ВІДГУК
офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Бездітка Павла Андрійовича
на дисертаційну роботу ФРОЛОВОЇ Світлани Сергіївни
"Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули",
представлену в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.001
при Національній медичній академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю
222 Медицина (спеціалізація «Офтальмологія»)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, професор кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України Шаргородська Ірина Василівна.

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Проблема підвищення ефективності діагностики хворих на вікову дегенерацію макули (ВДМ) залишається актуальною на Україні, оскільки на сьогодні ця патологія посідає друге місце в структурі причин, які призводять до сліпоти на слабобачення і за останні п'ять років не має тенденції до її зниження. Традиційні уявлення про патогенез вікової дегенерації макули не охоплюють сучасні технологічні можливості діагностики і не дозволяють запропонувати пацієнту доклінічні профілактичні засоби та розробити оптимальні схеми лікування на початкових етапах захворювання. Сучасний високий рівень розвитку медицини і генетики дозволяє по-новому поглянути на патогенез багатьох захворювань, включаючи ВДМ. За даними літератури відомі ряд генів, які відповідають за порушення нормального перебігу метаболічних процесів в сітківці і пігментному епітелії, але роль багатьох з цих генів в патогенезі ВДМ до кінця не з'ясована. Особливий інтерес викликає порушення мутацій ряду генів, здатних призупинити прогресування ВДМ або знизити ймовірність її розвитку.

Дисертаційна робота Фролової Світлани Сергіївни присвячена актуальному і оригінальному завданню сучасної офтальмології – вивченню впливу генетичного поліморфізму генів-кандидатів (ARMS2, CFH, VEGFA) і факторів ризику на розвиток вікової дегенерації макули в Україні та розробці методики активного медичного менеджменту цієї категорії хворих для підвищення ефективності діагностики і профілактики ВДМ як у самих хворих, так і у членів їх сімей.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика як фрагмент планової науково-дослідної роботи «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держ. реєстрації 0116U002821), термін виконання 2016–2020 рр. Автор була співвиконавцем і виконувала фрагменти дослідження.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше на Україні проведено визначення патогенетичної значущості поліморфізмів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947 у виникненні та прогресуванні вікової дегенерації макули та встановлено, що з розвитком ВДМ мали асоціацію поліморфні генотипи та алелі rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH та rs2010963 гена VEGFA ($p_{(\chi^2)}<0,04$), тоді як генотипи та алелі поліморфізму rs699947 гена VEGFA такої асоціації не мали.

При проведенні стратифікації за формою ВДМ встановлено, що із «сухою» формою захворювання асоціацію мали тільки алелі rs2010963 гена VEGFA ($\chi^2=4,28$; $p=0,04$), що було підтверджено за допомогою регресійного аналізу з маркерами морфологічної структури макули у хворих на «суху» форму ВДМ.

При стратифікації за наявністю «вологої» форми ВДМ у хворих української популяції сила зв'язку збільшувалася для поліморфізмів rs10490924 гена ARMS2 (p_{Fet}=0,03) і rs800292 гена CFH ($p_{\chi 2}$<0,001). Для поліморфізму rs2010963 гена VEGFA зв'язок з «вологою» формою мав місце і для алелей ($p_{(\chi 2)}$=0,005), і для генотипів ($p_{(\chi 2)}$=0,01).

Встановлено, зі зміною морфологічної структури макули, яка характерна «вологій» формі вікової дегенерації макули вірогідний взаємозв'язок середнього ступеню мали мінорний генотип A/A та мінорна алель A поліморфізму rs699947 гена VEGFA та поліморфізму rs800292 гена CFH (r=0,63, r=-0,49, r=0,53, r=0,46 відповідно, p<0,05).

Вперше створена математична модель прогнозування генетичної схильності та ймовірного ризику розвитку «вологої» форми ВДМ.

За даними математичного аналізу визначені найбільш значущі показники для діагностики та прогнозування віку розвитку ВДМ, які включають гаплотип, індекс маси тіла, стать та показники, що характеризують стиль життя та звички пацієнта. Розроблена математична модель прогнозування віку розвитку ВДМ має високий ступень вірогідності (коефіцієнт множинної кореляції R=0,73; коефіцієнт детермінації R_2=0,54 (F=16,94; p<0,0001) та може бути використана для визначення індивідуального ризику розвитку ВДМ.

Розширено наукову інформацію щодо впливу генотипів на ризик двобічного ураження при ВДМ та вперше визначено, що мінорні гомозиготні генотипи всіх досліджених поліморфізмів суттєво збільшують ризик двобічного ураження при ВДМ, тоді як предкові гомозиготи такий ризик суттєво зменшують. Особливо це стосувалося поліморфізму rs800292 гена CFH.

