ВІДГУК

офіційного рецензента, доктора медичних наук,
професора **Жабоєдова Дмитра Геннадійовича,**
завідувача кафедри офтальмології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України
на дисертаційну роботу **Чугаєва Дмитра Ігоровича**
«Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу»,
яка подана до спеціалізованої вченої ради **PhD8407**
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України,
що створена відповідно до наказу Національного медичного університету
імені О.О.Богомольця №109-асп від 31.03.2025 р.,
для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Науковий керівник: член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця Риков Сергій Олександрович.

Актуальність обраної теми

Діабетична ретинопатія є однією з найактуальніших глобальних проблем офтальмології через стрімке поширення кількості хворих на цукровий діабет та високий ризик розвитку серйозних ускладнень, які можуть призвести до сліпоти. Покращення методів діагностики і лікування захворювання може призвести до підвищення якості життя та зменшення кількості інвалідизації серед працездатного населення. Мікросудинні ускладнення цукрового діабету вражають майже третину таких пацієнтів, і кожного року спостерігається різке збільшення кількості хворих. У світі залишається високий рівень недіагностованого цукрового діабету 2 типу про який пацієнти і не здогадуються.

Незважаючи на чисельні дослідження, патогенез діабетичної ретинопатії повністю ще не вивчений. Хронічна гіперглікемія призводить до зміни ретинальних судин, через активацію поліолового шляху, підвищення кінцевих продуктів глікозування та збільшення діацилгліцерину і як наслідок виникнення гіпоксії. Стимуляція VEGF посилюється через тривалу гіпоксію з подальшим виникненням патологічного ангіоґенезу та підвищенної проникності капілярів сітківки, але процеси захворювання дуже складні та включають інші прозапальні судинні фактори.

На сьогоднішній день, важливими факторами судинної регуляції є система молекул міжклітинної адгезії і, у тому числі, сімейство селектинів – L-, E- та P-селектини, під дією яких здійснюється затримка лейкоцитів на поверхні ендотелію. Молекули адгезії приймають участь у ряді реакцій: ролінг і маргінація лейкоцитів та їх міграція до зони запалення.

Визначення рівні селектинів у крові на різних стадіях діабетичної ретинопатії надає нові можливості для ранньої діагностики, профілактики та формування груп ризику з оцінкою ймовірності виникнення ускладнень, що покращить якість життя пацієнта.

Проаналізовані доступні закордонні та вітчизняні дослідження і літературні дані є суперечливими та відсутніми по ряду питань. Вирішення даних питань і стало завданням дисертаційного дослідження аспіранта Чугаєва Дмитра Ігоровича.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри офтальмології: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держ. реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 роки); «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обгрунтування» (№ держ. реєстрації 0120U105324, термін виконання 2020-2025 рр.); «Теоретичні та практичні аспекти удосконалення клінічних та експериментальних методів діагностики, лікування та профілактики захворювань та травм органу зору і їх ускладнень» (№ держ. реєстрації 0123U104207, термін виконання 2023-2026 рр.) в яких автор був співвиконавцем і виконував фрагменти дослідження.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Структура дисертаційної роботи відповідає актуальним вимогам. Текст дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів з викладенням результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків, практичних рекомендації, списку використаних джерел та додатків. Використані джерела включають 270 найменувань, більшість з яких не старше 5 років та підкреслюють актуальність обраної аспірантом тематики дослідження. Дисертаційна робота проілюстрована 24 рисунками та 23 таблицями. Назва роботи відповідає її змісту.

Розділ 1 є чітко структурованим та розкриває сучасні дані стосовно патогенетичних механізмів розвитку діабетичної ретинопатії на різних

стадіях та діабетичного макулярного набряку. Дисертантом проаналізовані останні закордонні літературні дані відносно ролі та взаємозв'язку між селектинами та діабетичною ретинопатією, їх вплив на прогресування захворювання та зв'язок із виникненням ускладнень. Дисертантом окреслені проблемні, суперечливі, не чітко висвітлені та відсутні в літературних джерелах дані і логічно обґрунтовано доцільність та актуальність проведення дисертаційного дослідження. Зауважень до розділу немає.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» присвячений дизайну та методам дослідження. Розділ написаний із дотриманням всіх норм. Дисертантом докладно описані та проілюстровані програма та дизайн дисертаційного дослідження з описом груп та їх характеристикою. Обстежено 124 пацієнта з цукровим діабетом 2 типу та 29, які цукрового діабету не мають. Аспірантом чітко окреслені критерії включення та не включення в дослідження та які клінічні настанови застосовувались при діагностиці діабетичної ретинопатії.

