

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора **Ульянової Надії Анатоліївни**
завідуючої відділом посттравматичної патології ока,
глаукоми та патології кришталика

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова»
НАМН 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 (ДР) є одним із найпоширеніших судинних ускладнень цукрового діабету (ЦД) і на сьогодні залишається провідною причиною важкої втрати зору та інвалідизації пацієнтів. Серед всіх форм ЦД, 90% складає саме ЦД 2 типу. При початковому діагнозі ЦД більше 25% пацієнтів вже мають ранню стадію ДР, а 60% хворих із тривалістю ЦД 2 типу більше 20 років мають ураження очного дна різного ступеня важкості.

Сучасні наукові дослідження зосереджені на вивченні гіпоксичного ушкодження ендотелію, проліферації новоутворених судин, дії VEGF, нейрозапальних процесів та прозапальних факторів. На сьогодні особливу увагу привертають до себе три члени сімейства селектинів: L-селектини, що характерні для лейкоцитів, E-селектини – пов'язані з ендотелієм, та P-селектини, характерні як для ендотеліоцитів (депонуються в тільцях Вейбеля-Паладі), так і тромбоцитів (накопичуються в α -гранулах). Молекули адгезії приймають участь у ряді реакцій: ролінг і маргінація лейкоцитів та їх міграція до зони запалення.

Селектини приймають активну участь у розвитку ДР, особливо на ранніх стадіях, сприяючи хронічному запаленню та мікросудинним порушенням у сітківці. Під дією гіперглікемії зростає експресія E- та P-селектини на ендотелії судин, що полегшує прикріплення лейкоцитів та

розвиток лейкостазу. Цей процес ушкоджує ендотелій, порушує гематоретинальний бар'єр і викликає локальну ішемію. Активовані лейкоцити виділяють прозапальні фактори, які поглиблюють судинні пошкодження та сприяють надмірній продукції VEGF, що веде до неоваскуляризації. Таким чином, селектини є не лише маркерами, а й активними медіаторами запалення при ДР, що робить їх перспективною мішенню для розробки нових методів таргентної терапії.

Натомість, попередні 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 обґрунтування» (№ 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. Аспірант є співвиконавцем зазначених НДР.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

Наукова новизна отриманих аспірантом результатів роботи є суттєвою та базується на достовірних результатах.

В дисертації уточнено наукові дані щодо клінічного перебігу ДР при ЦД 2 типу. За віком наймолодшими були пацієнти з проліферативною ДР, тривалість діабету найдовшою (12 років) була саме в цій групі пацієнтів. Частота діабетичного макулярного набряку (ДМН) серед пацієнтів з ДР складала 62,1%.

Розширено наукові дані щодо виникнення ДМН при ДР та ЦД 2 типу, а саме, встановлено зниження ризику виникнення ДМН із зростанням

показників гостроти зору та збільшення ризику при зростанні центральної товщини сітківки за даними оптичної когерентної томографії. Було обрано 3 значущих фактори ризику ДМН: тривалість діабету, максимальна коригована гострота зору (МКГЗ) та центральна товщина сітківки (ЦТС).

Уточнено наукові дані щодо вмісту L-селектину у крові пацієнтів з ДР та ЦД 2 типу, який був збільшеним при всіх стадіях ДР у порівнянні з контролем. Вміст L-селектину корелював з показниками вуглеводного обміну 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 ЦД 2 типу, який був збільшеним при всіх стадіях ДР з максимумом при проліферативній ДР, 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 ЦД 2 типу, який був збільшеним у порівнянні з контролем, що при стратифікації за стадіями зберігалось тільки для проліферативної ДР. 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 встановлено пряму 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.

Автором чітко визначено мету та сформовано завдання дослідження. Для виконання сформованих завдань дисертаційного дослідження аспірантом були застосовані сучасні методи діагностики. Проведення офтальмологічних досліджень, створення бази даних, статистична обробка отриманих результатів досліджень виконано здобувачем самостійно.

Дизайн досліджень і методи були сформовані дослідником. Дисертантом були використані адекватні до поставленої мети та сформованих задач методи статистичного аналізу. Всі представлені результати дослідження відповідали високому рівню достовірності. Достовірність отриманих наукових даних та сформованих положень в дисертаційній роботі не викликає сумніву.

