

ВІДГУК
офіційного опонента доктора медичних наук,
професора Ульянової Надії Анатоліївни
на дисертаційну роботу Сердюка Антона Валерійовича
«Діагностична та патогенетична роль маркерів апоптозу у розвитку
і прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного
лікування первинної відкритокутової глаукоми»,
представлену в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.036
при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
що утворена наказом МОН України №342 від 19.03.2021 р.,
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Офтальмологія»)

Актуальність обраної теми дисертації

Глаукома – важке нейродегенеративне захворювання, що приводить до необоротної сліпоти внаслідок розвитку і прогресування глаукомної атрофії зорового нерва, незалежно від рівня внутрішньоочного тиску (ВОТ). Частка первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) становить 90% всіх її форм. Сьогодні в світі налічується більше 75 млн. чоловік, які втрачають зір від глаукоми. Відомо, що уповільнити перебіг ПВКГ можна на ранній стадії. Однак, кожен другий пацієнт дізнається про своє захворювання на пізній стадії, коли всі лікувальні заходи виявляються безуспішними. В цих випадках єдиним визнаним ефективним методом лікування є хірургічний.

Механізми розвитку глаукомного оптичної нейропатії (ГОН) багато в чому схожі з рядом захворювань центральної нервової системи, однак патогенез глаукомного ураження вивчений далеко не повністю. Існуючі на сьогоднішній день теорії різноманітні і нерідко суперечливі.

Останні світові та вітчизняні дослідження все більше відносять глаукому до групи захворювань, які приводять до процесів апоптозу гангліозних клітин сітківки і обумовлені експресією проапоптичних генів і

білковою перебудовою вмісту клітин. Саме в цьому напрямі виконано представлене дослідження, метою якого було оптимізувати діагностику та прогнозування розвитку та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми на підставі комплексного вивчення регуляторних внутрішньоклітинних факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-ліганду).

Проблема вивчення патогенезу глаукомної оптичної нейропатії залишається дуже важливою, а її вирішення вельми актуальним для сучасної офтальмології.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика і є фрагментом науково-дослідної роботи «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, строк виконання 2016-2020 рр.), в якій дисертант був співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Доповнені наукові дані про вплив різних видів оперативних втручань при ПВКГ на прогресування ГОН. Встановлено, що частота прогресування ГОН у хворих ПВКГ через 3, 6 місяців і 1 рік після виконання трабекулектомії (ТЕТ) з імплантациєю шунта Ex-Press склала 4,35%, 8,69% і 12% відповідно; після непроникаючої глибокої склеректомії (НГСЕ) з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою – 1,25%, 9,88%, 13,6% відповідно і статистично не відрізнялась. Виконання оперативних втручань, як фістулізіуючого, так і

непроникаючого типу не дало переваг в плані профілактики прогресування ГОН у хворих ПВКГ у віддалені строки спостереження.

Вперше у хворих на ПВКГ визначена діагностична значущість вмісту у внутрішньоочній рідині (ВОР) факторів апоптозу (TNF α , FasL, sAPO-1/Fas). Згідно до стадії ПВКГ вміст у ВОР TNF α та FasL збільшувався, а sFas/Apo-1 – зменшувався ($p<0,001$). Найбільший абсолютний приріст у ВОР був відмічений для TNF α . Після оперативного лікування ПВКГ за наявністю прогресії ГОН вміст у внутрішньоочній рідині фактору некрозу пухлин- α (TNF α) і маркеру апоптозу Fas-рецептора (FasL) буввищим, тоді як вміст маркеру апоптозу розчинена форма Fas-рецептора sFas/Apo1 – меншим ($p<0,001$). Максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/Apo-1 (у 2,5 рази), меншою для TNF α (у 1,7 рази) і FasL (у 1,6 рази).

Вперше, на підставі багатофакторного регресійного аналізу, встановлено, що прогресію ГОН протягом року після оперативних втручань визначають вміст у ВОР TNF α і sFas/Apo-1, а також ВОТ через три місяці після операції. На підставі цих показників розрахована модель прогнозу прогресії ГОН ($AUC=0,978\pm0,170$; 95% BI 0,945-1,000; $p<0,001$). Точність моделі склала 95,4%.

Однофакторний логістичний регресійний аналіз довів вплив вмісту у ВОР TNF α , FasL і sFas/Apo-1 на наявність або відсутність прогресії ГОН в післяопераційному періоді. Знаки β -коефіцієнтів вказували на пряму залежність ймовірності прогнозу від вмісту у ВОР до операції TNF α і FasL і зворотну – від вмісту sFas/Apo-1. Чутливість розрахованих моделей щодо прогресії ГОН склала 100,0%.

