

## **В І Д З И В**

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України Дєєвої Юлії Валеріївни на дисертаційну роботу Руденької Катерини Леонідівни на тему: «Вивчення впливу нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха дослідних тварин при експериментально викликаній сенсоневральній приглухуватості», яка виконана в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», і подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.19 – оториноларингологія.

### **Актуальність обраної автором теми**

Проблема сенсоневральної приглухуватості і глухоти впродовж багатьох десятиліть зберігає провідне місце в наукових дослідженнях. За даними Kersigo J., Fritzsch B., (2015) до 2025 року більше 900 мільйонів людей будуть мати зниження слуху, не менше 25 дБ, що зумовлює необхідність пошуку нових лікарських засобів для попередження і лікування сенсоневральних розладів слухової функції.

За даним літератури, як стверджує автор наукового дослідження, К.Л. Руденька, оториноларингологи в останні роки особливу увагу приділяють використанню препаратів з ембріональної нервової тканини, до складу яких входять нейротрофічні фактори, які є поліфункціональними білково-пептидними регуляторами, що сприяють дозріванню нейронів і підтримують їх життєздатність, тобто здійснюють нейропротекторну, а також нейростимулюючу функції, та впливають на формування відростків нервових клітин.

Одним з таких вітчизняних препаратів є «Трофін», який отримують з ембріональної нервової тканини людей, 4-6 тижнів гестації. Він має здатність посилювати репаративні процеси в нервовій тканині і запобігати дегенеративним змінам при її ураженнях.

**Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертація Руденської К.Л. на тему: «Вивчення впливу нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха дослідних тварин при експериментально викликаній сенсоневральній приглухуватості» ґрунтується на достовірному і статистично достатньому матеріалі. Експериментальні дослідження виконані на 152 статевозрілих морських свинках масою від 350 до 450 грам. Тварини були розподілені на 4 серії та контрольну групу. Дослідним тваринам проводили отоакустичну емісію на частоті продуктів спотворення для вивчення та порівняння функціональних змін у периферичному відділі слухового аналізатора, при використанні препарату «Трофін» як у інтактних тварин, так і при експериментально викликаній сенсоневральній приглухуватості, індукованій аміноглікозидним антибіотиком гентаміцином.

Автором особисто зібрано дослідний матеріал, виконано функціональні та морфологічні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх аналіз, сформовано основні теоретичні та практичні положення дисертації, що виносяться на прилюдний захист.

Використані в дисертації методи дослідження відповідають поставленим завданням, вони є сучасними та інформативними. Статистична обробка отриманого наукового матеріалу є коректною, що підтверджує достовірність отриманих результатів. Назва дисертації відповідає її змісту, основні наукові положення дисертаційної роботи, висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних

даних. Вони обґрунтовані, містять нові наукові та практичні узагальнення та є логічним підсумком проведених наукових досліджень.

### **Достовірність і новизна отриманих результатів.**

Автором дисертаційної роботи проведено аналіз функціонального дослідження отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у експериментальних тварин. Обґрунтовано ефективність використання препарату «Трофін» у дозі 0,4 мг/кг при інтраперитонеальному, інтратимпанальному та внутрішньом'язовому шляхах введення.

В роботі описані патоморфологічні зміни внутрішнього вуха морських свинок, при різних шляхах введення препарату «Трофін» як у інтактних тварин, так і при змодельованій аміноглікозидній сенсоневральній приглухуватості, що співвідноситься з функціональними даними отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення.

Вивчено і доведено відсутність негативного впливу препарату «Трофін» на слуховий аналізатор морських свинок незалежно від способу введення. Вперше в експериментальних умовах вивчено протекторну дію нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини, а саме, виявлено, що при послідовному введенні «Трофіну» та гентаміцину, нейротрофічні фактори запобігають негативному впливу аміноглікозидного антибіотика на структури внутрішнього вуха дослідних тварин. Показано, що введення нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини морським свинкам після 14-ти добового введення аміноглікозидного антибіотика призводить до покращення як функціональних, так і морфологічних змін у слуховому аналізаторі тварин, що свідчить про терапевтичні властивості даного препарату.

Висвітлені в дисертації наукові положення чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Обґрунтованість результатів наукового дослідження та їх достовірність базується на достатній кількості вибірки.

## **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За темою дисертації опубліковано 19 друкованих наукових праць, з них 5 статей у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз (1 – в іноземному виданні), 1 – у фаховому виданні, затвердженому МОН України, 13 тез доповідей у матеріалах наукових та науково-практичних конференцій.

