

ВІДЗИВ

офіційного опонента

доктора медичних наук, завідувача кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, МОЗ України»,
професора Яшана Олександра Івановича
на дисертаційну роботу Васильєва Олександра Валерійовича на тему:
«Оптимізація лікувальної тактики при сенсоневральній приглухуватості судинного генезу шляхом вивчення її розвитку в експерименті»,
представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 при ДУ «Інститут оториноларингології ім. професора О. С. Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 - оториноларингологія

Актуальність теми

Основною причиною втрати слуху в людей працездатного віку є гостра сенсоневральна приглухуватість (СНП) – (Д.І. Заболотний, А.Ю. Шидловський, Т.Ю. Холоденко, 2016; О.М. Науменко, Ю.В. Деєва, М.В. Тарасенко, 2016). При цьому судинний генез виникнення такого захворювання має першочергове значення (J.K. Chau, J.R. Lin, 2010; M.Kuhn, P.C. Roehm, 2011; Т.В. Шидловська, Т.А. Шидловська, 2012; S.D. Chung, P.Y., Chen, 2014). Невизначеними залишаються питання особливостей патогенезу цієї хвороби при тих чи інших розладах кровопостання (Г.Е. Тімен, В.І. Цимбалюк і співавт., 2016; Т.М. Казачонок, Л.Г. Петрова, 2015; О.І. Яшан, І.В. Хоружий, 2015; W. Guo, X. Bai, Y. Han et al., 2012; R. Ghassemifar, Sl. Redmond et al., 2010). Технічно досить складним є моделювання гострої сенсоневральної приглухуватості у експерименті через анатомічні особливості кровопостачання внутрішнього вуха піддослідних тварин. Такі дослідження дозволять більш детально описати патологічні процеси, що відбуваються у завитці при розладах кровопостачання, а також випробувати нові методи терапії сенсоневральної приглухуватості судинного генезу в пацієнтів з цим захворюванням. Що і стало предметом дослідження дисертанта.

Тому **мета**, поставлена О.В.Васильєвим «Підвищення ефективності лікування перцептивних порушень слуху шляхом вдосконалення експериментальної моделі

сенсоневральної приглухуватості судинного генезу, морфологічної та функціональної оцінки її придатності» є актуальною і обґрунтованою. Хоча є деякі зауваження до стилю: не зрозуміло яких зі слів відноситься слово «її ...» до «оцінки», до «приглухуватості» чи до «моделі».

Завдання висунуті дисертантом конкретні та відповідають головній меті дослідження, використані методики сучасні та інформативні, що дозволяють отримати об'єктивні дані про предмет дослідження. Методологічно вірним, на наш погляд, є перше завдання «модифікувати експериментальну модель гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу на лабораторних тваринах». І вже отримавши таку модель, автор поставив інші завдання дослідження: «вивчити морфологічні зміни структур внутрішнього вуха Монгольських піщанок зі змодельованою сенсоневральною приглухуватістю судинного генезу», а також «вивчити характер функціональних порушень ... за допомогою отоакустичної емісії..., коротколатентних слухових викликаних потенціалів ...». Останнє завдання: «Вивчити вплив препарату з групи глюкокортикостероїдів та групи антиоксидантів на перебіг експериментальної сенсоневральної приглухуватості судинного генезу у дослідних тварин з метою визначення можливості використання розробленої моделі для оцінки ефективності медикаментозних засобів різного механізму дії» має прямий вихід у практичну медицину і має важливе соціальне значення, оскільки таким захворюванням страждають люди працездатного віку.

Правильно визначено дисертантом **об'єкт дослідження**: слухова функція та стан структур внутрішнього вуха у лабораторних тварин з індукованою сенсоневральною приглухуватістю; та **предмет дослідження**: електрофізіологічні та патоморфологічні дослідження слухової системи дослідних тварин зі змодельованою сенсоневральною приглухуватістю. Застосовані дисертантом **методи дослідження** (електрофізіологічні, патоморфологічні, статистичні) дозволили отримати об'єктивні результати та правильно їх оцінити. Достовірність отриманих даних оцінена з використанням сучасних статистичних показників.

