

Відзив

офіційного опонента на дисертаційну роботу Шульги Миколи Вікторовича „Періопераційна корекція окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози”, подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія

Актуальність теми. Останні дані Міжнародного агентства з дослідження онкологічних захворювань показують, що рак молочної залози є провідною причиною раку у жінок та основною причиною смертності серед жінок, що страждають від ракових захворювань. Запропоновано індукцію активних форм кисню (АФК) та окислювального стресу як наслідок порушення балансу між про- та антиоксидантами, які беруть участь у індукції та прогресуванні раку молочної залози (Gurer-Orhan H. et al., Curr Med Chem. 2017). Виявлено, що клітини раку виявляють більш високий рівень АФК порівняно з нормальними клітинами. Проте посилений антиоксидантний захист, який врівноважує окислювальний статус у ракових клітинах, свідчить про те, що високі рівні АФК можуть запобігати пухлиногенезу за допомогою різних механізмів. Ці суперечливі ролі АФК та окислювальний стрес при раку молочної залози дозволяють вченим досліджувати потенційні модулятори окислювального стресу як протиракову стратегію. В даному огляді розглянуті механізми продукції АФК в клітинах раку молочної залози, роль порушеного окислювального статусу, а також переваги введення модуляторів окислювального стресу в терапевтичні стратегії при раку молочної залози, зокрема, мелатоніну.

Necht F et al. (Tumour Biol. 2016 Apr;37(4):4281-910) в своєму огляді розглянули роль оксидативного стресу у розвитку та лікуванні раку грудної залози. Реактивні види кисню (РФК) виробляються як ферментативними, так

і неферментативними системами в еукаріотичних клітинах і відіграють важливу роль у клітинній фізіології та патофізіології. Хоча фізіологічні концентрації мають вирішальне значення для забезпечення виживання клітин, перевиробництво РФК перешкоджає клітинам і вважається ключовими факторами для розвитку таких захворювань, як нейродегенеративні захворювання, серцево-судинні захворювання та рак. Ракові клітини, як правило, мають більш високі рівні РФК, які ще більше стимулюють злоякісний фенотип через стимул до стійкої проліферації, уникнення смерті, ангиогенезу, інвазивності та метастазування. Роль РФК на етіології та прогресуванні раку молочної залози поступово висвітлюється. Проте, менше уваги приділялося розробці орієнтованих на редокс-системи цільових стратегій терапії раку молочної залози. Пропонується звернути увагу на нові можливості терапії раку молочної залози, спрямованої на регуляцію гомеостазу РФК.

На думку Marengo В. з співавторами (Oxid Med Cell Longev. 2016), редокс гомеостаз та клітинні антиоксидантні системи відіграють провідну роль у розвитку та терапії хворих на рак. Реактивні види кисню АФК та їх продукти є компонентами клітинних сигнальних шляхів і відіграють важливу роль у клітинній фізіології та патофізіології. У фізіологічних умовах клітини контролюють рівні АФК за допомогою систем очищення, таких як супероксиддисмутази, пероксиредоксини та глутатіон, які забезпечують рівновагу генерації та виведення АФК. В умовах окислювального стресу надмірна продукція АФК може пошкодити клітинні білки, ліпіди та ДНК, що призводить до пошкодження клітин в цілому, що може сприяти канцерогенезу. Кілька досліджень показали, що ракові клітини демонструють адаптивну реакцію на окисний стрес, збільшуючи експресію антиоксидантних ферментів та молекул. Як двогранний меч, АФК впливають на сигнальні шляхи, що визначає корисні або шкідливі наслідки терапії раку. Тобто висвітлена суттєва роль редокс-гомеостазу при розвитку та лікуванні

терапії раку та ролі окислювально-регулюючих систем у сприянні розвитку пухлини та стійкості до хіміотерапії.