Публікації відповідають вимогам ДАК МОН України та повною мірою відображають матеріали дисертації.

## **Оформлення дисертації та її структура.**

Дисертаційна робота викладена на 174 сторінках машинописного тексту та складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку 231 літературних джерел (113 з них кирилицею та 118 - латиницею) і додатків. Робота містить 18 таблиць та 40 рисунків.

**Вступ** відповідає встановленим вимогам, включає актуальність теми, мету, задачі, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну, практичну значимість отриманих результатів. Чітко визначено актуальність піднятої проблеми, що базується на численних літературних посиланнях.

**Метою дослідження** є вивчення впливу нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха морських свинок при експериментально викликаній сенсоневральній приглухуватості, індукованій антибіотиком аміноглікозидного ряду.

В роботі чітко сформульовані 5 завдань дослідження, послідовне виконання яких дозволяє досягти поставленої цілі.

**Об'єкт дослідження:** сенсоневральна приглухуватість, індукована аміноглікозидним антибіотиком.

**Предмет дослідження:** морфологічний стан завитки морської свинки в умовах експериментально викликаного аміноглікозидного ототоксикозу, стан рецепторного відділу слухового аналізатора морської свинки за даними отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення.

**Перший розділ «Огляд літератури»** складається з 6 підрозділів. Автором наведені ґрунтовні відомості стосовно розповсюдженості СНП та її лікуванню. Літературні дані викладені та проаналізовані з позицій завдань дослідження, сучасних підходів до діагностики та лікування.

Аналізуючи дані літератури, автор робить висновок, що найчастіше серед ототоксичних препаратів при загрозливих для життя станах, особливо у дитячому віці, використовуються антибіотики аміноглікозидного ряду. Враховуючи факт їх кумуляції у структурах перетинчастого лабіринту та у ендолімфі, було висунуто припущення про можливість використання витяжки з ембріональної нервової тканини, з врахуванням її відновлювальної дії, для попередження або зменшення ураження внутрішнього вуха внаслідок аміноглікозидної інтоксикації. Це слугувало підставою для проведення експериментальних досліджень по вивченню впливу нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха у дослідних тварин на фоні гентоміцинового ототоксикозу.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» наведено перелік інструментальних, морфологічних та статистичних методів дослідження, що були використанні в ході проведення дисертаційної роботи. Для вирішення поставлених завдань автором було обстежено 152 статевозрілі морські свинки як інтактні, так і зі змодельованою аміноглікозидною сенсоневральною приглухуватістю та проаналізовані отримані морфологічні і функціональні результати досліджень.

Статистичний обрахунок та аналіз даних виконувався із використанням критерія Стьюдента. Аналіз та обробка цифрових даних здійснена та перевірена у пакеті OpenOffice Calc програми OpenOffice 4.1.1 фірми The

Apache Software Foundation.

Достатньо повно обґрунтовані теоретичні засади, на яких було обрано кожний з функціональних та морфологічних методів дослідження. Всі застосовані методи дослідження є сучасними та інформативними для вирішення поставлених в роботі завдань, відповідають сучасним вимогам.

Кількість одиниць дослідження достатня для отримання коректних, статистично достовірних результатів.

**У 3 розділі** «Морфологічний стан завитки морської свинки» автором детально представлено морфологічний опис структур внутрішнього вуха морських свинок як в нормі, так і при аміноглікозидному ототоксикозі. Викладено матеріал, оснований на проведених морфологічних дослідженнях внутрішнього вуха морських свинок при введенні їм нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини різними способами. Описані морфологічні зміни структур внутрішнього вуха морських свинок при протекторній та терапевтичній дії даного препарату.

У розділі 4 «Результати функціональних досліджень» наведені результати аналізу, статистичної обробки та інтерпретації отриманих даних отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення у морських свинок при аміноглікозидному ототоксикозі, різних шляхах введення препарату «Трофін», а також при вивченні його протекторної та терапевтичної дії.

#### **Аналіз і узагальнення одержаних результатів.**

Автором дисертаційної праці наведені основні результати роботи, завдяки яким показано, що нейротрофічні фактори ембріональної нервової тканини не спричинюють негативного впливу на слуховий аналізатор інтактних дослідних тварин. Проте, в умовах змодельованого гентоміцинового ураження внутрішнього вуха доведено нейропротекторний та терапевтичний ефекти препарату «Трофін».

