

ВІДГУК
офіційного опонента доктора медичних наук,
професора Ульянової Надії Анатоліївни
на дисертаційну роботу Яковець Антоніни Іванівни
«Експериментальне обґрунтування
нових методів лікування глаукоми»,
представлену в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.041
при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
що утворена наказом МОН України №398 від 01.04.2021 року,
на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Офтальмологія»)

1. Актуальність обраної теми дисертації

Проблема підвищення ефективності лікування глаукоми залишається актуальною, як у всьому світі, так і на Україні, оскільки від глаукоми страждає близько 64,3 мільйонів людей у віці 40-80 років, з яких, принаймні, половина хворих не знає про своє захворювання. Нажаль, незважаючи на високий рівень розвитку сучасних методів лікування даної патології, у більшості пацієнтів відзначається прогресування глаукомної оптиконейропатії з втратою зорових функцій та значним порушенням якості життя.

Таким чином, актуальною медико-соціальною проблемою і важливим науково-практичним завданням сучасної офтальмології є розробка, пошук і вивчення нових методів патогенетично спрямованого лікування глаукомної оптиконейропатії, які дозволять суттєво підвищити ефективність лікування хворих на глаукому та зменшити число інвалідності по зору.

Вирішенню цих питань присвячена дисертаційна робота Яковець Антоніни Іванівни.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової ініціативно-пошукової НДР кафедри офтальмології Національного університету

охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» №держреєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 роки, в яких дисертант була співвиконавцем і виконувала фрагменти дослідження.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором роботи вперше було визначено вплив культивованих постнатальних мультипотентних стовбурових клітин-похідних нервового гребеня (мСК-ПНГ) на морфо-функціональний стан зорового аналізатора за умов внутрішньовенного, парабульбарного та ретробульбарного введення при адреналіновій моделі глаукомі. Встановлено, що найбільш виражений позитивний ефект трансплантації культивованих постнатальних мСК-ПНГ на відновлення структури сітківки та зорового нерва при адреналіновій моделі глаукоми спостерігався після парабульбарного і ретробульбарного введенням клітин. Виявлено зменшення набряків всіх шарів сітківки, відновлення кількості волокон і синаптичних контактів у внутрішньому і зовнішньому сітчастих шарах, нормалізація і відновлення структурної організації зовнішнього та внутрішнього ядерних шарів, зменшення набряку та впорядкованість розташування волокон в шарі паличок і колбочок. Цікавим є факт, що введення клітин ініціює прискорення та підвищення якості регенерації зорового нерва, про що свідчить відновлення кількості повноцінних нервових волокон, колонок гліальних клітин, які утворені переважно із олігодендроцитів. Відзначено, що через 3 місяці після парабульбарного введення клітин показник питомої кількості нервових волокон буввищий за відповідний показник у групі тварин з моделлю глаукоми без введення клітин на 53,97% (Tukey's test, p<0,0001) та після ретробульбарного введення клітин на 50,61% (Tukey's test, p<0,0001).

Вперше встановлено позитивну динаміку показників зорових викликаних потенціалів при парабульбарному та ретробульбарному введенні клітин. Виявлено зниження латентного періоду за параметром N1 в середньому на 1,5 мс (95% BI 1,3 мс – 1,7 мс) ($p<0,05$) після парабульбарного введення клітин та на 1,75 мс (95% BI 1,5 мс – 1,95 мс) ($p<0,05$) після ретробульбарного введення клітин, за параметром P2 після парабульбарного введенні клітин в середньому на 1,4 мс (95% BI 0,95 мс – 2,0 мс) ($p<0,05$), після ретробульбарного введення клітин в середньому на 2,15 мс (95% BI 1,8 мс – 2,5 мс) ($p<0,05$). Відзначено збільшення показника амплітуди P1-N1 при парабульбарному введенні клітин в середньому на 1,5 мкВ (95% BI 1,2 мкВ – 1,6 мкВ) ($p<0,05$) та при ретробульбарному введенні клітин в середньому на 1,5 мкВ (95% BI 1,2 мкВ – 1,6 мкВ) ($p<0,05$), N1-P2 при парабульбарному введенні клітин в середньому на 1,75 мкВ (95% BI 1,6 мкВ – 1,85 мкВ) ($p<0,05$) та при ретробульбарному введенні клітин в середньому на 2,1 мкВ (95% BI 1,8 мкВ – 2,2 мкВ) ($p<0,05$).

