

ВІДГУК
офіційного опонента Зяблицева Сергія Володимировича
доктора медичних наук, професора,
професора кафедри патофізіології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
на дисертаційну роботу Орла Костянтина Сергійовича
«Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію
при остеоартрозі та способи їх корекції», представлену на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія
до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному
медичному університеті МОЗ України

1. Актуальність теми

Хвороби кістково-м'язової системи на сьогодні є однією з найпоширеніших хвороб, серед яких остеоартроз – найбільш розповсюджена патологія синовіальних суглобів. Поширеність остеоартрозу складає 6,43%, що збільшується з віком і досягає максимальних показників у осіб віком старше 45 років (13,9%). Остеоартроз має велике медико-економічне значення. Так, згідно з даними ВООЗ він є причиною непрацездатності щонайменше 10% осіб у віці за 60 років. Рентгенологічні ознаки остеоартрозу виявляються у більше ніж 85% людей віком старше 60 років. Захворюваність на остеоартроз в Україні становить 598,3 на 100 тис. населення, а поширеність – 3426,6 на 100 тис. населення із постійною тенденцією до зростання. Особливістю ситуації в Україні є пізні звернення до лікаря, вже при значному ураженні суглобів, коли майже єдиним засобом лікування є ендопротезування суглобів.

Ендотелій – біологічно активний внутрішній моноцитарний шар судинної стінки, який виконує безліч функцій, включаючи регуляцію тону судинної стінки, їх проникності, реологічних властивостей крові і гемостазу, клітинної адгезії, проліферації клітин судин, активації тромбоцитів, фібринолізу і запальних реакцій. Ці функції ендотелій виконує завдяки продукції низки регуляторних медіаторів: оксиду азоту, ендотеліну, простаноїдів (простацикліну і тромбоксану), ангіотензину II, тканинному активатору плазміногену та інгібітору активатора плазміногену, фактору Вільбранда, чисельним інтерлейкінам, активним формам кисню та азоту, які мають одно- або різноспрямовані ефекти.

Функція ендотелію у фізіологічному стані пов'язана з продукуванням оксиду азоту і простацикліну і спрямована на зниження судинного тонуусу, обмеження запальних реакцій за рахунок зниження адгезії лейкоцитів, збереження адекватної проникності судин для макромолекул і клітин крові, інгібування адгезії і агрегації тромбоцитів, обмеження активації коагуляційних механізмів. Ендотеліальна клітина конститутивно продукує оксид азоту з L-аргініну за участю ендотеліальної NO-синтази. Оксид азоту, який утворюється таким чином в пікомолярних концентраціях, викликає зниження рівня вільного кальцію у міоцитах, що ініціює судинну дилатацію. Надлишок оксид азоту вступає у реакцію з супероксиданіоном, але у фізіологічних умовах така реакція протікає з малою інтенсивністю і не здатна викликати цитотоксичний ефект. Натомість, кількість оксиду азоту, що утворюється під впливом індукційної NO-синтази, може сягати наномолярних значень. Ця фракція утворює цитотоксичний пероксинітрит, особливо, за умов гіпоксії. Саме втрата біодоступності оксиду азоту на тлі підвищеної продукції пероксинітриту є ключовою ланкою патогенезу ендотеліальної дисфункції. Також у патологічних умовах переважають вазоконстрикторні чинники, такі як ендотелін, ангіотензин II, тромбоксан, що призводить до судинного спазму, активації тромбоцитів, адгезії лейкоцитів, порушення коагуляції, запальних реакцій судинної стінки.

Таким чином дисертаційна робота Орла Костянтина Сергійовича «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при остеоартрозі та способи їх корекції», що присвячена визначенню основних патофізіологічних механізмів дисфункції ендотелію при остеоартрозі та дослідженню ефективності способів її патогенетичної корекції є актуальною та відповідає сучасним потребам медичної науки та практики.