У назві дисертації відображена кінцева мета дослідження – оптимізація лікувальної тактики хвороби, об'єкт дослідження сенсоневральна приглухуватість судинного генеза, та метод яким була досягнута мета - експериментальне дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактика захворювань вуха та верхніх дихальних шляхів» (№ державної реєстрації 0113U007334).

Обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Робота О.В. Васильєва включає експериментальні дані динамічних спостережень за змінами тканин внутрішнього вуха у 93 лабораторні тварини, з яких було 20 білих мишей вагою 30–40 г та 73 (6–7 місяців) та Монгольських піщанок (*Meriones unguiculatus*) вагою 80–90 г. Дисертант розробив та опрацював модифікацію експериментальної моделі гострої СНП судинного генезу, самостійно провів повне обстеження слухового аналізатора у піддослідних тварин. Динаміка патологічних процесів реєструвалась функціонально за допомогою отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) та реєстрацією коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП). Ці методики є сучасними об'єктивними способами оцінки діяльності органа слуху. Експеримент доповнено патоморфологічними дослідженнями структур внутрішнього вуха – судинної смужки, спіральних органа та ганглія, які простежені у динаміці перед та після лігування вертебральних артерій. Проведені патоморфологічні дослідження змін внутрішнього вуха при експериментально створених порушеннях гемодинаміки у судинах вертебробазиллярного басейна доповнюють знання щодо ланок патогенезу сенсоневральних розладів. Модифікація моделі гострої СНП судинного генезу, надала можливості проводити апробацію різних схем та методик корекції перцептивних розладів слуху з метою оптимізації лікування цієї патології.

Аналіз даних, отриманих у результаті експерименту, виконувався за

допомогою різноманітних методів статистичної обробки, що надало дисертанту можливості отримати об'єктивні та достовірні висновки. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, достатньо обґрунтовані та базуються на об'єктивних даних, і є логічним підсумком отриманих результатів дослідження і виконані самостійно автором. Тобто, використані у роботі методи дослідження адекватні поставленим завданням, вони є сучасними та високоінформативними, а робота виконана на сучасному науково - методичному рівні.

Наукова новизна, теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Наукова новизна проведеного дослідження полягає у тому, що дисертант доповнив наукові знання про патогенез сенсоневральної приглухуватості судинного генезу. Автором модифіковано модель експериментальної гострої сенсоневральної приглухуватості, що полягає у лігуванні вертебральних артерій Монгольських піщанок (*Meriones unguiculatus*). Автор переконливо показав, що запропонована модель та застосовані методи обстеження дозволяють оцінити зміни як у рецепторних, так і у центральних відділах слухового аналізатора піддослідних тварин. Об'єктивне дослідження функціонального стану периферичного та центрального відділу слухового аналізатора піщанок, за допомогою методів отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення та коротколатентних слухових викликаних потенціалів до та після порушення кровопостачання у басейні вертебральних артерій дозволило дисертанту оцінити зміни в структурах органу слуху при гострій СНП судинного генезу.

Застосований О.В.Васильєвим метод перфузійної фіксації тканин вуха дозволив вивчити прижиттєві зміни структур внутрішнього вуха, що виникли внаслідок порушення кровопостачання, а також отримати нові дані щодо патогенетичних змін лабіринта при гострих судинних розладах.

Оптимізовано тактику лікування сенсоневральної приглухуватості судинного генезу на основі вивчення механізмів впливу медикаментозних засобів на уражені структури завитки.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що О.В.Васильєв модифікував експериментальну модель гострої сенсоневральної приглухуватості судинного генезу, та довів її ефективність, а також показав, що використання об'єктивних електрофізіологічних методик, а саме ПСОАЕ та КСВП, дозволяє відслідковувати зміни периферичного та центрального відділів слухового аналізатора при експериментальній гострій СНП.