4. Теоретичне значення результатів дослідження полягає в тому, що на основі математичного аналізу розроблені формули розрахунку ймовірних ступенів ризику розвитку ВДМ з урахуванням генетичних поліморфізмів,

ризику розвитку «вологої» форми ВДМ, віку розвитку ВДМ, ймовірність розвитку ВДМ з урахуванням гаплотипів, за допомогою яких можна визначити індивідуальний ризик розвитку ВДМ та спланувати режим профілактики та диспансерного спостереження у жінок і чоловіків.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Вперше розроблена та впроваджена в практику поліклінічних офтальмологічних відділень та стаціонарів закладів охорони здоров'я України методика активного медичного менеджменту хворих на вікову дегенерацію макули, що включає застосування під час первинного огляду пацієнтів розроблених математичних моделей прогнозування ймовірних ризиків розвитку ВДМ, ризиків розвитку «вологої» форми ВДМ та віку розвитку ВДМ (коефіцієнт множинної кореляції R=0,73; коефіцієнт детермінації R2=0,54 (F=16,94; p<0,0001), як у самих хворих, так і у членів їх сімей.

Шляхом використання критеріїв формування груп ризику по розвитку ексудативної форми вікової дегенерації макули та впровадження їх в лікувальний процес поліклінічних відділень і консультативних офтальмологічних кабінетів можливо спланувати тактику подальшого лікування цієї категорії хворих та прогнозувати ускладнення.

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

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, що використані автором в дослідженнях сучасні. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані у дисертації, одержані на достатньому фактичному матеріалі. У процесі дослідження було обстежено 364 ока (182 пацієнта). Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і

клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Методи статистичного аналізу, які було використано в роботі адекватні. Статистичний аналіз результатів досліджень проведений на сучасному рівні, коректно, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних та групах порівняння. Наведені в роботі таблиці, малюнки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами досліджень. Висловлені в роботі наукові положення, рекомендації науково обґрунтовані.

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

Дисертація викладена українською мовою на 245 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація побудована згідно до нових вимог та складається із анотації, вступу, глави матеріалів і методів досліджень, а також із чотирьох глав власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і додатків. Дисертація добре ілюстрована 29 рисунками і 52 таблицями, з яких 24 таблиці займають окремі сторінки. Список використаних джерел є у кожному розділі, містить 236 джерела: 67 – кирилицею, 169 – латиницею та займає взагалі 45 сторінок.

Дисертація написана літературною мовою, грамотно. Всі розділи дисертації написано логічно із дотриманням наукового стилю написання.

У «Вступі» стисло викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета і задачі дослідження, відображена загальна характеристика роботи. Вступ написано за загальноприйнятою схемою.

У першому розділі дисертації – «Матеріали і методи досліджень» – відображені сучасні класифікації ВДМ, дані матеріалу клінічних досліджень (критерії включення та виключення хворих із дослідження, клінічна характеристика та розподіл хворих за групами, проаналізовано наявність

факторів ризику у досліджуваних пацієнтів, відображено розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння в залежності від показників крові, індексу маси тіла та генотипів), описані методи загально-клінічних, загальних офтальмологічних та спеціалізованих молекулярно-генетичних досліджень (включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників). Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам. В кінці розділу викладено методи статистичної обробки результатів дослідження та вказано на дотримання етичних норм при проведенні досліджень Розділ завершується резюме та списком використаних джерел.

В другому розділі автором проведено аналіз чинників впливу на розвиток вікової дегенерації макули. Згідно наведеним літературним даним описаний зв'язок генетичного поліморфізму з розвитком ВДМ, відображені сучасні дослідження генів-кандидатів схильності до ВДМ та обрані ті гени, дослідження яких, на думку дисертанта, є більш доцільним. Розділ написано в чіткій логічній послідовності, достатньо ілюстрований табличним та наглядним матеріалом, який відображає власні дослідження щодо визначення зв'язку поліморфізму генів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947 з розвитком ВДМ. Розділ завершується резюме, переліком публікацій автора, які відображають вміст даного розділу дисертації та списком використаних джерел.

В третьому розділі дисертантом описані дослідження чинників розвитку «сухої» форми вікової дегенерації макули, а саме: визначена роль генетичного поліморфізму у розвитку «сухої» форми ВДМ, значущість клініко-лабораторних показників у розвитку «сухої» форми ВДМ та роль офтальмологічних показників в розвитку «сухої» форми ВДМ. Розділ написано чітко, наглядний матеріал представлений в повному обсязі, достатньо ілюстрований таблицями та діаграмами. Наприкінці розділу наведено резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст.

В четвертому розділі дисертантом проведено аналіз чинників розвитку «вологої» форми вікової дегенерації макули. Автором описані сучасні дослідження в цьому напрямку та визначена роль генетичного поліморфізму, клініко-лабораторних показників та офтальмологічних показників у розвитку «вологої» форми ВДМ. Розділ написано логічно та чітко, достатньо ілюстровано таблицями та діаграмами. Розділ завершується резюме, переліком публікацій автора, які відображають вміст даного розділу дисертації та списком використаних джерел.