2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами

Представлена робота є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень, здійснених ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (м. Одеса) в межах виконання науково-дослідної роботи «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу»

(№ державної реєстрації 0116U008822, строки виконання 2016–2019 рр.). Фрагменти цієї роботи присвячені визначенню патофізіологічних механізмів розвитку експериментального остеоартрозу і спричиненої ним дисфункції ендотелію та розробленню патогенетично обґрунтованих методів корекції. Дисертант був співвиконавцем зазначеної теми. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ДП УКРНДІ МТ МОЗ УКРАЇНИ 18.09.2014 р. (протокол №9).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

Уточнені механізми розвитку ендотеліальної дисфункції в динаміці розвитку експериментального остеоартрозу на підставі дослідження вмісту у крові ендотеліну-1 та фактора Віллебранда. Досліджено зрушення вазоконстрикторного потенціалу в умовах змодельованого патологічного процесу; особливості синтезу оксиду азоту, зокрема – активність ендотеліальної та індукцибельної NO-синтаз і рівень метаболітів оксиду азоту. Вперше проведена порівняльна характеристика активності ендотеліальної та індукцибельної NO-синтаз на тлі розвитку патологічного процесу та його корекції. Встановлено наявність дисбалансу цитокінів з про- та протизапальною дією (інтерлейкіна 1 β та інтерлейкіна 10) при експериментальному остеоартрозі. Проведена корекція ендотеліальної дисфункції при остеоартрозі за допомогою аміногуадину, який є інгібітором індукцибельної NO-синтази. Показана ефективність використання L-аргініну, як коригуючого засобу порушення функціонування ендотелію, спричиненого розвитком експериментального остеоартрозу.

4. Теоретичне та практичне значення роботи

Певне практичне значення має відпрацювання моделі експериментального остеоартрозу та обґрунтування патофізіологічної корекції. Результати досліджень доповнюють патогенез дисфункції ендотелію при експериментальному остеоартрозі і дають можливість розробити теоретичні передумови до впровадження запропонованих методів корекції у медичну практику. Отриманий позитивний ефект є підґрунтям до подальших досліджень у напрямку профілактики розвитку гіпоксії суглобів та прогресування дисфункції ендотелію, як ускладнень остеоартрозу. Проаналізовано два підходи до корекції ендотеліальної дисфункції на тлі

експериментального остеоартрозу: використання аміногуадину – інгібітору індукцибельної NO-синтази та L-аргініну, як донатора оксиду азоту.

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

Метою дисертаційної роботи є з'ясування основних патофізіологічних механізмів дисфункції ендотелію при остеоартрозі та оцінка ефективності способів її патогенетичної корекції. Завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті. Побудова і організація роботи логічні та послідовні. У дослідженні було використано 180 білих щурів лінії Вістар. Відповідно до задач роботи тварини були розподілені на 7 груп: 1-а група – інтактна (n=20); 2-а група – щурі, яким моделювали остеоартроз без подальшої корекції і виводили з експерименту на першому етапі (n=40); 3-я група – щурі, яким моделювали остеоартроз без подальшої корекції і виводили з експерименту на другому етапі (n=40); 4-а група – щурі, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та аміногуадину і виводили з експерименту на першому етапі (n=20); 5-а група – щурі, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та аміногуадину і виводили з експерименту на другому етапі (n=20); 6-а група – щурі, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та 7 % розчину L-аргініну і виводили з експерименту на першому етапі (n=20); 7-а група – щурі, яким експериментальний остеоартроз коригували за допомогою нестероїдного протизапального засобу та 7 % розчину L-аргініну і виводили з експерименту на другому етапі (n=20). Статистична обробка здійснена достовірно та якісно. Зміст дисертації відповідає темі, повністю розкриває завдання дослідження. Висновки логічні, стислі, відображають отримані результати, відповідають меті та задачам дослідження та свідчать про завершеність роботи. Список літератури складений грамотно, згідно вимогам бібліографічного опису ДАК України.

6. Структура та обсяг дисертації

Дисертація написана українською мовою на 186 сторінках комп'ютерного тексту

(основний текст – 119 сторінок). Вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Дисертація ілюстрована 9 таблицями та 28 рисунками. Перелік використаних літературних джерел містить 476 найменувань (218 кирилицею і 258 латиницею), що займають 46 сторінок; додатки – на 11 сторінках. Дисертація виконана на високому методичному та науковому рівні.

Викладений матеріал дисертації як за структурою, так і за змістом заслуговує позитивної оцінки.

7. Характеристика розділів роботи

У вступі автор розкриває актуальність проблеми, зазначає зв'язок з науковою програмою, формулює мету та задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, наводить кількість публікацій за темою дисертаційної роботи. Дисертант у повному обсязі відобразив сутність і стан наукової проблеми та її актуальність, підстави та вихідні дані для розробки теми, обґрунтував необхідність проведення дослідження за темою дисертаційної роботи.