Автором також вдосконалена методика виділення спірального органу у піддослідних тварин для подальших морфологічних досліджень та вивчення прижиттєвих змін у структурах внутрішнього вуха при застосуванні тих чи інших зовнішніх впливів.

О.В.Васильєвим визначено позитивний вплив деяких відомих медикаментозних засобів при лікуванні гострої СНП у піддослідних тварин, що дозволило продемонструвати дієвість запропонованої експериментальної моделі.

Виконанні електрофізіологічні та патоморфологічні дослідження структур слухового аналізатора лабораторних тварин дали змогу дисертанту показати, що лікування гострої СНП доцільно розпочинати протягом перших 5 днів, доки зміни в тканинах внутрішнього вуха носять переважно запальний характер, оскільки на 10-й день вони набувають незворотних дистрофічних та склеротичних змін.

Автору належить методологія виконання дослідження, ним особисто здійснено експериментальна частина дисертаційної роботи та аналіз первинних статистичних досліджень. Експеримент проводився на базі Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця, всі аудіологічні та патоморфологічні дослідження здійснені на базі кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця спільно із співробітниками вище вказаних установ.

Пошукач самостійно проаналізував і систематизував результати всіх етапів роботи та здійснив статистичну обробку даних, сформулював висновки і рекомендації, висвітлив фактичний матеріал згідно вимог до кандидатських дисертацій.

Повнота викладу основних результатів

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації відображені у 8

друкованих працях та у двох тезах, причому одна робота опублікована у іноземному журналі, а п'ять – у рекомендованих ДАК МОН України наукових фахових виданнях. З них чотири входять до міжнародних наукометричних баз. Виконано три доповіді на наукових конгресах (Чехія, 2015; Польща, 2015) та конференції Українського товариства оториноларингологів (Запоріжжя, 2017).

У **публікаціях** викладені особливості виконаного експерименту, матеріали та методи досліджень, дані морфологічних змін внутрішнього вуха внаслідок порушення кровопостачання, а також внаслідок дії на завитку медикаментозних середників. Описані результати таких досліджень, що дало можливість отримати логічні висновки, узагальнення та практичні рекомендації.

Автореферат повністю відповідає дисертаційній роботі, відображає суть основних її положень, актуальність, новизну, висновки, а також особистий внесок дисертанта у виконаних дослідженнях.

Оформлення дисертації та її структура

Дисертацію написано українською мовою на 143 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних позначень, основної частини, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних джерел, який налічує 161 позицію, з них 82 кирилицею та 79 латиницею. Роботу ілюстровано 25 таблицями та 53 малюнками.

Коротка характеристика змісту окремих розділів дисертації.

У **вступі** обґрунтована актуальність обраної теми дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, наведена інформація щодо наукової новизни, теоретичного та практичного значення дисертації.

У **першому розділі (Огляд літератури)** надані відомості про епідеміологію, етіологію та патогенез СНП; діагностику, методи дослідження слухового аналізатора. Описані відомі експериментальні моделі СНП, та методи лікування вказаної патології. Епідеміологія, етіологія та патогенез хвороби описані занадто ретельно, їх можна було б скоротити

Другий розділ дисертації - «Матеріали та методи дослідження» присвячено опису методів і матеріалів, які використав автор для досягнення мети та виконання

завдань роботи. Надано загальну характеристику піддослідних тварин, описані методики обстеження слухової функції (отоакустична емісія на частоті продуктів спотворення та реєстрація коротколатентних викликаних потенціалів), а також патоморфологічні методи, використані пошукачем для виявлення порушень слухового аналізатора у лабораторних тварин. Детально описані методи морфометричного та статистичного аналізу, а також методи статистичної обробки отриманих результатів.