За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 8 висновків, які в повній мірі розкривають завдання дослідження. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно випливають зі змісту роботи та є обґрунтованими. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що базуються на результатах проведеного аспірантом дослідження, є обґрунтованими та достовірними.

Практичне значення отриманих результатів.

В результаті дослідження було підтверджено значення та рекомендовано враховувати для визначення ризику ДМН у пацієнтів з ЦД 2 типу 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%) і 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. Чутливість моделі становила 93,2%, специфічність – 92,3%.

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 та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедрі офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету. Загалом було отримано 8 актів впровадження, які було рекомендовано до використання в практичній діяльності.

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 рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Використані джерела включають 270 найменувань, більшість з яких не раніше останніх 5 років та підкреслюють актуальність обраної аспірантом тематики дослідження. Дисертаційна робота проілюстрована 24 рисунками та 23 таблицями. Назва роботи відповідає її змісту.

Анотація є коротким викладом основного змісту дисертаційної роботи, де в стислій формі представлено основні результати дослідження з зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Розділ 1 складається з 4 підрозділів, які є чітко структурованими та пов'язаними між собою та розкривають сучасні дані стосовно ролі селективів у розвитку та прогресуванні ДР. Дисертантом проаналізовані останні закордонні літературні дані відносно сучасних патогенетичних механізмів захворювання. Проаналізовано джерела, що стосуються взаємозв'язку між селектинами та різними стадіями ДР. Дисертантом чітко окреслені проблемні, суперечливі, не чітко висвітлені та відсутні в літературних джерелах дані і логічно обґрунтовано доцільність та актуальність проведення дисертаційного дослідження. Зауважень по розділу немає.

Розділ 2 складається з 5 підрозділів та присвячений матеріалам 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 діагнозом діабетична ретинопатія та 29 пацієнтів

без ЦД. 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 біоетичною 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 по розділу немає.

Розділ 3 присвячений результатам дослідження пацієнтів з їх поділом та порівнянням основних показників досліджуваних груп з контрольною при різних стадіях ДР. За даними дослідження, виявлено зв'язок із ризиком ДМН, частота якого серед пацієнтів з ДР складала 62,1%. Достеменною різниці частоти ДМН у групах пацієнтів виявлено не було. Встановлено три значущих фактора впливу на діабетичний макулярний набряк. За однофакторним регресійним аналізом було виявлено зниження ризику виникнення діабетичного макулярного набряку із зростанням максимальної гостроти зору з корекцією та збільшення ризику при зростанні центральної товщини сітківки. При побудові математичної моделі було підтверджено достеменний зв'язок виникнення ДМН від клініко-офтальмологічних показників. Зауважень по розділу немає.

Розділ 4 присвячений вивченню вмісту молекул клітинної адгезії у сироватці крові пацієнтів при різних стадіях ДР та при наявності ДМН. Встановлено, що вміст L-, P-, E-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР та ЦД 2 типу був достеменно збільшеним у всіх групах у порівнянні з контролем. Вміст L-селектину при розподілі за наявністю ДМН був вищим тільки при помірній непроліферативній ДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР.

Вміст у крові E-селектину максимально збільшений при проліферативній ДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору. При розподілі пацієнтів за наявністю ДМН був вищим, ніж без такого (у 1,3 рази), що зберігалось для всіх стадій ДР.

Було встановлено, що суттєве збільшення вмісту у крові P-селектину виявлено тільки для проліферативної ДР. Збільшення вмісту P-селектину прямо корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну та ЦТС. У пацієнтів з проліферативною ДР вміст P-селектину за наявністю ДМН був вищим, ніж

без такого (у 1,2 рази). При непроліферативній ДР вміст Р-селектину за наявності або відсутності ДМН не відрізнявся. Зауважень по розділу немає.

