

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук,  
професора Гудзя Андрія Степановича  
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»)

### **1. Актуальність обраної теми дисертації.**

Вікова дегенерація макули (ВДМ) – найчастіша причина значної та незворотної втрати центрального зору у людей після 50-річного віку, при цьому частота цього захворювання з віком різко зростає. Останнє десятиріччя ознаменовано зростанням захворюваності та вихід на первинну інвалідність з цієї патологією серед осіб молодого працездатного віку. Для визначення ключових чинників, що впливають на основні ланки і механізми розвитку ВДМ, найбільш актуально провести аналіз і узагальнення відомих на сьогодні факторів ризику, використовуючи новітні технологічні підходи та сучасні діагностичні прилади і достовірні методики, що дозволить запропонувати пацієнту доклінічні профілактичні засоби та розробити оптимальні схеми лікування на початкових етапах цього захворювання. Вирішенню цих актуальних завдань і присвячена дисертаційна робота Фролової Світлани Сергіївни.

### **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 в Україні проведено визначення патогенетичної значущості поліморфізмів ARMS2, rs 10490924; CFH, rs800292; VEGFA, rs2010963 та rs699947 у виникненні та прогресуванні вікової дегенерації макули. Встановлено, що з розвитком ВДМ мали асоціацію поліморфні генотипи та алелі rs10490924 гена ARMS2, rs800292 гена CFH та rs2010963 гена VEGFA.

З «сухою» формою захворювання мали зв'язок тільки алелі rs2010963 гена VEGFA, асоціація яких також була підтверджена за допомогою регресійного аналізу з маркерами морфологічної структури макули у хворих на «суху» форму ВДМ.

З «вологою» формою ВДМ сила зв'язку збільшувалася для поліморфізмів rs10490924 гена ARMS і rs800292 гена CFH, також відмічений зв'язок поліморфізму rs2010963 гена VEGFA з «вологою» формою для алелей і для генотипів. При цьому зі зміною морфологічної структури макули вірогідний взаємозв'язок середнього ступеню мали мінорний генотип А/А та мінорна алель А поліморфізму rs699947 гена VEGFA та поліморфізму rs800292 гена CFH.

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 rs800292 гена CFH.

Вперше створена математична модель прогнозування генетичної схильності до ВДМ, ймовірного ризику розвитку «вологої» форми ВДМ та віку розвитку ВДМ. Встановлено, що в Україні три генотипи (ARMS2 rs10490924, CFH rs800292 і VEGFA rs2010963) визначають розвиток ВДМ та два генотипи (CFH rs800292 і VEGFA rs699947,  $p=0.003$ ) визначають розвиток «вологої» форми. Вперше створена математична модель прогнозування ймовірного ризику розвитку ВДМ з урахуванням гаплотипів.

**4. Теоретичне значення результатів дослідження** полягає в тому, що використовуючи математичний аналіз з урахуванням генетичних поліморфізмів та гаплотипів розроблені формули розрахунку ймовірних

ступенів ризику розвитку: ВДМ, віку її розвитку та «вологої» форми ВДМ, за допомогою яких можна визначити індивідуальний ризик розвитку цього захворювання та спланувати режим профілактики і диспансерного спостереження у жінок і чоловіків.

#### **5. Практичне значення результатів дослідження.**

Розроблена та впроваджена в практику методика активного медичного менеджменту хворих на вікову дегенерацію макули, що включає застосування під час першого огляду пацієнтів при амбулаторно-поліклінічній допомозі розроблених математичних моделей прогнозування ймовірних ризиків розвитку: ВДМ, її «вологої» форми та віку розвитку захворювання, як у самих хворих, так і у членів їх сімей.

Використання критеріїв формування групи ризику по розвитку ексудативної форми вікової дегенерації макули та впровадження їх в лікувальний процес допоможе спланувати тактику подальшого лікування цієї категорії хворих та прогнозувати ускладнення.

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

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 та сучасних методик. Наукові положення, висновки, рекомендації, які викладені у роботі, одержані на достатньому фактичному матеріалі. Протягом виконання дослідження було обстежено 364 ока (182 пацієнта), що достатньо для статистичної обробки і дозволяє вважати отримані результати достовірними. Методи статистичного аналізу, використані в роботі адекватні, проведені на сучасному рівні, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу, коректні. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних та групах порівняння. Малюнки та 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. Об'єм основного тексту складає 143 сторінки. Робота складається із анотації, вступу, глави матеріалів і методів досліджень, а також із чотирьох глав власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій.