Автором модифіковано експериментальну модель гострої СНП судинного генезу, яка полягає у лігуванні вертебральних артерій піддослідних тварин. На відмінність від існуючого способу, автором запропоновано накладання мікролігатурних клемів для повного припинення кровопостачання внутрішнього вуха з боку вертебральних артерій. Для цього було відібрано 93 лабораторні тварини, з яких було сформовані кілька досліджувальних і контрольних груп.

У **третьому розділі** автором обґрунтовано вибір тварин для виконання експерименту. Відтворення СНП судинного генезу дисертант розпочав на 20 статевозрілих білих мишах, у яких слухову функцію досліджував за допомогою ПСОАЕ та КСВП. Моделювання сенсоневральної приглухуватості здійснювалось шляхом хірургічного доступу та перетискування (оклюзією) загальної сонної артерії з накладанням лігатури грузиками вагою 5 грамів протягом 20 хвилин та наступним зняттям та подальшим відновленням кровообігу (реперфузія). Та внаслідок одностороннього лігування сонної артерії у мишей виникали порушення слуху переважно не периферичного, а центрального генезу. Виникає питання, чому не здійснювались спроби лігування інших судин, що кровопостачають головний мозок мишей, з одного чи з обох боків. Етапи виділення органа слуху описані у вигляді рекомендацій читачу («Провести..., занурити..., відділити..., тощо»), а не у вигляді опису проведеної дисертантом послідовності маніпуляцій у піддослідних тварин. Цей розділ варто було б доповнити детальними рисунками анатомії та описом кровоносних шляхів внутрішнього вуха мишей та монгольських піщанок, а також місця де проводились лігування артерій у різних тварин, що значно спростило б розуміння суті виконаного експерименту. На наш погляд, можна було

б розділити тварин на групи в залежності від тривалості лігування артерій – від декількох хвилин до повної перев'язки вертебральних артерій з одної чи з обох сторін.

У **розділі 4** подані результати дослідження слухової функції у Монгольських піщанок в умовах експериментальної сенсоневральної приглухуватості судинного генезу за допомогою отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення та реєстрації коротколатентних слухових викликаних потенціалів. Автором показано, що внаслідок перетискування вертебральних судин у піщанок відмічалось статистично достовірне зниження слухової функцію в порівнянні з тваринами інших експериментальних груп. Та виникає питання до графіка 4.1: у яких одиницях подані результати ПСОАЕ у тварин групи А і як вираховувався відсоток тварин, у яких виникали розлади на 5 та десятий день після перетискування судин!»?

П'ятий розділ дисертації присвячений результатам морфологічного та морфометричного дослідження структур завитки піщанок на 5 та 10 добу після моделювання гострої СНП. Розділ достатньо ілюстрований рисунками, які підтверджують результати проведених досліджень. Автором виявлені виражені ознаки порушення гемоциркуляції у судинах мікроциркуляторного русла, вогнищеві некротичні зміни судинної стінки судинної смужки завитки, переважання ексудативного компонента запальної реакції, глибокі дистрофічні та некротичні зміни волоскових клітин та нейронів спірального ганглію. На 10 добу після формування СНП засвідчують меншу вираженість порушень гемоциркуляції в судинах мікроциркуляторного русла, переважання процесів фібрилогенезу над ексудативним компонентом запальної реакції, збереженість патологічних змін волоскових клітин, посилення дистрофічних та некротичних змін гангліонарних нейронів спірального ганглію. Тобто, протягом перших п'яти діб у структурах внутрішнього вуха переважають гострі запальні реакції, тоді як на десятю добу зміни в дослідних структурах носять дистрофічний, а іноді навіть некротичний характер. Виникає запитання яким чином автор пояснить більш виражені патологічні зміни на 10 добу після експерименту, ніж на 5 добу оскільки лігування

було лише тимчасовим і відновлення кровопостачання могло покращити стан внутрішнього вуха з плином часу?