Аспірантом описані всі методи діагностики та місце їх проведення, використовувались сучасні методи, які дозволили досягнути мети дослідження та виконувались у відповідності до принципів належної клінічної практики. Зазначено, що дослідження було схвалено біоетичної комісією, у пацієнтів перед дослідженням отримувалась поінформована згода, дотримувались умови конфіденційності пацієнтів. Детально окреслені статистичні методи дослідження, які були правильно обрані для вирішення поставлених завдань. Зауважень до розділу немає.

Розділ 3 присвячений особливостям розвитку діабетичної ретинопатії і діабетичного макулярного набряку у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Виявлено клініко – офтальмологічні зв'язки із виникненням діабетичного макулярного набряку, представленомосновні фактори впливу: тривалість діабету, максимальна гострота зору з корекцією і центральна товщина сітківки..

Результати досліджень представлено за допомогою малюнків і таблиць, достатньо проаналізовані та описані в логічній послідовності. Зауважень до розділу немає.

Розділ 4 присвячений результатам дослідження вмісту L-, P-, E-селектинів, шляхом визначення показників у сироватці крові, в залежності від стадії діабетичної ретинопатії та наявності діабетичного макулярного набряку. Визначено рівень L-селектину у всіх групах пацієнтів, який корелює з тяжкістю порушення вуглеводного обміну, ЦТС та зниженням гостроти зору. Вміст Е-селектину був збільшеним при всіх стадіях ДР (у 1,2-1,3 рази) з максимумом при ПДР, що вказує на високий ризик виникнення ДМН.

P-селектин збільшений при діабетичній ретинопатії пов'язаної із цукровим діабетом 2 типу у порівнянні з контролем (у 1,3 рази), але зв'язок спостерігався тільки для ПДР.

Результати досліджень представлено за допомогою рисунків і таблиць, достатньо проаналізовані та описані в логічній послідовності. Зауважень до розділу немає.

Розділ 5 присвячений аналізу групової динаміки вмісту селектинів на різних стадіях діабетичної ретинопатії та їх зв'язок із розвитком діабетичного макулярного набряку із розрахунком індексу Y з метою прогнозування ризику виникнення більш важких стадій захворювання. Встановлено, що середні значення селектинів у сироватці крові підвищуються із тяжкістю діабетичної ретинопатії, для якого розраховані кількісні значення Y при різних стадіях. Зауважень до розділу немає.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи містить вищевказані положення з попередніх розділів та їх узагальнення, систематизацію отриманих результатів, обговорення основних положень дисертації, які виносяться на захист, та їх порівняння з даними літератури.

Сформульовані дисертантом **висновки та практичні рекомендації** є обґрунтованими та логічно випливають із отриманих результатів дослідження.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в опублікованих дисертантом наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 4 статті в журналах з «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», з них 2 статті – одноосібно, 1 – у виданні, віднесеного до бази даних Scopus Додатково, аспірантом опубліковано 5 тез апробаційного характеру у збірниках матеріалів наукових конференцій, у тому числі іноземні.

Основні наукові результати були достатнім чином презентовані та апробовані дисертантом на наукових конференціях та з'їздах та одержали позитивну оцінку.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обгрунтованість

Представлені автором результатів роботи мають беззаперечну наукову новизну.

Доповнені наукові дані щодо клінічного перебігу ДР при ЦД2. За віком наймолодшими були пацієнти з ПДР, тривалість діабету найдовшою (12 років) була саме в цій групі пацієнтів. Частота ДМН серед пацієнтів з ДР складала 62,1%. Достеменної різниці частоти ДМН у групах пацієнтів виявлено не було.

Розширено наукові дані щодо виникнення ДМН при ДР та ЦД2. Встановлено зниження ризику виникнення ДМН із зростанням МГЗК збільшення ризику при зростанні ЦТС. Було обрано 3 значущих фактори ризику ДМН: тривалість діабету, МГЗК і ЦТС.

Уточнено наукові дані щодо вмісту L-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР у порівнянні з контролем. Вміст L-селектину корелював з показниками вуглеводного обміну (вмістом глюкози та глікованого гемоглобіну) та показниками наявності ДМН. Наявність патогенетичного зв’язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину.

Уточнено наукові дані щодо вмісту E-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР з максимумом при ПДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору. Наявність патогенетичного зв’язку збільшення вмісту E-селектину з розвитком ДМН та можливість його використання у якості біомаркера ДМН, було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту E-селектину.

Доповнено наукові дані щодо вмісту P-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД2, який був достеменно збільшеним у порівнянні з контролем, що при стратифікації за стадіями зберігалося тільки для ПДР. Збільшення вмісту P-селектину прямо корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС. Зв’язок збільшення вмісту P-селектину з розвитком ДМН було підтверджено для ПДР: виявлено зростання ризику ДМН із зростанням вмісту P-селектину.

Вперше встановлена пряма залежність вмісту у крові селектинів і прогресування ДР за стадіями. Побудовано регресійну модель прогнозу прогресії ДР, у який тривалість діабету та вміст у крові селектинів мали позитивний вплив. Модель адекватна та свідчила про дуже сильний зв'язок обраних факторів зі стадією ДР.

