на хронічний поліпозний та гнійний риносинусит у стадії загострення» встановлено, що дисбаланс між профібротичними та антифібротичними факторами на користь перших характерний як для обох форм хронічних риносинуситів. У розділі 6 «Дослідження видів клітинної смерті лейкоцитів периферичної крові у хворих на хронічні риносинусити» методом проточної цитометрії показав, що для загострення ХГР характерне підвищення у 5,5 разів кількості ранньоапоптичних лейкоцитів крові у порівнянні з контрольною групою та двократне підвищення пізньоапоптичних/некротичних клітин.

Наступний розділ присвячений аналізу та узагальненню результатів дослідження в якому Оніщенко А. І. дуже стисло, на 6 сторінках тексту, обґрунтував отримані результати.

Висновки логічні та відповідають меті, завданням дослідження, узагальнюючи основні положення роботи.

7. Повнота матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових робіт, у тому числі 10 статей (7 у фахових журналах України та 3 надруковані у закордонних фахових виданнях, з яких одна в журналі, що індексується в базі Scopus). Результати роботи також представлені у 15 тезах в збірниках матеріалів наукових конференцій України та інших країн.

Автореферат відображає основні положення наукової праці, детально висвітлює наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи. Анотація дисертації стисло відображає основні положення наукової праці та узгоджується із змістом автореферату.

8. Зауваження до дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

На нашу думку, у розділі Огляд літератури 1.2. Сучасні уявлення про діагностику та лікування хронічних риносинуситів, не слід приділяти велику увагу лікуванню, так як робота носить фундаментальний характер, а не прикладний.

У порядку наукової дискусії вважаємо необхідним обговорити такі запитання:

1. З якою метою визначали вміст мелатоніну у сироватці крові пацієнтів з хронічними риносинуситами?
2. Поясніть вірогідне зменшення в сироватці крові вмісту ІЛ-8 у пацієнтів з ХПР?
3. Чому серед більш ніж 20 ММП обрали, саме ММП-9?
4. За рахунок чого виникає такий дисбаланс МСР-1/ММП-9 сироватки крові у пацієнтів з хронічними риносинуситами? Хто запропонував визначення коефіцієнту МСР-1/ММП-9 для оцінки фіброз/антифіброз?

9. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Оніщенко А. І. «Роль профібротичних, прозапальних та прооксидантних чинників в біохімічних механізмах розвитку хронічних риносинуситів», яка виконана у Харківському національному університеті під керівництвом доктора медичних наук, професора Наконечної О. А., є самостійною, закінченою науковою працею, проведеною на високому методичному рівні з використанням сучасних методів дослідження, в результаті чого отримані цінні дані та сформульовані положення, які роблять суттєвий внесок у патогенез хронічних риносинуситів.

Дисертація відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016р.); «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. а її автор Оніщенко А. І. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.32 – медична біохімія.

Завідувач кафедри біологічної та біоорганічної
хімії Української медичної
стоматологічної академії,
д. мед. н., професор



К. С. Непорада

Підпис д.мед.н., професора Непоради К. С. засвідчую,
вчений секретар УМСА
к.б.н., доцент



В. Л. Філатова