Вперше встановлено, що після ретробульбарного та парабульбарного введення культивованих постнатальних мСК-ПНГ настають зміни надпродукції активних форм кисню в тканині сітківки ока щурів. Відзначено зменшення супероксидного аніон-радикала на 48,31% ($p<0,05$) та гідроксильного радикала на 55,1% ($p<0,05$) у порівнянні зі значеннями в групі тварин з моделлю глаукоми без введення клітин.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

В результаті проведених автором досліджень були отримані поглиблені дані щодо можливості застосування культивованих постнатальних мультипотентних стовбурових клітин-похідних нервового гребеня у лікуванні глаукомної оптичної нейропатії, враховуючи позитивний вплив на функціональний стан зорового аналізатора і біохімічний стан сітківки в експерименті.

5. Практичне значення отриманих результатів

Результати проведених експериментальних досліджень клітинної терапії з використанням культивованих постнатальних мультипотентних стовбурових клітин-похідних нервового гребеня при індукованій адреналіновим стресом моделі глаукоми за умов різних способів доставки клітин поглиблюють існуючі знання в лікуванні глаукоми та науково обґрунтують необхідність розробки нових методів лікування цього захворювання.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендації сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Яковець Антоніни Іванівни виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини та відповідає існуючим вимогам щодо проведення клінічних досліджень. Наукові положення, висновки, рекомендації, які викладені у роботі, одержані на достатньому фактичному матеріалі. Методи статистичного аналізу, використані в роботі адекватні, проведені на сучасному рівні, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу, коректні.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицину; принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо використання лабораторних тварин у медичних і біологічних експериментах, викладених в Хельсінськській декларації (1964-2013). Вірогідність отриманих результатів отримана на практиці в основних та групах контролю. Рисунки і таблиці, які наведені в роботі переконливі. Висновки і практичні рекомендації конкретні, науково обґрунтовані, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження і дозволяють вважати їх повністю обґрунтованими.

7. Оцінка змісту оформлення й обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота викладена на 156 сторінках друкарського тексту, складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 10 таблицями і 46 рисунками. Список використаної літератури включає 389 вітчизняних і закордонних праць.

У «Вступі» стисло викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета і завдання дослідження, відображені загальна характеристика роботи. Вступ написано за загальноприйнятою схемою. Зауважень до розділу не має.

Перший розділ роботи являє собою детальний аналіз відомих моделей глаукомної оптичної нейропатії у лабораторних тварин. Детально описано дизайн дослідження, матеріали і методи досліджень. Розділ ілюстрований рисунками. Зауважень до розділу немає.

Другий розділ дисертації присвячено аналізу морфологічних та морфометричних змін сітківки та зорового нерва після моделювання глаукоми та введення культивованих постнатальних мультипотентних стовбурових клітин-похідних нервового гребеня різними способами доставки. Розділ ілюстрований рисунками та таблицями, які характеризують отримані результати. Наприкінці розділу наведено резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

Третій розділ присвячено аналізу результатів дослідження внутрішньоочного тиску та функціональних змін зорового аналізатора після моделювання глаукоми та введення культивованих постнатальних мультипотентних стовбурових клітин-похідних нервового гребеня при різних способах доставки. Розділ ілюстрований рисунками та таблицями, наприкінці містить резюме та перелік

публікацій автора, які відображають його зміст. Зауважень до розділу немає.

Четвертий розділ містить дані щодо сучасного погляду на патогенез глаукомної оптичної нейропатії та аналіз результатів дослідження впливу культивованих постнатальних мультипотентних стовбурових клітин-похідних нервового гребеня на маркери оксидативного стресу в сітківці ока при адреналіновій моделі глаукоми. Рисунки повністю відображають обсяг та значимість проведених досліджень. Наприкінці розділу резюме та перелік публікацій автора, в яких висвітлені основні результати. Зауважень до розділу немає.

П'ятий розділ присвячено аналізу та узагальненню результатів дослідження. Детально систематизовано отримані результати дослідження, проведено їх порівняння з результатами відомих сучасних досліджень з теми дисертації, зроблені конкретизуючі висновки та практичні рекомендації.