Дисертація добре ілюстрована малюнками і таблицями. 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 дані матеріалу клінічних досліджень (характеристика та розподіл хворих за групами), описані методи загально-клінічних, загальних офтальмологічних та спеціалізованих (включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників). В кінці розділу викладено методи статистичної обробки результатів дослідження. Розділ написано чітко, описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

В другому розділі автором проведено аналіз чинників впливу на розвиток вікової дегенерації макули. Розділ написано в чіткій логічній послідовності визначення досліджуваних показників, достатньо ілюстрований табличним та наглядним матеріалом.

В третьому розділі дисертантом описані дослідження чинників розвитку «сухої» форми вікової дегенерації макули. Розділ написано чітко, наглядний матеріал представлений в повному обсязі, достатньо ілюстрований таблицями та діаграмами.

В четвертому розділі дисертантом проведено аналіз чинників розвитку «волоγοї» форми вікової дегенерації макули. Розділ написано логічно та чітко, достатньо ілюстровано таблицями та діаграмами.

В п'ятому розділі дисертант проаналізувала, узагальнила та провела математичне моделювання з представленням методики активного

поліклінічного менеджменту хворих на вікову дегенерацію макули. Розділ написано логічно, наглядний матеріал представлений в повному обсязі.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів» об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведений їх порівняльний аналіз з даними сучасної офтальмологічної літератури, зроблено конкретизуючі висновки та практичні рекомендації.

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

В роботі використано сучасні методи біостатистики.

Всі публікації за матеріалами роботи відповідають вимогам МОП України.

При ознайомленні з роботою виникло декілька запитань:

1. Чи викликають додатковий ризик розвитку вікової дегенерації макули операції на очах, і чи увійшли ці ризики в запропоновану Вами методичку активного менеджменту хворих?
2. Чи змінюються ризики розвитку вікової дегенерації макули протягом життя пацієнта?
3. Наскільки доступна запропонована Вами методика активного менеджменту хворих на вікову дегенерацію макули на поліклінічному етапі?

#### **8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Основні наукові результати висвітлені у 17 публікаціях та розкривають зміст дисертації, серед яких 5 статей, зокрема 3 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України (1 робота самостійна), 1 – в закордонному наукометричному виданні, проіндексованому у базі даних Scopus, 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить Європейського Союзу, з наряду, за яким підготовлено дисертацію аспіранта, 11 робіт в матеріалах з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, включаючи 3 іноземні, 1 – нововведення.

## **9. Особистий внесок здобувача в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист.**

Ідея проведення дослідження, мета і завдання дослідження сформульовані науковим керівником – доктором медичних наук, професором Іриною Василівною Шаргородською. Автором самостійно проведено патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначено методи дослідження.

Автором самостійно проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, шифрування. Всі клінічні спостереження та обстеження 182 пацієнтів автор проводила самостійно протягом 3 років при виконанні дисертаційного дослідження, дотримуючись протоколу біомедичного дослідження із підписанням інформованої згоди з усіма пацієнтами, що були затверджені біоетичною експертизою (протокол засідання комісії з питань етики №9 від 05.12.2016 року). Разом з науковим керівником були сформовані групи досліджуваних пацієнтів.

Згідно Договору між Національною медичною академією післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і Національним медичним університетом імені О. О. Богомольця та при консультативній допомозі д.мед.н., професора С. В. Зябліцева 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) проведені всі молекулярно-генетичні дослідження.

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 виконані спільно з науковим керівником доктором медичних наук І. В. Шаргородською.

В наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, дисертанту 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, оформлені висновки та практичні рекомендації роботи.

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

Розглянувши та проаналізувавши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Фролової Світлани Сергіївни на тему: «Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули», не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Шляхом тестування 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 Фролової Світлани Сергіївни є оригінальним: всі цитати правильно 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 сумнівними і не мають ознаки плагіату. Робота визнається самостійною та може бути допущеною до захисту.

#### **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: кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри офтальмології імені Б. Л. Радзиховського Буковинського державного медичного університету та кафедри офтальмології Одеського національного медичного університету.

## **12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецади.**

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 теми, об'єму та рівня досліджень, наукової повизни 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 здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Офтальмологія»).

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри офтальмології

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

А. С. Гудзь

Підпис професора Гудзя А. С. засвідчую,

Вчений секретар

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

МОЗ України,

к.філол.н.



С. П. Ягело

*Відгук надійшов до редакції спеціалізованої  
вченої ради ДФР 26.613.001 28.11.2019  
Голова спис. ради, г.м.д., професор О.В. Пиринко*