Таким чином, робота, яка присвячена модифікації окиснювально-відновних реакцій у хворих на рак грудної залози у періопераційному періоду та під час анестезії, а також запропонована терапія з регуляції цих систем із прогнозуванням ефективності терапії, підвищення якості життя, оптимізації когнітивних функцій після анестезії та поліпшення загального онкологічного результату лікування, що відбиває нагальні потреби сьогодення та відповідає найновітнішим тенденціям сучасної наукової думки.

Мета роботи полягала підвищення ефективності терапії підтримки у хворих на рак грудної залози, що перенесли радикальне комплексне лікування, шляхом призначення додаткової періопераційної терапії для корекції окисно-відновного метаболізму з визначенням додаткових біохімічних критеріїв, оцінкою когнітивного стану пацієнтів з урахуванням їх віку.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України за темами: «Інтенсивна терапія синдрому поліорганної дисфункції у хворих із сепсисом» (держ. реєстраційний номер 0112U002383) та «Профілактика стрес-індукованих уражень органів» (держ. реєстраційний номер 0113U002284).

Наукова новизна

Полягає у новому підході до вирішення актуального для сучасної анестезіології та інтенсивної терапії завдання – підвищенні ефективності лікування хворих на рак грудної залози у періопераційному періоді.

Робота дозволила поглибити уявлення про механізми регуляції стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетичних показників клітин, ферментативного ланцюга, метаболізму оксиду азоту у хворих на рак грудної залози з періопераційним курсом променевої терапії з наступним

хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Вперше досліджено роль та механізми реалізації оксидативного стресу на етапах комплексного лікування хворих на рак грудної залози (при анестезіологічному забезпеченні та проведенні інтенсивної терапії з урахуванням віку пацієнтів, їх когнітивної функції).

Запропоновано індивідуальний підхід до антиоксидантної корекції у пацієнтів похилого і старчого віку на підставі дослідження метаболічні зміни, пов'язаних з обсягами та тривалістю неoad'ювантної терапії, що і є вирішальним для модифікації періопераційного ведення хворих шляхом регуляції оксиснювально-відновлювального гомеостазу пацієнток..

Розроблено новітній підхід до забезпечення безпеки пацієнток на етапах лікування і компенсацію життєво важливих функцій організму з метою скорочення післяопераційного періоду, більш раннього початку ад'ювантного лікування, зменшення лімфореї.

Наукову новизну отриманих результатів підтверджена заявкою на корисну модель (Спосіб прогнозування результативності періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози / Ю. В. Волкова, А. А. Хижняк, Є. М. Крутько, М. В. Шульга // Заявка на корисну модель UA, G01N33/00; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. — № a201607675; заявл. 12.07.2017.).

Практичне значення.

Розроблено засоби ранньої діагностики ефективності періопераційного лікування, її прогнозування та запобігання інвалідизації хворих. Отримані дані можуть бути основою для формування групи ризику розвитку та прогресування порушень при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози.

Автором запропоновано доповнити загально-клінічні методи оцінки стану хворих показниками окисно-відновних процесів на рівні трьох базових підсистем: окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот (вміст білкових

компонентів у сироватці крові – 2,4 – динітрофенілгідрозонів та альдегідних і карбонільних продуктів ОМБ у спонтанних та індукованих залізом реакціях), енергетики клітин, ферментативного ланцюга та перекисного окиснення ліпідів мембран клітин і NO-залежних метаболітів (СОД, ГПР, КАТ у еритроцитах та α -ТФА у сироватці крові хворих)..

Під час анестезії пропонується застосовувати антиоксидантні засоби: аргініну глутамат та морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат для поліпшення показників тяжкості стану за ECOG-ВООЗ, якості життя за SF-36, когнітивної функції за тестами Лурія та «виключення зайвого» у пацієнток.

Особливо важливою частиною практичного значення робіт є застосування прогностичної дискримінантної моделі доцільності застосування додаткового метаболотропного лікування для підвищення ефективності періопераційного лікування хворих. Для прогнозування ефективності періопераційного лікування та запобігання інвалідизації хворих рекомендовано використовувати протокол прогностичної оцінки результативності комплексного лікування пацієнток.

