

ВІДГУК
офіційного опонента доктора медичних наук
Панченко Юлії Олексandrівни
на дисертаційну роботу Биховця Михайла Юрійовича
«Оптимізація діагностики і профілактики діабетичної ретинопатії у
хворих на цукровий діабет 2 типу»,
представлена 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

Діабетична ретинопатія – найчастіше ускладнення цукрового діабету, яке залишається провідною причиною втрати зору. За прогнозами Міжнародної федерації діабету (IDF) передбачається значне збільшення випадків діабету і до 2045 року очікується, що в світі 629 мільйонів дорослих будуть діабетиками. Прогнозоване зростанням пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) робить діабетичну ретинопатію серйозним та поширеним захворюванням, що загрожує зору і визначає її провідні позиції за причиною сліпоти серед дорослих працездатного віку.

Етіологія і патофізіологія діабетичної ретинопатії широко вивчаються, але досі бракує ефективних терапевтичних схем успішної корекції патологічного стану та запобігання його погіршення й прогресування. У патогенезі діабетичної ретинопатії, як і інших судинних ускладнень, виникаючих на тлі гіперглікемії, дисфункція судинного ендотелію розглядається як важливий фактор ушкодження, що може сприяти розвитку діабетичної ретинопатії, макулярному набряку, порушенню гематоретинального бар'єру, що призводить до ексудації ліпідів і ліпопротеїдів сироватки. Водночас в світовій літературі повідомлення про вплив ліпідного профілю на ретинопатію є досить суперечливими.

Крім того, вивчаючи взаємозв'язок між ожирінням, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2 типу, зроблено ряд відкриттів, що дали можливість для створення нової концепцію прогресування цукрового діабету 2 типу, де важливе значення займає ожиріння, в основі якого лежить низькоінтенсивне хронічне субклінічне системне запалення, яке в свою чергу поглиблює ЦД2 та є патофізіологічним підґрунтям розвитку мікроангіопатії, особливо ДР. Але отримані дані носять суперечливий характер. Вірогідно, не існує універсальної дієтичної стратегії запобігання діабету, оскільки проблема виникнення мікросудинних ускладнень на тлі гіперглікемії набагато глибша ніж дотримання відповідного харчового раціону, і включає як поведінкові особливості людини, так і генетично детерміновані механізми регуляції метаболізму.

Таким чином, актуальним науково-практичним завданням сучасної клінічної офтальмології є вивчення екзогенних та ендогенних впливів на регуляцію ліпідного метаболізму в патогенезі ДР у хворих на ЦД2 для формування концепції напрямків оптимізації діагностики і профілактики ДР, що визначило мету та завдання дисертаційної роботи Биховця Михайла Юрійовича.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової ініцiatивно-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» №одержреєстрації 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» №держанреєстрації 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 отриманих результатів

Вперше у хворих з різною стадією діабетичної ретинопатії та ЦД2 були вивчені ендогенні фактори у вигляді поведінкових звичок, особливостей харчування, способу життя, схильності до корекції гіперглікемії та гіперліпідемії залежно від *PPARG*-генотипу. За раціональністю харчування та способом життя носії *Pro12Pro* генотипу не відрізнялися від осіб контрольної групи. Носіям алелі *12Ala* було притаманно на початку захворювання нехтування харчовими рекомендаціями, але з прогресуванням діабетичної ретинопатії свідомість у правильному харчуванні зростала в 2 рази, водночас, їхній спосіб життя був менш раціональним ніж у носіїв *Pro12Pro* генотипу, а поглиблення діабетичної ретинопатії ще в 2–3 рази знижувало прагнення до здорового способу життя.

Вперше висловлена гіпотеза про можливий зв'язок відмінностей поведінкового характеру, схильності до вживання деяких продуктів та терапевтичної корекції із генетично обґрунтованими особливостями регуляції обміну речовин, механізмами забезпечення енергетичним субстратом печінки, скелетної мускулатури тощо.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

В результаті проведених автором досліджень отримані поглиблені та деталізовані дані щодо патогенетичних особливостей діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД2, які дозволяють визначити індивідуальний ризик розвитку цього захворювання та спланувати режим профілактики та диспансерного спостереження у кожному окремому випадку.

5. Практичне значення отриманих результатів

Вперше було обґрунтовано та рекомендовано в клінічну практику алгоритм підвищення ефективності прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД2, який полягав в урахуванні генетично

детермінованих механізмів при розробці та вдосконаленні терапевтичних схем, формуванні харчових та поведінкових рекомендацій.

При порівнянні інформативності біохімічних маркерів для оцінки порушення ліпідного метаболізму на тлі гіперглікемії у пацієнтів із різною стадією діабетичної ретинопатії та ЦД2, встановлено, що при оцінці ліпідного обміну найбільшу інформативність показав аналіз вмісту ЖК еритроцитарних мембрани на відміну від загального холестерину, тригліциридів, ЛПНЩ, ЛПВЩ, які у пацієнтів з діабетичною ретинопатією не мали достовірної різниці в порівнянні зі здоровими особами.