Теоретичне значення результатів дослідження

Отримані в результаті роботи наукові положення та висновки дозволили:

1. Доповнити наукові дані про ефективність сучасних методів

хірургічного лікування ПВКГ та особливості прогресування ГОН після їх виконання.

2. Доповнити наукові дані про рівень у внутрішньоочній рідині фактору некрозу пухлин-α (TNF α) та вмісту факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-ліганду) і дослідити їх зв'язок із статтю, віком, стадією ПВКГ, рівнем початкового ВОТ і тривалістю захворювання та їх вплив на розвиток і прогресування ГОН.

3. Автором встановлено межові значення маркерів апоптозу ГОН, при яких відбувається розвиток захворювання та на базі цих даних розроблена математична модель прогнозування прогресування ГОН після хірургічного лікування ПВКГ.

Отримані нові наукові результати доповнюють сучасні уявлення про патогенез ГОН після хірургічного лікування хворих на ПВКГ. Дані дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу чотирьох профільних кафедр медичних ВНЗ України.

Практичне значення результатів дослідження

Розроблений і впроваджений в практику метод прогнозування прогресування ГОН після хірургічного лікування ПВКГ.

Розраховані межові критичні значення вмісту у ВОР маркерів апоптозу, при яких безпомилково прогнозується прогресія ГОН протягом року після оперативних втручань: TNF α – більше 3,04 пг/мл; FasL – більше 42,67 пг/мл, sFas/Apo-1 – менше 0,45 нг/мл.

Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, викладених в дисертаційній роботі Сердюка Антона Валерійовича, базуються на достатньому фактичному матеріалі і є достовірними. Дослідження було проведено у 150 прооперованих пацієнтів із ПВКГ

різного ступеня та 25 пацієнтів без ПВКГ, які були прооперовані з приводу вікової катаракти. Для досліджень дисертантом використовувалися як традиційні, так і новітні методи досліджень, які відповідають поставленій меті та завданням дослідження і дозволили їх повну реалізацію.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідає сучасним вимогам до проведення наукових медичних досліджень. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, адекватні поставленим завданням, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження.

Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на заставах доказової медицини та містить сучасні і актуальні для дослідження методи, які дозволили отримати ґрутовні та вірогідні висновки.

Виконаний обсяг досліджень, їх характер, аналіз та обробка дозволяють вважати результати і висновки, отримані дисертантом, вірогідними.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота Сердюка Антона Валерійовича «Діагностична та патогенетична роль маркерів апоптозу у розвитку і прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми» побудована в класичному стилі, цілком відповідає вимогам ДАК МОН України та наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 року щодо оформлення дисертацій.

Дисертація викладена на 117 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотацій, вступу, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 316 джерел, двох додатків.

У «Вступі» дисерант всесторонньо обґрунтував актуальність теми дисертації, її зв'язок з науковими програмами. Чітко сформульовані мета

і завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення роботи, вказані дані про апробацію отриманих результатів та публікацій за темою дисертації. Вступ написаний за встановленими вимогами, містить всі необхідні підрозділи. Зауваження до розділу відсутні.

У Розділі «Огляд літератури» викладений дисертант дав вичерпну характеристику стану проблеми первинної відкритокутової глаукоми, описав відомі ланки етіології та патогенезу ГОН та роль факторів апоптозу за даними сучасної світової літератури. В короткому резюме автор чітко і переконливо вказує на невирішенні аспекти даної проблеми, які витікають з аналізу літературних джерел. Зауваження до розділу відсутні.

У розділі «Матеріали і методи дослідження», наведено дизайн клінічних та імуноферментних досліджень, терміни спостереження, а також використані методи дослідження. Клінічні процедури проводилися згідно вимог існуючих положень про захист прав людини та правил біомедицини. Дисертант всесторонньо обґрунтував та послідовно описав методи досліджень, статистичної обробки та математичного моделювання, що дозволяє зробити висновок про обізнаність та високий професійний рівень здобувача. Зауваження до розділу відсутні.