Робота написана у науковому стилі, грамотною літературною мовою. Всі розділи дисертації написані чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відповідають поставленим на початку дослідження завданням.

Всі публікації за матеріалами роботи відповідають вимогам МОН України. В цілому робота виконана на високому методологічному рівні. Принципових зауважень немає. Після ознайомлення з роботою виникли декілька запитань:

1. Чому при проведенні роботи Ви вибрали саме введення мультипотентних стовбурових клітин-похідних нервового гребеня та чи зустрічалися Вам застосування цих клітин з іншою метою в роботах вітчизняних або закордонних колег?

2. Які отримані Вами результати найбільш переконливі щодо можливостей інтерпретувати результати експериментального дослідження в клінічне застосування?

3. В чому полягає, за Вашою думкою, патомеханізм відновлення сітківки та зорового нерва при трансплантації клітин?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати дисертації Яковець Антоніни Іванівни викладені в 17 наукових публікаціях. Із них 4 роботи – статті в журналах відповідно до «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 виданні держави, яка входить до Європейського союзу (Естонія), 1 – одноосібно, 1 – аналітичний огляд літератури. Надруковано 12 тез в матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі 2 іноземні.

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертація є особистою науковою роботою здобувача. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження, формулювання завдань, методологія побудови роботи розроблені спільно з науковим керівником доктором медичних наук, професором Петренко Оксаною Василівною.

Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури. Самостійно проведено моделювання глаукоми у лабораторних тварин на базі експериментально-біологічної клініки (віварій) Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Отриманні культури постнатальних мультипотентних стовбурових клітин-похідних нервового гребеня, гістологічні дослідження сітківки та

зорового нерва виконано в лабораторії цитогенетики, морфології і цитології та на кафедрі гістології та ембріології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Визначення зорових викликаних потенціалів на спалах в експерименті у лабораторних тварин проведено на базі експериментально-біологічної клініки (віварій) Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Біохімічні дослідження виконано у відділі фізіології кровообігу Інституту фізіології імені О. О. Богомольця.

Здобувачем виконана основна статистична обробка отриманих даних.

Положення наукової новизни та практичної значимості, висновки і практичні рекомендації обговорені та сформульовані спільно з науковим керівником доктором медичних наук, професором Петренко Оксаною Василівною.

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

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросердності (академічного плагіату, само плагіату, фабрикації, фальсифікації)

Розглянувши та проаналізувавши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Яковець Антоніни Іванівни, на тему: «Експериментальне обґрунтування нових методів лікування глаукоми», не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. В матеріалах дисертації не виявлено порушень академічної добросердності.

Текст представлених матеріалів дисертації Яковець Антоніни Іванівни є оригінальним: всі цитати коректно позначені та правильно відображені в списку літератури, всі текстові співпадіння мають

відповідні посилання на першоджерело, що міститься 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.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Основні наукові і практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрах офтальмології: Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, Одеського національного медичного університету МОЗ України, ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України та на кафедрі оториноларингології з офтальмологією Української медичної стоматологічної академії МОЗ України.

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Яковець Антоніни Іванівни за темою «Експериментальне обґрунтування нових методів лікування глаукоми» повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 – офтальмологія. Дисертація повністю відповідає профілеві спеціалізованої вченої ради.

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

Дисертація Яковець Антоніни Іванівни на тему «Експериментальне обґрунтування нових методів лікування глаукоми» представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медicina присвячена актуальній проблемі сучасної офтальмології, є закінченою науково-дослідною

роботою, яка містить нові положення і нові науково-обґрунтовані результати в галузі офтальмології, що в сукупності розв'язують важливі науково-практичне завдання підвищення ефективності лікування глаукомної оптичної нейропатії шляхом визначення впливу культивованих постнатальних мультипотентних стовбурових клітин-похідних нервового гребеня на морфо-функціональний стан зорового аналізатора в експерименті. 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 Яковець Антоніни Іванівни на тему «Експериментальне обґрунтування нових методів лікування 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 КМУ від 06.03.2019 року № 167 (із змінами) та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40, а її автор, Яковець Антоніна Іванівна, заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент:

**Завідувачка обласним
офтальмологічним центром
КП «Волинська обласна
клінічна лікарня»
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