Результати дослідження впроваджено в роботу клінік Державних установ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», комунальних закладів охорони здоров'я «Харківська обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова», «Харківський обласний клінічний онкологічний центр», а також у навчальний процес і науково-дослідницьку діяльність на кафедрі медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, кафедрі онкології Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

В роботі проведено обстеження 126 хворих на РГЗ з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією, яких

було стратифіковано за ознакою додаткового використання в системі ІТ антиоксидантних засобів. Крім того, виділено вікові групи пацієнток.

З метою оцінки когнітивних функцій застосовували тест Лурія та тест «виключення зайвого». Дослідження загальної якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, виконано із застосуванням стандартного валідизованого «Короткого опитувальника оцінки статусу здоров'я» SF-36 за методологією Евіденс. Оцінку тяжкості стану пацієнток здійснено за шкалою ECOG-BOOЗ.

При обстеженні хворих (у доопераційному періоді, на 2-у добу та на 1-й тиждень), на додаток до загальноклінічних методів, виконано дослідження на рівні трьох фундаментальних підсистем: ензимного ланцюга та перекисного окиснення ліпідів мембран клітин і NO-залежних метаболітів, окисної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетики клітин.

При аналізі кількісних показників для характеристики центральної закономірності та варіабельності ознак у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) та міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього, 25 % квартиля (LQ) та верхнього, 75 % квартиля (UQ), результат для стислості виражали у вигляді Me [LQ; UQ]. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерія Манна-Уїтні (Mann-Whitney), у залежних групах — Вілкоксона (Wilcoxon).

Оцінку параметрів зв'язку показників проводили методом парної рангової кореляції за Спірменом (Spearman) із обчисленням коефіцієнту кореляції R.

За допомогою покрокового дискримінантного аналізу виокремлено найбільш діагностично значущі показники і обчислено відповідні їм коефіцієнти, що дозволило запропонувати розрахункові математичні функції.

Комплексну оцінку даних виконано за допомогою факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей.

У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості р обрано 0,05. У випадку множинних порівнянь застосовували поправку Бонфероні.

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників,

частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q).

Роботу виконано з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства, міжнародних етичних норм у науці та стандартів біомедичних досліджень.

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають встановленим задачам, логічно випливають з отриманих результатів, свідчать про досягнення мети дослідження. Достатня кількість літературних джерел свідчить про актуальність та важливість отриманих результатів.

Публікації.

Матеріали дисертації повно викладені в друкованих роботах автора. За темою дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, з них 6 статей у фахових наукових виданнях (2 одноосібно), а також, 8 наукових праць у збірках матеріалів медичних науково-практичних конференцій з міжнародною участю.

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на наступних наукових форумах в Україні, Польщі, Болгарії, Чехії та Великій Британії.

Автореферат відповідає змісту дисертації та відображує її основні положення.

Характеристика роботи та її розділів. Назва дисертації відповідає суті змісту; дисертація побудована та викладена традиційно, згідно вимогам ДАК МОН України.

Дисертація написана у традиційному стилі і складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, 7 розділів власних досліджень, узагальнення, висновків і практичних рекомендацій. Дисертаційна робота викладена на 185 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження і п'яти підрозділів власних спостережень, заключення, висновків і практичних рекомендацій.

Роботу ілюстровано 19 таблицями (обсяг — 18 сторінок) і 22 рисунками (обсяг — 14 сторінок). Список використаної літератури містить 209 джерел, з яких 110 — кирилицею, 99 робіт — латиницею, що складає 28 сторінок.