Встановлено пряму залежність вмісту у крові селектинів і ризику ДМН. Побудовано регресійну модель прогнозу ДМН, у який ризик підвищувався із збільшенням ЦТС та вмісту у крові E-селектину.

Дисертаційна робота ґрунтується на достатній кількості клінічних спостережень.

Сформульовані дисертантом наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими. Дисертаційне дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Мета дисертаційної роботи полягала у оптимізації діагностики і прогнозуванні діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, шляхом визначення у сироватці крові рівнів селектинів при різних стадіях хвороби та їх вплив на розвиток діабетичного макулярного набряку.

Окреслені завдання дослідження, об’єкт, предмет та методи є логічними для досягнення поставленої мети. Сформульовані автором роботи висновки та практичні рекомендації повністю випливають з одержаних результатів дослідження відповідно до поставленої мети.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на вичерпному обсязі первинного матеріалу: опрацьовано 270 наукових джерел, в дослідження включено результати обстеження 95 пацієнтів (95 очей) основної групи із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною ретинопатією і 29 пацієнтів (29 очей), які цукрового діабету не мають, статистичний аналіз відбувався шляхом застосування сучасних методів та програмного забезпечення, що дало змогу отримати значущі результати. Достовірність отриманих наукових даних та сформованих положень в дисертаційні роботі не викликає сумніву.

Практичне значення отриманих результатів

В результаті дослідження було підтверджено значення та рекомендовано враховувати для визначення ризику ДМН у пацієнтів з ЦД2 та ДР тривалості діабету, МГЗК і ЦТС. Рекомендовано до впровадження визначення рівнів у сироватці крові Е-селектину (значення вище 37,8 нг/мл прогнозували ДМН з чутливістю 89,8% і специфічністю 80,0%), Р-селектину (значення вище 128,7 нг/мл прогнозували ДМН при ПДР з чутливістю 77,8% і специфічністю 69,2%). Визначено регресійну модель прогнозу ДМН, у якій визначають ЦТС та вміст у крові Е-селектину.

Отримані в дисертаційній роботі результати були впроваджені аспірантом в лікувальну практику ТОВ «Медичний центр «Очі клінік» (м. Київ), медичного центру ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» (м. Львів), медичному центрі ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР»

(м.Полтава), Національній дитячій спеціалізованій лікарні МОЗ України «ОХМАТДИТ» (м.Київ). Впровадження результатів дисертаційного дослідження в практику роботи закладів охорони здоров'я і в програми викладання в медичних університетах підтверджено «Актами впровадження».

Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрах: офтальмології та оптометрії післядипломної освіти ІПО Національного медичного університету охорони імені О. О. Богомольця; офтальмології Національного медичного університету охорони імені О. О. Богомольця; офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, офтальмології Дніпровського державного медичного університету.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При детальному вивченні дисертаційної роботи Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу» порушень академічної доброчесності не було виявлено, про що свідчить результат перевірки тексту дисертації на відсутність плагіату з використанням ліцензійного програмного забезпечення StrikePlagiarism.

Дискусійні запитання та зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи

Ґрунтовних зауважень стосовно змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Наявні в тексті поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, що не впливає на наукову та практичну значущість отриманих результатів дослідження та загальне науково-практичне значення дисертації.

Під час рецензування виникли наступні запитання:

1. Як наявність інших супутніх захворювань може впливати на рівень селектинів та прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з ЦД2 і яким чином цей факт Ви враховували при Ваших дослідженнях?
2. Які фактори могли б пояснити відсутність статистично значущої різниці між частотою макулярного набряку у пацієнтів з різними стадіями ДР, незважаючи на відмінності у віці та тривалості діабету?

Всі запитання носять дискусійний характер і не применшують переваг дисертації та загальне позитивне враження від неї.

Висновок

Дисертаційна робота аспіранта Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є цілісним і завершеним науковим дослідженням, яке має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Загальна оцінка дисертації – позитивна.

Дисертантом було вирішено актуальну проблему офтальмології – оптимізація діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії та діабетичного макулярного набряку при цукровому діабеті 2 типу на підставі вивчення молекул міжклітинної адгезії, а саме L-, P-, E-селектинів, при різних стадіях захворювання.

Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в достатній кількості опублікованих дисертантом наукових робіт.

Представлена на офіційний захист дисертаційна робота Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу», є самостійною та закінченою науковою працею, яка за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.).

З урахуванням успішного виконання аспірантом Чугаєвим Дмитром Ігоровичем освітньо-наукової програми, дисертації та індивідуального навчального плану наукової роботи, вона заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров’я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:
завідувач кафедри офтальмології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор **Д. Г. Жабоєдов**