

ВІДГУК
офіційного опонента доктора медичних наук,
професора Гудзя Андрія Степановича
на дисертаційну роботу Биховця Михайла Юрійовича
«Оптимізація діагностики і профілактики діабетичної ретинопатії
у хворих на цукровий діабет 2 типу»,
представлену в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.020
при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
що утворена наказом МОН України № 237 від 19.02.2021 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 діагностики та профілактики і прогнозування розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу залишається актуальною як у всьому світі, так і на Україні, оскільки від діабетичної ретинопатії страждає близько 150 мільйонів людей і, за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2025 року число цих пацієнтів подвоїться. Тяжкість перебігу і результати лікування хворих з офтальмологічними ускладненнями цукрового діабету 2 типу в значній мірі залежать від швидкості і своєчасності діагностики, якості і ефективності патогенетично направленого лікування.

Таким чином, актуальну медико-соціальну проблему і важливим науково-практичним завданням сучасної офтальмології є розробка, пошук і вивчення нових патофізіологічних механізмів, що обумовлюють розвиток і прогресування діабетичної ретинопатії, які дозволять суттєва підвищити ефективність діагностики, персоніфікованого лікування та профілактики цього контингенту хворих та зменшити число інвалідів по зору.

Вирішенню цих питань присвячена дисертаційна робота Биховця Михайла Юрійовича.

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, а також фрагментом прикладної НДР Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Вивчити значення генетичних чинників та зовнішніх впливів у розвитку і прогресуванні мікроциркуляторних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу» № держреєстрації 0118U001214, термін виконання 2018-2020 роки (згідно з договором про наукову співпрацю між НУОЗ імені П. Л. Шупика та НМУ імені О. О. Богомольця від 01.04.2016 року та технічним завданням від 09.02.2017 року), в яких дисертант був співвиконавцем і виконував фрагменти дослідження.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

Вперше у пацієнтів з різною стадією ДР на тлі ЦД2 був проведений аналіз рівня сироваткового L-FABP у дослідних групах, який показав, що розвиток діабетичної ретинопатії пов'язаний із підвищеннем вмісту регуляторного протеїну і відрізняється залежно від генотипу. У носіїв *Pro12Pro PPARG* генотипу із прогресуванням діабетичної ретинопатії спостерігається поступове недостовірне підвищення протеїну L-FABP. У носіїв алелі *12Ala* виникнення діабетичної ретинопатії супроводжується 4-разовим підвищеннем протеїну, а йї прогресування – з поступовим зниженням його вмісту.

У хворих з різною стадією діабетичної ретинопатії та ЦД2 вперше було виявлене, що вміст ЖК в еритроцитарних мембранах, тригліцеридів та ЛПНІЩ плазми достовірно відрізняється залежно від генотипу гена *PPARG*.

У носіїв *Pro12Pro* генотипу вміст арахідонової ЖК на початку розвитку діабетичної ретинопатії був підвищений в 1,4 рази відносно групи контролю, а з прогресуванням діабетичної ретинопатії – знижений в 7,5 разів. У носіїв алелі *12Ala* вміст арахідонової ЖК на початку розвитку діабетичної ретинопатії був в 2 рази нижчим ніж в контрольній групі і поступово знижувався із прогресуванням діабетичної ретинопатії.

Вперше сформована концепція реалізації генетично детермінованих внутрішньоклітинних L-FABP-залежних патофізіологічних механізмів ліпідного метаболізму, що обумовлюють прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із ЦД2 та різним *PPARG* генотипом. У носіїв *Pro12Pro* генотипу діабетична ретинопатія, як ускладнення ЦД2, виникає в результаті хронічного запалення за рахунок *PPARG*-залежної транскрипції генів, експресії ферментів, що окислюють арахідонову ЖК, синтезу метabolітів, які впливають на стан ендотелію. У носіїв алелі *12Ala* гальмується *PPARG*-залежна транскрипція генів, і ЖК утилізуються в клітині за рахунок впливу інших L-FABP механізмів, що призводить до активації прямого пероксисомного окиснення, виникнення оксидативного стресу та пошкодження ендотелію активними формами кисню.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

В результаті проведених автором досліджень були доповнені дані для оптимізації діагностики і профілактики діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД2 з різними генетично детермінованими внутрішньоклітинними L-FABP-залежними патофізіологічними механізмами ліпідного метаболізму.