В огляді літератури автором детально проаналізований стан питання корекції окиснювального гомеостазу у хворих з раком грудної залози. В розділі «Матеріали і методи» викладені всі клініко-лабораторні методи дослідження окиснювального гомеостазу, окиснювальної модифікації білків та нуклеїнових кислот, енергетичного обміну, психологічних та психосоціальних показників, а також логіко-статистичне обґрунтування та його періопераційна корекція. Звертає на себе увагу дуже сучасна і ретельна статистична обробка даних, яка дозволила використати не тільки параметричні та непараметричні тести, а й вийти на прогнозування ефективності терапії методом покрокового дискримінаційного аналізу.

З урахуванням того, що були виявлені порушення в системі окиснювально-відновного гомеостазу одним із базових напрямків інтраопераційної інтенсивної терапії хворих на РГЗ при хірургічному втручанні шляхом проведення квадрантектомії з лімфодисекцією є корекція цієї системи (розділ 3), яка має бути спрямована на гармонізацію (замісну або природну активацію) ферментативного забезпечення цих процесів з метою зниження вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів мембран клітин та профілактики метаболічних розладів.

Встановлені вікові особливості структури показників ПОЛ-АОЗ та ефективності проводимої терапії, а саме - вихідні параметри характеризуються більшою активацією окисдантного статусу на фоні виразнішого пригнічення захисних ферментативних та неферментативних механізмів у контингенті осіб віком понад 60 років.

Встановлено, що антиоксидантний захист впливає на активність окиснювальної модифікації білків (розділ 4), що проявляється сталим зменшенням накопичення альдегідних (АП) та карбонільних продуктів КП. В той же час, відсутність інтраопераційної антиоксидантної протекції

тимчасово зменшує рівень вмісту АП у спонтанних реакціях, транзиторно зменшує рівень КП та не впливає на зменшення резервів ОМБ. Вплив інтенсивної терапії з використанням АЗ зменшує ступінь окисної деструкції білків плазми крові та активність окисної модифікації нуклеїнових кислот.

При дослідженні стану окисно-відновного метаболізму, зокрема стану енергетичного забезпечення окиснювального гомеостазу та механізмів гліколізу у хворих на РГЗ з різними варіантами інтраопераційної інтенсивної терапії (розділ 5) встановлено, що відзначено зменшення вмісту АМФ на тлі зростання вмісту АТФ та АДФ в еритроцитах периферичної крові хворих на РГЗ з ІОАОП свідчить про ефективність антиоксидантної протекції і перебудову під її впливом енергетичних процесів вже на 2-у добу зі збереженням цієї тенденції на 1-му тижні. Водночас, достовірні ($p < 0,05$) енергетичні зміни, як показав аналіз, відбуваються і на рівні механізмів (аеробного та анаеробного) гліколізу.

Зниження окиснювальної активності у циклі Кребса під впливом ІОАОП синхронізується з покращенням (підвищенням ефективності) анаеробного окислення, що на рівні біохімічних механізмів забезпечення гліколізу проявляється достовірним зростанням вмісту пірувату та зменшенням вмісту лактату. Під впливом лікування змінилися показники енергетики клітин, зокрема зменшився вміст АМФ на тлі підвищення АТФ та АДФ.

Інтраопераційна антиоксидантна протекція окиснювального гомеостазу дозволяє контролювати та впливати на механізми гліколізу (зростання активності анаеробного окислення та його зменшення у циклі Кребса), тоді як підтримання на необхідному рівні вмісту аденілових нуклеотидів можливе лише за умов інтраопераційної антиоксидантної протекції.

Обчислення тяжкості стану пацієнток за шкалою ECOG-BOOЗ на 1 му тижні після операції виявило закономірно нижчі (прогностично кращі) величини, що дозволило розпочати і у літніх людей хіміотерапію при отриманні метаболотропних препаратів у тіж терміни, що і у молодшого

контингенту. Оцінка якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, пацієток з раком грудної залози, які перенесли органозберігаючу операцію, виявила більш високі показники в основній групі.