**Висновки дисертації** логічно витікають з поставлених мети та задач дослідження і повністю відповідають суті проведеної роботи.

**Практичні рекомендації** лаконічні, конкретні, експериментально

обґрунтовані. Практичне значення роботи полягає у тому, що дані дослідження є лабораторним обґрунтуванням для подальшої клінічної апробації нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини у комплексній терапії хворих з сенсоневральною приглухуватістю. Дані дисертаційного дослідження можуть бути використані при науково-дослідних роботах та у навчальному матеріалі вищих медичних закладів Міністерства охорони здоров'я України.

Роботу написано науковою мовою, що свідчить про високу ерудицію автора. Викладені матеріали легко сприймаються. Отримані результати обґрунтовані, виважені. Зміст автореферату у повній мірі відповідає основним положенням дисертації.

Дисертаційна праця відповідає встановленим вимогам, проте, є ряд зауважень, що не носять принципового характеру, та дискусійних питань до дисертанта.

#### **Зауваження.**

1. В дисертаційній праці зустрічаються граматичні та стилістичні помилки, невдалі вирази.
2. Таблиця 2.4.1 розподілу по групах та серіях дослідження є громіздкою і важкою до сприйняття.
3. В 3.6 розділі «Морфологічний стан слухового аналізатора після експериментально викликаного аміноглікозидного ототоксикозу» наводяться дані щодо 8 піддослідних тварин (16 вух), яким введення проводилось інтратимпанально, чи не було визначено різниці між правою і лівою стороною, з огляду на травматичність та тривалість введення гентаміцину?
4. Техніка, яку використовував автор для інтратимпанального введення препаратів передбачала розкриття фрезою були, для доступу до порожнини вуха морської свинки, з подальшим ушиванням післяопераційної рани. Чи не був цей варіант введення занадто травматичним?

5. В I-й серії дослідження, де проводилось дослідження впливу гентаміцину на стан внутрішнього вуха морських свинок при різних способах введення, не чітко наведені результати морфологічного та функціонального стану внутрішнього вуха морських свинок при інтратимпанальному методі введення ототоксичного препарату. Однак, в III та IV серіях з'являється порівняльна характеристика впливу «трофіну» після 14 денного введення гентаміцину різними шляхами, включаючи інтратимпанальному методику.
6. У висновках 4, 5 та 6 не наведено на яких саме частотах спостерігалось підвищення показників отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення після 14 разових ін'єкцій гентаміцину, та які морфологічні зміни підтверджували саме терапевтичний ефект препарату «Трофін».

#### **Запитання.**

1. Чому для визначення протективної та терапевтичної дії препарату «Трофін» ви обрали саме гентаміцинову модель сенсоневральної приглухуватості?
2. Який, на Вашу думку, патофізіологічний механізм є провідним у розвитку порушень слуху при аміноглікозидному ототоксикозі?
3. На які саме ланки патогенезу впливає препарат «Трофін», і за рахунок яких властивостей здійснюється його терапевтичний ефект?
4. Чи не вважаєте Ви, що ступінь судинних порушень у цій групі мала зв'язок не тільки з гентаміциновою, але й кетаміновою інтоксикацією?
5. Модель, яку Ви створили, може бути екстрапольована на гостре чи хронічне ураження слухового аналізатора у людини?

Однак вищезгадані зауваження та запитання не є принциповими та не знижують значення проведеної автором наукової роботи, а носять рекомендаційний характер.



## **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам**

Дисертація Руденької Катерини Леонідівни на тему: «Вивчення впливу нейротрофічних факторів ембріональної нервової тканини на морфологічний та функціональний стани внутрішнього вуха дослідних тварин при експериментально викликаній сенсоневральній приглухуватості» подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є закінченою науково-дослідною роботою, в якій отримані нові, науково обґрунтовані дані. Представлені в дисертаційній роботі результати спонукають до подальшого проведення клінічної апробації щодо можливості використання нейротрофічних чинників ембріональної нервової тканини у комплексній терапії хворих з сенсоневральною приглухуватістю після отримання відповідного дозволу Міністерства охорони здоров'я України.

Дисертаційна робота відповідає вимогам ДАК МОН України, що висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук п.11 «Порядку присудження наукових ступенів» – затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а здобувач Руденька Катерина Леонідівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент

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

Ю.В. Деєва