З розділ дисертації присвячено аналізу хірургічних методів лікування ПВКГ та особливостям прогресування ГОН після них. Розділ має чіткий, лаконічний вислів, розташування тексту уміло перемежовуються таблицями. За результатами проведених досліджень автором встановлено, що частота прогресування ГОН у хворих ПВКГ через 3 і 6 місяців та 1, 1,5 та 2 роки після виконання ТЕТ з імплантациєю шунта Express склала 4,35%, 8,69%, 12%, 14,75% і 15,25% відповідно; після непроникаючої глибокої склеректомії з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою – 1,25%, 9,88%, 13,6%, 13,23%, 14,06% відповідно. Це свідчить про те, що виконання різних оперативних втручань, як фістулізіуючого типу, так і непроникного типу статистично не

впливало на ступніть розвитку і прогресування ГОН в післяопераційному періоді. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 4 дисертації присвячено дослідженню маркерів апоптозу у внутрішньоочній рідині хворих та їх зв'язок з прогресуванням ГОН після хірургічного лікування ПВКГ і розробці моделі прогнозування захворювання. Текст розділу викладено науковим стилем із ґрунтовним доданням таблиць, діаграм та рисунків. Згідно до отриманих даних, вміст у внутрішньоочній рідині TNF α та FasL збільшувався, а sFas/Apo-1 – зменшувався залежно від стадії ПВКГ, при цьому найбільший абсолютний приріст був відмічений для TNF α .

Така ж кореляція була і після оперативного втручання за наявністю прогресії ГОН, при цьому максимальна абсолютна різниця була наявна для sFas/Apo-1 (у 2,5 рази), меншою для TNF α (у 1,7 рази) і FasL (у 1,6 рази). При аналізі цих даних багатофакторним регресійним методом було встановлено, що прогресію ГОН протягом року після операції визначають вміст у ВОР TNF α і sFas/Apo-1, а також ВОТ через три місяці після операції. На підставі цих показників була розрахована модель прогнозу прогресії ГОН, точність якої склала 95,4%. Однофакторний логістичний регресійний аналіз довів пряму залежність ймовірності прогнозу від вмісту у ВОР до операції TNF α і FasL і зворотну – від вмісту sFas/Apo-1. Чутливість розрахованих моделей щодо прогресії ГОН склала 100,0%.

Також автором були розраховані межові критичні значення вмісту у ВОР маркерів апоптозу, при яких безпомилково прогнозується прогресія ГОН протягом року після операції: TNF α – більше 3,04 пг/мл; FasL – більше 42,67 пг/мл, sFas/Apo-1 – менше 0,45 нг/мл. Розділ написано логічно, легкий для сприйняття і аналізу. Зауваження до розділу відсутні.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» автор всебічно аналізує отримані ним результати, вдало використовуючи при цьому дані світової фахової літератури. Сформульовані при цьому твердження

мають чіткий, вичерпний характер і сумнівів не викликають. Також автором сформульовані подальші можливі шляхи вирішення проблеми діагностики та профілактики розвитку ГОН.

Наприкінці дисертаційної роботи зроблені 8 висновків, які у повному обсязі відображають результати досліджень, є вичерпними і послідовними. Висновки відповідають меті та завданням дослідження, повністю відображають результати проведеної роботи.

Під час вивчення дисертаційної роботи текстових запозичень, збігів, ідентичності чи схожості викладених даних без відповідних посилань не було. Робота не містить ознак академічного plagiatu та відповідає принципам наукової добросердечності.

Всі публікації за матеріалами роботи відповідають вимогам МОН України. В цілому робота виконана та написана на високому методологічному рівні та немає принципових зауважень, ані до суті, ані до оформлення. Після ознайомлення з роботою виникли декілька питань:

1. Чому при виконанні роботи Ви застосували саме такі операції як трабекулектомія з імплантациєю шунта Ex-Press і непроникаючу глибоку склеректомію (НГСЕ) з подальшою лазерною десцеметогоніопунктурою?
2. Як відомо, багато хірургів вважають за краще виконати комбіновані операції, наприклад ФЕК з НГСЕ, як найбільш ефективні. Чому Ви виконували тільки антиглаукомні операції в своєму дослідженні?
3. Які саме чинники апоптозу Ви аналізували протягом виконання дослідження, чому Ви досліджували саме їх і яким чином Ви визначали стабілізацію або прогресію глаукомної оптичної нейропатії?

Слід зауважити, що зазначені питання та зауваження не носять принциповий характер і не знижують наукової цінності дисертації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, які відповідають вимогам п. 11 Постанови Кабінету міністрів України № 167 від 06.03.2019 р. «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», в тому числі 2 роботи – статті в журналах, які відповідають «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 1 робота – стаття у закордонному виданні Євросоюзу, з напряму, з якого підготовлена дисертація. 6 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертація є особистою науковою роботою здобувача. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить науковому керівнику доктору медичних наук, професору Сергію Юрійовичу Могілевському. У співпраці з науковим керівником визначена мета та завдання, методологія проведення дослідження.