Виявлене поліпшення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, віддзеркалює істотні позитивні зміни не тільки у медичному, але й психосоціальному аспекті в динаміці лікування. Стан когнітивної функції в був також кращим у групі з додатковим призначенням метаболотропних препаратів. Вищезначене узгоджується і зі встановленими закономірностями відновлення когнітивної функції в динаміці періопераційної корекції окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з урахуванням віку (розділ 6).

З метою інтегральної оцінки клінічних та біохімічних показників, а також результатів практичної апробації застосування патогенетично індивідуалізованої інтенсивної терапії в системі моніторингу окиснювального гомеостазу на етапах комплексного лікування раку грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією здійснено логіко-статистичний аналіз отриманих даних як підґрунтя розробки новітніх діагностичних та лікувально-профілактичних заходів (розділ 7).

Важливим результатом роботи стала розробка математичної моделі, в основу якої покладено задачу підвищення інформативності прогнозування доцільності застосування додаткової метаболотропної терапії шляхом визначення відповідних прогностичних індексів.

За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностичного значення кожного із критеріїв опрацьовано прогностичний протокол оцінки результативності комплексного лікування пацієток з раком грудної залози та хірургічним шляхом періопераційної корекції та інтраопераційної інтенсивної терапії

порушень окиснювального гомеостазу

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти і шкалу оцінки результату прогнозування. Розроблена прогностична дискримінантна модель розширює арсенал засобів та підвищує ефективність прогнозування результативності комплексного лікування пацієток з раком грудної залози, що обумовлює доцільність її практичного застосування у цій категорії пацієнтів.

Оскільки терміни загоєння операційної рани та лімфореї корелюють із застосуванням заходів радіаційної та хіміотерапії, їх скорочення дозволило раніше проводити ад'ювантне лікування. Особливо показовим скорочення строків лімфореї та загоєння операційної рани було у старшому контингенті пацієток. Слід зазначити, що суто клінічні результати роботи представлені в останньому висновку без деталізації та цифрового наповнення.

Висновки та практичні рекомендації логічно впливають з попередніх розділів, відповідають меті та поставленим у роботі завданням. У тексті висновків обґрунтовано і доведено вирішення наукового завдання. Практичні рекомендації містять конкретну інформацію про використання пропонованого автором комплексу заходів з розробкою загального алгоритму знеболювання у хворих на рак грудної залози на різних етапах лікування.

Автореферат оформлений згідно вимогам ДАК України і відповідає змісту дисертації.

Зауваження та питання

До роботи є наступні зауваження.

1. В роботі мають місце поодинокі граматичні помилки, повтори.
2. Надлишкова деталізація матеріалу ускладнює сприйняття тесту дисертації

Є також декілька питань щодо виконаної роботи:

1. З якою метою в схему анестезіологічного забезпечення додавався кетамін?
2. Чи впливає анестезія на остаточні результати лікування онкологічних

хворих?

3. Чому Ви зупинили свій вибір лише на загальній анестезії, тоді як саме операції на грудній залозі виконуються в умовах різних варіантів регіональної анестезії?

Ці зауваження не носять принципового характеру та не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

Висновок: дисертаційна робота Шульги Миколи Вікторовича „Періопераційна корекція окисно-відновного метаболізму при комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози”, подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія, є самостійно виконаним науковим дослідженням, що надає нове вирішення важливого завдання сучасної анестезіології та інтенсивної терапії підвищення ефективності періопераційного ведення хворих на рак грудної залози, її результати є суттєвими для підвищення якості знеболювання, анестезії та інтенсивної терапії пацієнтів похилого і старечого віку на рак грудної залози з хірургічним втручанням у вигляді квадрантектомії грудної залози з лімфодисекцією.

Дисертаційна робота за актуальністю, якістю отриманих результатів, науковою новизною, практичному значенню відповідає вимогам пп. 10, 11, 12 Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року «Порядку присудження наукових ступенів» ДАК МОН України із змінами і доповненнями, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор



Ю.Ю.Кобеляцький