5. Практичне значення отриманих результатів

Вперше був вивчений спосіб життя пацієнтів з діабетичною ретинопатією на тлі ЦД2 та людей тієї ж вікової групи без діабету. Для інтегральної кількісної оцінки показників способу життя в групах порівнянь були розраховані індекси (через кількість балів за відповіді в анкеті), які надають об'єктивні підстави сформувати рекомендації для пацієнтів.

Вперше був проаналізований раціон харчування пацієнтів з діабетичною ретинопатією за даними анкетування та опитування із визначенням показника «раціональності вживання ЖК» залежно від того, наскільки вірно, з точки зору рекомендацій харчування людина вживає різни продукти-джерела ЖК.

Виявлено, що за звичками способу життя пацієнти із ЦД2 суттєво відрізнялися від людей тієї ж вікової групи без діабету. Особи групи контролю у порівнянні із пацієнтами виконували додаткові фізичні вправи у 9 разів більше, щоденно вживали 1,5–2 літри води у 4,6 рази більше, а фруктів та овочів – у 2 рази більше. Недостатність вживання фруктів і овочів знаходиться в прямій залежності зі стадією прогресування діабетичної ретинопатії, на відміну від додаткових фізичних вправ та звички до щоденного вживання води, звичок, які не корелювали із поглибленим діабетичної ретинопатії. Вживання у їжу продуктів-джерел різних ЖК за розрахованим показником «раціональності вживання ЖК», що був отриманий при аналізі анкет харчування, суттєво не відрізнялося у осіб групи контролю та пацієнтів з різним ступенем діабетичної ретинопатії.

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

Дисертаційна робота Биховця Михайла Юрійовича виконана в 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.

Клінічна частина роботи базується на обстеженні достатньої кількості пацієнтів – 119 очей, які були максимально співставлені за віком, статтю, індексом маси тіла з підтвердженим діагнозом діабетична ретинопатія на тлі цукрового діабету 2 типу, що достатньо для статистичної обробки і дозволяє вважати отримані результати вірогідними.

Дослідження проводили з урахуванням біоетичних протоколів та відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. 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

Дисертація викладена на 134 сторінках друкарського тексту, складається з анотації, вступу, 7 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та 2-х додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 9 таблицями і 27 рисунками. Список літератури включає 170 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 немає.

Перший розділ роботи – огляд літератури. Ця частина дисертації побудована на узагальненні відомих на даний час наукових джерел з досліджуваної проблематики. Розділ написано грамотно. Зауважень до розділу немає.

У другому розділі викладено дизайн дослідження, матеріали і методи загально-клінічних, офтальмологічних, молекулярно-генетичних і статистичних досліджень. Застосовані методики адекватні для вирішення поставленої мети та конкретних завдань роботи. Зауважень до розділу немає.

Третій розділ присвячено аналізу інформативності біохімічних маркерів для оцінки порушення ліpidного метаболізму на тлі гіперглікемії у пацієнтів з

діабетичною ретинопатією та цукровим діабетом 2 типу. Розділ в повному обсязі ілюстрований таблицями та діаграмами, які характеризують отримані результати. Наприкінці розділу наведено резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

Четвертий розділ містить аналіз результатів впливу способу життя та жирнокислотного складу їжі на розвиток та прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Таблиці та діаграми повністю відображають обсяг та значимість проведених досліджень. Наприкінці розділу резюме та перелік публікацій автора, в яких висвітлені основні результати. Зауважень до розділу немає.

У п'ятому розділі наведено результати експресії ендогенного регуляторного шаперону L-FABP у пацієнтів з різними стадіями діабетичної ретинопатії, хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріал розділу надано чітко та послідовно, в кінці розділу наведено резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

Шостий розділ присвячений дослідженню впливу *PPARG* генотипу на розвиток та прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Розділ достатньо ілюстрований таблицями та діаграмами, наприкінці містить резюме та перелік публікацій автора, в яких висвітлені основні результати. Зауважень до розділу немає.

Сьомий розділ присвячено аналізу та узагальненню результатів дослідження. Детально проаналізовані власні результати дослідження і їх порівняння з результатами інших вчених, зроблені обґрунтовані 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 повністю відповідають поставленим на початку дослідження завданням.