1-й розділ присвячений етіології та патогенезу остеоартрозу та дисфункції ендотелію при даному патологічному стані. У 2-му розділі детально і інформативно описано матеріали та методи дисертаційної роботи. У повному обсязі надана характеристика експериментальних груп, моделі остеоартрозу, способів корекції. Методи статистичної обробки усіх результатів дослідження зазначені в повній мірі. Розділі 3 присвячено аналізу динаміки маркерів запального процесу в крові експериментальних тварин зі змодельованим остеоартрозом та при його корекції. Також у даному розділі містяться результати гістологічного дослідження та активності індукційної синтази оксиду азоту. У розділі 4 надано результати визначення маркерів ендотеліальної дисфункції в умовах змодельованого патологічного стану та на тлі корекції.

У розділі 5 автор аналізує одержані результати із використанням літературних

джерел, що свідчить про його ґрунтовну підготовку і глибокі знання по темі дисертації. Висновки логічні, стислі, відображають отримані результати, відповідають меті та задачам дослідження та свідчать про завершеність дисертаційної роботи. Список літератури складений грамотно, згідно вимогам бібліографічного опису ДАК України.

Варто відзначити, як позитивний момент достатню ілюстративність та наочність представлених результатів у вигляді таблиць, гістологічних мікрофото та графіків.

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, зокрема, 7 статей, з яких 2 статті – у наукових фахових виданнях України, рекомендованих МОН України, 5 статей – в зарубіжних виданнях (Польща), 6 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій.

Апробація роботи проведена на міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна медицина в умовах сучасності» (12–13 січня 2018 р., Дніпро), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (22–23 грудня 2017 р., Львів), Всеукраїнській науково-методичній конференції «Перспективи розвитку медичної науки і освіти», присвяченій 25-тиріччю медичного інституту Сумського державного університету (16–17 листопада 2017 р., Суми), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії» (12–13 квітня 2018 р., Харків), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії» (11–12 квітня 2019 р., Харків), науково-практичній конференції «XVIII-і читання В.В. Підвисоцького» (21–22 травня 2019 р., Одеса).

9. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України і містить усі основні положення дисертації.

10. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, слід висловити деякі побажання:

1. У Розділі 1, враховуючи важливе значення функціонального стану ендотелію у розвитку патологічного процесу, слід було більш розлого торкнутися теми ендотеліальної дисфункції.

2. Результати гістологічного дослідження доцільно було викласти окремим розділом.

3. Враховуючи важливе значення консервативних засобів корекції для хронічного остеоартрозу доцільно було б зупинитись не тільки на їх перевагах, а і на побічних ефектах.

4. Також в тексті дисертації трапляються незначні стилістичні та граматичні недоліки.

Зазначені зауваження не зменшують науково-теоретичного і практичного значення дисертації та цінність отриманих результатів.

При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Чому серед всіх факторів ендотеліальної дисфункції у якості маркерів Ви обрали саме фактор Віллебранда та ендотелін-1?

2. Які патогенетичні механізми корекції запалення реалізуються при дії аміногуадину та L-аргініну?

3. Обґрунтуйте, чому в умовах Вашого експерименту спостерігалось посилення вазоконстрикторного потенціалу?

4. Як на Вашу думку, використання L-аргініну не може призводити до утворення надлишку оксиду азоту та активації механізмів пошкодження завдяки утворенню пероксинітриту в умовах остеоартрозу?

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дають можливість рекомендувати для апробації в клінічній практиці корекцію дисфункції ендотелію при остеоартрозі за допомогою донаторів оксиду азоту, зокрема L-аргініну. Показано, що дослідження вазоконстрикторного потенціалу є інформативним діагностичним тестом при експериментальному остеоартрозі і може бути використано для перевірки ефективності нових засобів корекції. Показано значущість вмісту у крові фактора Віллебранда та ендотеліну-1 як діагностичних маркерів ендотеліальної дисфункції при остеоартрозі.

12. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

На підставі вищезазначеного можна дійти висновку, що дисертаційна робота Орла Костянтина Сергійовича «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при остеоартрозі та способи їх корекції» є самостійним, закінченим науковим дослідженням, в якому сформульовано і обґрунтовано наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати як нове вирішення актуального наукового напрямку патологічної фізіології.

За актуальністю, сучасним науково-методичним рівнем, науково-практичним значенням дисертація відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 та №1159 від 30.12.2015, та №567 від 27.07.2016 і вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, а дисертант заслуговує присвоєння вченого ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри патофізіології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України

С. В. Зябліцев