Дисертант самостійно провів інформаційний пошук та аналіз сучасної наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Обстеження, клінічне спостереження та хірургічне лікування хворих на ПВКГ, їх подальший огляд у найближчі та віддалені строки спостереження проведено дисертантом самостійно.

Дисертантом самостійно виконано 150 оперативних втручань у пацієнтів із ПВКГ – 69 трабекулектомій з імплантациєю шунта Ex-Press та 81 двоетапне лікування (1 етап – непроникаюча глибока склеректомія, 2 етап – лазерна десцеметогоніопунктура).

Забір внутрішньоочної рідини в ході оперативних втручань для імуноферментних досліджень були виконані здобувачем особисто.

Імуноферментні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – доктор медичних наук, професор Л. В. Натрус) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України.

Здобувачем особисто створено базу даних досліджуваних показників у пацієнтів з ПВКГ за допомогою комп’ютерних технологій обробки. Статистична обробка результатів клінічних та імуноферментних досліджень виконана здобувачем самостійно. Математичні моделі прогнозування розвитку ГОН після різних видів хірургічного лікування ПВКГ, засновані на результатах проведених власних клінічних і імуноферментних досліджень і були розроблені дисертантом при консультативній допомозі доктора медичних наук, професора Лехан Валерії Микитівни.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добродетності (академічного plagiatu, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

Під час вивчення дисертаційної роботи текстових запозичень, збігів, ідентичності чи схожості викладених даних без відповідних посилань не було. Робота не містить ознак академічного plagiatu, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації та відповідає принципам наукової добродетності.

Текст представлених матеріалів дисертації Сердюка Антона Валерійовича є оригінальним: всі цитати коректно позначені та правильно відображені в списку літератури, всі текстові співпадіння мають відповідні посилання на першоджерело, що містяться в списку

використаних джерел; робота не містить ніяких маніпуляцій з алфавітом, зміни букв, прихованого тексту тощо; виявлені у роботі запозичення є сумлінними і не мають ознаки plagiatu. Робота визначається самостійною та може бути допущеною до захисту.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження

Отримані автором результати дисертаційного дослідження можуть застосовуватися у науковій і навчальній роботі профільних і суміжних кафедр медичних вищих навчальних закладів України.

Отримані практичні результати можливо застосовувати у практичній роботі офтальмологів.

Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес кафедр офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України та кафедрі очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

Основні практичні результати дисертаційного дослідження були впроваджені в діяльність: КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» (м. Дніпро); КНП «Міська клінічна лікарня № 14 ім. проф. Л. Л. Гіршмана» (м. Харків); КНП «Чернігівська обласна лікарня» (м. Чернігів); КНП «Міська лікарня № 3» (м. Запоріжжя); медичного офтальмологічного центру ТОВ «Візус» (м. Запоріжжя); медичного офтальмологічного центру ТОВ «ОК Новий зір» (м. Київ); медичного офтальмологічного центру ТОВ «ОПТИМАЛ-М» (м. Вінниця).

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Сердюка Антона Валерійовича на тему: «Діагностична роль маркерів апоптозу у розвитку і прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми» повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 – офтальмологія. Дисертація повністю відповідає профілеві спеціалізованої вченої ради.

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Сердюка Антона Валерійовича «Діагностична та патогенетична роль маркерів апоптозу у розвитку і прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми», яка виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є самостійним, завершеним науковим дослідженням, у якому вирішено актуальне завдання сучасної офтальмології – оптимізація діагностики та прогнозування розвитку та прогресування глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми на підставі комплексного вивчення регуляторних внутрішньоклітинних факторів апоптозу (sAPO-1/Fas (sCD95), sFas-ліганду).

Представлена дисертаційна робота сучасна, актуальнана, вносить вклад в теоретичну і практичну офтальмологію. Виходячи з актуальності теми, об'єму та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги отримані результати та особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Сердюка Антона

Валерійовича на тему: «Діагностична та патогенетична роль маркерів апоптозу у розвитку і прогресуванні глаукомної оптичної нейропатії після хірургічного лікування первинної відкритокутової глаукоми», повністю відповідає вимогам п. 10, 11 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина, затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 06.03.2019 р. № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40, а її автор – Сердюк Антон Валерійович заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент:

Завідувачка обласним

Офтальмологічним центром

КП «Волинська обласна клінічна лікарня»

Волинської обласної ради

доктор медичних наук, професор

Н. А. Ульянова

Підпис професора Ульянової засвідчує.

В.о. медичного директора

КП «Волинська обласна клінічна лікарня»

Волинської обласної ради



М.М. Галей