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

Положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації науково обґрунтовані, вірогідні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини, сучасних методик та відповідає існуючим вимогам щодо проведення кілінічних досліджень. Наукові положення, висновки, рекомендації, які викладені у роботі, одержані на достатньому фактичному матеріалі. Протягом виконання дослідження було обстежено 119 осіб (119 очей), які максимально співставлені за віком, статтю, індексом маси тіла з підтвердженням діагнозом діабетична ретинопатія на тлі цукрового діабету 2 типу, що достатньо для статистичної обробки і дозволяє вважати отримані результати вірогідними. Методи статистичного аналізу, використані в роботі адекватні, проведені на сучасному рівні, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу, коректні. Вірогідність отриманих результатів отримана на практиці в основних та групах порівняння. Рисунки і таблиці, які наведені в роботі переконливі. Висновки і практичні рекомендації конкретні, науково обґрунтовані, повністю підтверджуються результатами досліджень.

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

Дисертація викладена українською мовою, на 134 сторінках друкарського тексту, складається зі вступу, 7 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та двох додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 9 таблицями і 27 рисунками. Список літератури включає 170 джерел.

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

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

В розділі 1 представлені та проаналізовані дані сучасної вітчизняної та закордонної літератури щодо етіології, патогенезу, факторів ризику, клінічних проявів та класифікації діабетичної ретинопатії. Розділ написано чітко. Зауважень немає.

В розділі 2 викладено дизайн дослідження, матеріали і методи загально-клінічних, офтальмологічних, молекулярно-генетичних і статистичних досліджень. Використані методики цілком адекватні для вирішення поставленої мети та конкретних завдань роботи. Зауважень до розділу немає.

В розділі 3 представлена вивчення інформативності біохімічних маркерів для оцінки порушення ліпідного метаболізму на тлі гіперглікемії у пацієнтів із діабетичною ретинопатією на тлі ЦД2. Розділ ілюстрований таблицями та діаграмами. Наприкінці розділу наведено резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

В розділі 4 наводяться дані вивчення особливості способу життя та жирнокислотного складу їжі, як факторів екзогенного впливу прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із ЦД2 у порівнянні із людьми тієї ж вікової групи без діабету, які склали контрольну групу. Розділ достатньо ілюстрований таблицями та діаграмами, наприкінці містить резюме та перелік публікацій автора, які відображають його зміст. Зауважень до розділу немає.

В розділі 5 наводяться дані щодо дослідження вмісту в плазмі крові ендогенного регуляторного протеїну L-FABP у пацієнтів із різними стадіями діабетичної ретинопатії на тлі ЦД2, а також проведено порівняння вмісту L-FABP в залежності від генотипу *PPARG*. Матеріал розділу надано чітко та послідовно, в кінці розділу наведено резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

Розділ 6 присвячений дослідженню розподілу *PPARG*-залежних поведінкових відмінностей та особливості вмісту ЖК мембран еритроцитів у пацієнтів із різною стадією діабетичної ретинопатії на тлі ЦД2. Розділ достатньо ілюстрований таблицями та діаграмами, наприкінці містить резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

Розділ 7 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.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відображають зміст роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної вірогідності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

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 винikли декілька запитань:

1. Чи були визначені нові патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії завдяки проведених Вами досліджень?
2. Яким чином визначені Вами генетично детерміновані механізми розвитку діабетичної ретинопатії можуть бути застосовані в практичній роботі поліклінічних офтальмологів?

3. Як Ви вважаєте, вивчені Вами екзогенні та ендогенні впливи розвитку порушення ліпідного обміну, що призводять до розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії, можуть бути предикторами розвитку діабетичної макулопатії та діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет 2 типу?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати дисертації 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 фахових міжнародних наукових періодичних виданнях, 1 з них – у виданні держави, яка входить до Європейського союзу, 1 робота – аналітичний огляд літератури, 4 роботи – тези 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, напрямок 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 здобувач виконував самостійно на базі комунального некомерційного підприємства «Чернігівська обласна лікарня» у відділенні «Мікрохірургія ока».

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

Ряд 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 Натруса Лариси Валентинівни.

Здобувачем особисто виконана основна статистична обробка отриманих даних із використанням ліцензійного пакету SPSS Statistics 23 та програми MedStat v 5.0.

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 належить провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

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

Розглянувши та проаналізувавши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Биховець Михайла Юрійовича, на тему: «Оптимізація діагностики і профілактики діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу», не було виявлено ознак академічного plagiatu, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації і наявних за її темою публікацій через

програму «Anti-Plagiarism» та за допомогою системи StrikePlagiarism в наданих матеріалах дисертації не виявлено порушень академічної доброчесності.

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 плагіату. 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 кафедрах офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, ДЗ «Дніпропетровська медична академія 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 спецради

Дисертація Биховця Михайла Юрійовича за темою «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 філософа

Дисертація Биховець 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 важливe 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 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 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:

**Доктор медичних наук
лікар офтальмолог
офтальмологічного відділення №3
Київської міської
клінічної офтальмологічної лікарні
«Центр мікрохірургії ока» МОЗ України**



**Начальник ВК
Навіковська С.Я.**