Оптимізація лікувальної тактики СНП судинного генеза подана у **6 розділі** роботи. Автор вивчав вплив препарату з групи глюкокортикостероїдів (дексаметазон) та групи антиоксидантів (бурштинова кислота) на перебіг експериментальної сенсоневральної приглухуватості судинного генезу у дослідних тварин. Проведені пошукачем фізіологічні методи обстеження слуху (ПСОАЕ та КСВП), а також патоморфологічні дослідження підтвердили позитивний вплив дексаметазону та бурштинової кислоти на структури завитки (судинну смужку, волоскові клітини, спіральний ганглії) при змодельованій СНП судинного генезу, а саме корекцію гемодинамічних порушень, зменшення проявів деструкції колагенових волокон, інгібіцію фібропластичних реакцій, відновлення структури волоскових клітин та нейронів спірального ганглію. Що дозволило рекомендувати такі препарати для використання в терапії гострої СНП.

Аналіз та узагальнення дослідження впливають із наведеного у дисертації науково-аналітичного матеріалу і об'єктивно відбивають його зміст, наукові факти й закономірності.

Висновки дають відповідь на поставлені задачі та відображають основні положення дисертації. Автореферат відповідає тексту дисертації.

Зауваження

Дисертаційна робота О.В. Васильєва є ґрунтовною науковою працею, з достатньою кількістю обстежених піддослідних тварин та детально проведених об'єктивних досліджень. Разом з тим робота містить окремі недоліки, стилістичні помилки, невдалі вирази. Серед недоліків роботи вважаю за необхідне виділити такі:

1. В першому розділі роботи автором приводяться епідеміологія, етіологія та патогенез СНП, які можна було б скоротити.
2. Нечітко виділено обґрунтування чому в реальну розробку не увійшли дані отримані при експериментальному порушенні кровопостачання у мишей.

Варто було б доповнити роботу детальними рисунками анатомії та описом кровоносних шляхів голови загалом і внутрішнього вуха зокрема мишей та монгольських піщанок, а також місця де проводились лігування артерій у різних тварин, що значно спростило б розуміння суті виконаного порушення гемодинаміки.

3. Незрозуміло чому автор не проводив ПСОАЕ і КСВП у піщанок одразу ж після лігування артерій (безпосередньо після операції), а лише на 5 і 10 добу експерименту.
4. На графіку 4.1 у дисертації та рис. 2 у авторефераті наявне дещо некоректне відображення цифрового матеріалу.
5. Потребують більш аргументованого викладення ефективності застосування різних лікарських речовин саме на внутрішнє вухо, а не на сукупний ефект дії на периферичний і центральний відділи слухового аналізатора.

Питання по суті дисертації:

1. Чим автор пояснить прогресування патологічних процесів у внутрішньому вусі з 5 до 10 доби після лігування, а не навпаки покращення внаслідок того, що кровопостачання завитки було відновлено через 15 хв?
2. Яким чином автор описав ультра мікроструктури клітин внутрішнього вуха і спірального ганглія при світловій мікроскопії (ст. 94)?

Наведені зауваження, рекомендації, запитання не знижують наукову, теоретичну та практичну цінність дисертації.

Висновок

Дисертаційна робота О. В. Васильєва «Оптимізація лікувальної тактики при сенсоневральній приглухуватості судинного генезу шляхом вивчення її розвитку в експерименті», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, відповідає пп. 9 і 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» МОН України, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від

24.07.2013 року щодо кандидатських дисертацій. Автором отримані нові науково обґрунтовані дані, які сприяють вирішенню важливої і актуальної наукової задачі – підвищення ефективності лікування сенсоневральної приглухуватості судинного генезу. Результати проведених досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.19 – «оториноларингологія», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент:
доктор медичних наук,
завідувач кафедри оториноларингології,
офтальмології та нейрохірургії,
ДНВЗ «Тернопільський державний
медичний університет
імені проф. І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
професор

О. І. Яшан