Всі публікації за матеріалами роботи відповідають вимогам МОН України. Загалом робота виконана на високому методологічному рівні та немає принципових зауважень. Після ознайомлення з роботою виникло декілька запитань:

1. Ваші дослідження виявили генетично детерміновану залежність виникнення та прогресування діабетичної ретинопатії від вмісту регуляторного протеїну. Чи впливає цей білок на тяжкість діабетичної ретинопатії на тлі цукрового діабету 2 типу? Яким методом Ви визначали у Ваших хворих тяжкість мікросудинних змін?
2. Ви проводили дослідження діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Скажіть, будь ласка, як на Вашу думку, чи буде мати такий же самий патогенетичний вплив *PPARG* генотип та протеїн L-FABP у хворих на цукровий діабет 1 типу?
3. Скажіть, будь ласка, чи можливо завдяки вдосконаленої схеми терапевтичного лікування, формуванням харчових і поведінкових рекомендацій повністю запобігти розвитку та прогресуванню діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати дисертації Биховця Михайла Юрійовича викладені в 12 наукових публікаціях. Із них 5 робіт – 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», у тому числі 1 робота в журналі, що входить до наукометричної бази Scopus, 2 роботи – у міжнародних наукових періодичних виданнях з напрямку підготовленої дисертації, 1 – у виданні держави, яка входить до Європейського союзу, 1 робота – аналітичний огляд літератури. Надруковано 4 тез в матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі міжнародні.

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 Риковим Сергієм Олександровичем.

Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури.

Підбір і рандомізацію хворих у групи, офтальмологічні, клінічні й антропометричні дослідження пацієнтів із діабетичною ретинопатією Биховець Михайло Юрійович виконував самостійно на базі комунального некомерційного підприємства «Чернігівська обласна лікарня» у відділенні «Мікрохіургія ока».

Лабораторні дослідження біоматеріалу пацієнтів виконані в лабораторіях Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України.

Низку методичних аспектів, інтерпретація молекулярно-генетичних досліджень, узагальнення й обговорення патогенетичних аспектів роботи та формування гіпотези роботи було виконано при консультативній допомозі співавтора публікацій, директора Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, доктора медичних наук, професора Натрус Лариси Валентинівни.

Здобувачем виконана основна статистична обробка отриманих даних. Статистичні дослідження виконувалися в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України при консультативній участі доктора медичних наук, професора Натрус Лариси Валентинівни.

Положення наукової новизни та практичної значимості, висновки і практичні рекомендації обговорені та сформульовані спільно з науковим керівником, доктором медичних наук, професором Риковим Сергієм Олександровичем.

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 plagiatу, само plagiatу, фабрикації, фальсифікації)

Розглянувши та проаналізувавши матеріали дисертації здобувача ступеня доктора філософії Биховця Михайла Юрійовича на тему: «Оптимізація діагностики і профілактики діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу», не було виявлено ознак академічного plagiatу, самопlagiatу, фабрикації, фальсифікації. У матеріалах дисертації не виявлено порушень академічної добросердності.

Текст представлених матеріалів дисертації Биховця Михайла Юрійовича 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 plagiatу. Робота визначається самостійною та може бути допущеною до захисту.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Основні практичні положення дисертації впроваджені в практичну діяльність КНП «Чернігівська обласна лікарня», криворізького філіалу КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», КНП

«Чернігівська міська лікарня № 2», КНП «Чернігівська районна лікарня». Наукові і практичні положення дисертації були впроваджені в учебний процес на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Одеського національного медичного університету МОЗ України, на базі Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, на кафедрі біологічної та біоорганічної хімії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України.

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спеціалізації

Дисертація Биховця Михайла Юрійовича «Оптимізація діагностики і профілактики діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу» повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 – офтальмологія. Дисертація повністю відповідає профілеві спеціалізованій вченій раді.

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

Дисертація Биховця Михайла Юрійовича на тему «Оптимізація діагностики і профілактики діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу» представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина 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 оптимізації діагностики і профілактики діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу.

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 Биховця Михайла Юрійовича на тему «Оптимізація діагностики і профілактики діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу», повністю відповідає вимогам пп. 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, Биховець Михайло Юрійович, заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент:

**Завідувач кафедри офтальмології ФПДО
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького МОЗ України
доктор медичних наук, професор**


А.С. Гудзь