Розділ 5 присвячений вивченню взаємозв'язку та залежності у крові селектинів на різних стадіях ДР та за наявності або відсутності ДМН. Встановлено, що за наявності ДМН вміст L-селектину був статистично вищим при легкій непроліферативній ДР, вміст Р-селектину – при проліферативній ДР, тоді як вміст Е-селектину – при всіх стадіях ДР. При побудові регресійної моделі прогнозу прогресії ДР, у який тривалість діабету та вміст у крові селектинів мали позитивний вплив. За розрахунками модель адекватна, що свідчить про дуже сильний зв'язок обраних факторів. При побудові регресійної моделі прогнозу ДМН, у який ризик підвищувався із збільшенням ЦТС та вмістом у крові Е-селектину. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,97$ (95% ВІ 0,92-0,99), що свідчило про дуже сильний зв'язок ДМН з обраними факторами; чутливість моделі становила 93,2% (95% ВІ 83,5%-98,1%), специфічність – 92,3% (95% ВІ 83,0%-97,5%). Зауважень по розділу немає.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх у порівнянні з даними світової та вітчизняної літератури.

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

В цілому робота виконана на високому методологічному рівні.

Під час вивчення роботи виникли наступні питання:

1. В чому, за Вашою думкою, полягає різниця в реалізації патогенетичних механізмів мікроциркуляторних ускладнень при цукровому діабеті і чому одним із завдань дослідження Ви обрали саме вивчення ролі селектинів (L-, Р- та Е-селектину)?
2. Чи вивчали ланку запальних і протромбогенних змін, які впливають на стан гемато-ретинального бар'єру та поглиблення проліферативної діабетичної ретинопатії закордонні фахівці, які досягнення в цьому напрямку Вам відомі?

Зауваження.

В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки.

Зазначені питання та зауваження не носять принциповий характер і не знижують наукової цінності дисертації.

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

Результати дисертаційного дослідження Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу» повністю висвітлені в опублікованих дисертантом наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 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; 5 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, з яких 3 опубліковано у іноземних виданнях, включаючи 1 іноземну, де засвідчена апробація матеріалів дисертації.

Основні наукові результати були презентовані та апробовані дисертантом на наступних наукових конференціях: 42nd Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (Barcelona, Spain, 2024); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2023» (Київ, 2023); XI науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити 2023» (Київ, 2023); 2nd International Scientific and Practical Conference «Progressive Science and Achievements» (Doha, Qatar, 2023); VIII International Science Conference «Theoretical and practical methods of science development» (Milan, Italy, 2023).

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

Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Ідея роботи, напрямок дослідження і основні етапи були визначені здобувачем разом із науковим керівником д.мед.н., професором С. О. Риковим.

Офтальмологічні обстеження та відбір пацієнтів були виконані власно дослідником. Лікарі суміжних спеціальностей були залучені для консультування пацієнтів при їх спостереженні у стаціонарі.

Дизайн досліджень і методи були сформовані дослідником у співпраці із співробітниками Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини (науковий консультант проф. Л.В. Натрус), які суттєво допомагали у проведенні досліджень, постановці експериментальних та лабораторних методик. Співпраця відбувалася на основі Договору про

співпрацю на умовах співавторства.

Описання результатів, статистична обробка даних виконувалась дослідником. Усі висновки, заключення та рекомендації були зроблені дослідником із консультативною допомогою наукового керівника.

Усі розділи дисертації були написані власно дослідником.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами роботи, здобувачці належала провідна роль у написанні статті, статистичній обробці, аналізі та узагальненні результатів, формулюванні висновків.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При детальному розгляді дисертаційної роботи Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу» порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертаційна робота Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу» повністю відповідає паспорту наукової спеціальності 14.01.18 «Офтальмологія» та профілю спеціалізованої вченої ради.

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 завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Аспіранту вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі завдання дослідження та зробити відповідні висновки.

Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй роботі аспірантом Чугаєвим Дмитром Ігоровичем запропоновано новий підхід до вирішення актуального наукового завдання сучасної 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.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Чугаєва Дмитра Ігоровича «Ефективність нових методів діагностики і прогнозування діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини 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.).

Аспірант Чугаєв Дмитро Ігорович має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач відділу посттравматичної
патології ока, глаукоми та патології кришталика
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В.П. Філатова НАМН України»
д. мед. н., професор

Н. А. Ульянова