В п'ятому розділі дисертант проаналізувала, узагальнила та провела математичне моделювання з представленням методики активного поліклінічного менеджменту хворих на вікову дегенерацію макули. В розділі описані ведучі фактори ризику розвитку ВДМ згідно даних літератури, виконано порівняння розподілу генотипів та алелей з ураженням одного або обох очей, надано математичне моделювання ймовірності розвитку ВДМ, розвитку «вологої» форми ВДМ та прогнозування «віку розвитку ВДМ». Розділ написано логічно, наглядний матеріал представлений в повному обсязі. Наприкінці розділу наведено резюме, перелік публікацій автора, які відображають його вміст та список використаних джерел.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведений їх порівняльний аналіз з даними сучасної офтальмологічної літератури, зроблені конкретизуючи 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.

Для обробки отриманих результатів використані сучасні методи біостатистики.

Публікації по матеріалам дисертації відповідають вимогам МОН України.

При ознайомлені з роботою виникло декілька запитань.

Питання:

1. В лабораторіях якого рівня можливо проведення дослідження поліморфізму генів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947 та скільки коштують такі дослідження?

2. Чи вважаєте Ви доцільним включення у клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим з дегенерацією макули та заднього полюсу проведення генетичних досліджень на поліморфізм генів ARMS2, rs10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947?

3. Які заходи на Вашу думку можуть на сучасному рівні розвитку генетики та медицини оказати значний вплив на поширеність ВДМ в Україні?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційної роботи викладені у 17 публікаціях, зокрема 5 статтях, з них 1 робота – самостійна. Основні наукові результати висвітлені у публікаціях та розкривають основний зміст дисертації. Зокрема 3 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України, 1 – в закордонному наукометричному виданні, проіндексованому у базі даних Scopus, 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить Європейського Союзу, з напряму, за яким підготовлено дисертацію аспіранта, 11 тез доповідей – в матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, включаючи 3 іноземні, 1 – нововведення.

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

Ідея проведення дослідження, мета і завдання дисертації сформульована науковим керівником – доктором медичних наук, професором

Шаргородською Іриною Василівною. Автор самостійно провела патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Автор особисто провела дослідження, самостійно провела збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, шифрування. Всі клінічні спостереження та обстеження 144 хворих на ВДМ та 38 пацієнтів без ВДМ проведено протягом 3 років виконання дисертаційного дослідження самостійно з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженими біоетичною експертизою (протокол засідання комісії з питань етики №9 від 05.12.2016 року). Разом з науковим керівником були сформовані групи досліджуваних пацієнтів.

Молекулярно-генетичні дослідження проведені у відділі молекулярно-генетичних досліджень Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України (директор – д.мед.н., професор Л. В. Натрус) згідно Договору між Національною медичною академією післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та Національним медичним університетом імені О. О. Богомольця при консультативній допомозі д.мед.н., професора С. В. Зябліцева.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних, біохімічних та генетичних досліджень, їх оформлення проведені автором самостійно.

Розробка математичної моделі прогнозування ВДМ та методики активного поліклінічного менеджменту хворих на вікову макулярну дегенерацію при амбулаторно-поліклінічній допомозі виконано спільно з науковим керівником доктором медичних наук, професором І. В. Шаргородською.

В наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, автору належить провідна роль у зборі клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Сумісно з науковим керівником, професором І. В. Шаргородською обговорені та узагальнені основні наукові положення дисертації, оформленні висновки та практичні рекомендації роботи.

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

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Фролової Світлани Сергіївни на тему: «Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti-Plagiarism» та за допомогою системи StrikePlagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст представлених матеріалів дисертації Фролової Світлани Сергіївни є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Методика прогнозування розвитку вікової дегенерації макули впроваджена в практичну роботу Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, консультативно-діагностичної поліклініки Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», Дніпропетровської обласної клінічної офтальмологічної лікарні.

Результати вивчення патогенезу вікової дегенерації макули включено в програму лекцій, семінарських та практичних занять на кафедрах офтальмології навчальних закладів III-IV рівнів акредитації: Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, імені Б. Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету, Одеського національного медичного університету та кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертація Фролової Світлани Сергіївни за темою «Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули» повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 – офтальмологія. Дисертація повністю відповідає профілеві спеціалізованої вченої ради.

13. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація Фролової Світлани Сергіївни на тему «Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Офтальмологія»), присвячена актуальній проблемі сучасної офтальмології, є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нові положення і нові науково-обґрунтовані результати у галузі офтальмології, що в сукупності розв'язують важливе науково-прикладне завдання підвищення якості діагностики вікової дегенерації макули, шляхом визначення ролі факторів ризику і генетичного поліморфізму генів-кандидатів (ARMS2, CFH та VEGFA) у її виникненні і прогресуванні у хворих в Україні та розробки методики активного медичного менеджменту цієї патології при амбулаторно-поліклінічній допомозі. Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків,

беручи до увагу отримані результати та особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Фролової Світлани Сергіївни «Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули», повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Офтальмологія»), затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, та її автор Фролова Світлана Сергіївна заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Офтальмологія»).

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри офтальмології
Харківського національного
медичного університету
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор **П. А. Бездітко**

Відгук надійшов до разової спеціалізованої ради ДФ 26.613.001
26.11.2019 р.
Голова спец. ради
д. мед. н., професор
(О.В. Погорєлов)