

ВІДГУК

офіційного рецензента, доктора медичних наук,
професора **Скрипник Рімки Леонідівни**,
проректора з науково-педагогічної роботи, міжнародних зв'язків та
європейської інтеграції, професора кафедри офтальмології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України
на дисертаційну роботу **Лемсєнєвої Анастасії Анатоліївни**
«Оптимізація тактики лікування хворих на епітеліальну кератопатію
(експериментально-клінічне дослідження)»,
яка подана до спеціалізованої вченої ради **PhD10339**
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України,
що створена відповідно до наказу Національного медичного університету
імені О.О.Богомольця №307-асп від 30.06.2025 р.,
для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, професор кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця Шаргородська Ірина Василівна.

Актуальність обраної теми

Незважаючи на те, що на сьогодні запропоновано багато методів лікування та щороку з'являється дедалі більше нових інноваційних підходів, лікування епітеліальної кератопатії ще досі залишається досить складним та невирішеним завданням сучасної офтальмології, оскільки фактори ризику розвитку епітеліальної кератопатії досить різноманітні, а без лікування епітеліальна кератопатія може спричинити стромальні рубці, перфорації, вторинні інфекції, виразки або навіть повну втрату зору. Вивчення альтернативних механізмів впливу, безпечних та ефективних, що стимулюють процеси реепітелізації, мають протизапальну та протинабрякову дію, актуальне для сучасної офтальмології.

Останніми роками низькоінтенсивна світлотерапія з використанням енергії червоного та ближнього інфрачервоного світла привернула увагу вчених як новий науковий підхід терапевтичного застосування світла в офтальмології, неврології та психіатрії при різних захворюваннях. Сучасний прогрес у фотохімії, генетиці, інформатиці та нейровізуалізації дозволяє кількісно визначати та диференціювати вплив світла та інших форм електромагнітного випромінювання на біологічні тканини на різних рівнях аналізу. Тривалий час існувала широка невизначеність і плутанина щодо механізмів дії світла на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях. Однак останніми роками були отримані переконливі дані про потенційну клінічну цінність ПАЙЛЕР світла, описана обґрунтована теорія щодо механізму дії, що включала регуляцію мітохондріальної функції, внутрішньонейрональних систем сигналізації та окисно-відновних станів.

Однак на сьогодні залишається невивченим можливість застосування ПАЙЛЕР світло терапії при епітеліальній кератопатії.

Таким чином, попередні дослідження і літературні дані є суперечливими та відсутніми по ряду питань. Вирішення даних питань і стало завданнями дисертаційного дослідження аспірантки Леменєвої Анастасії Анатоліївни.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти 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: «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 Леменєва Анастасія Анатоліївна була співвиконавцем і виконувала 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, п'яти розділів з викладенням результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Використані джерела включають 278 найменування, більшість з яких закордонні роботи не старше 5 років та підкреслюють актуальність обраної аспіранткою тематики дослідження. Дисертаційна робота проілюстрована 16 рисунками та 22 таблицями. Назва роботи відповідає її змісту.

Розділ 1 є чітко структурованим та розкриває сучасні дані стосовно епідеміології, етіології, клініки, патогенезу, діагностики та лікування епітеліальної кератопатії. Проаналізована роль різних чинників, які можуть впливати на розвиток та прогресування епітеліальної кератопатії. Аналіз наукових робіт останніх років свідчить про важливість проблеми,

відсутність ефективної діагностики та оптимальної схеми лікування і виявив необхідність визначення нових ланок патогенезу цього захворювання. Зауважень до розділу немає.

Розділ 2 присвячений матеріалам та методам дослідження. Розділ написаний із дотриманням всіх норм. Дисертанткою докладно описані та проілюстровані програма та дизайн дисертаційного дослідження. Обстежено 88 пацієнтів. Аспіранткою чітко окреслені критерії включення та не включення в дослідження, визначені клінічні настанови, які застосовувались при діагностиці епітеліальної кератопатії.

Аспіранткою описані всі методи діагностики та місце їх проведення, що дозволило досягнути мети дослідження та виконати всі етапи експериментальної та клінічної частин дослідження у відповідності до принципів доказової медицини. Дослідження було схвалено біоетичною комісією університету. Всі процедури були проведені згідно з нормами Комітету з біоетики. Детально окреслені клінічні та статистичні методи дослідження, що були правильно обрані для вирішення поставлених завдань. Зауважень до розділу немає.

Розділ 3 присвячений результатам експериментальної частини роботи щодо вивчення впливу ПАЙЛЕР-світло терапії на передню поверхню ока при експериментальній моделі епітеліальної кератопатії у щурів. Проаналізовано вплив та розроблено оптимальний режим застосування монохроматичного низькоінтенсивного поляризованого червоного (705 нм) світла в експерименті.

Результати досліджень гарно ілюстровані, в повному обсязі проаналізовані та описані в логічній послідовності. Зауважень до розділу немає.

Розділ 4 дисертації присвячено вивченню впливу лікарських засобів на поверхню ока та осмолярність сльози у хворих на глаукому при різних стратегіях лікування. На основі аналізу отриманих результатів визначені цитологічні зміни поверхневих шарів кон'юнктиви на очах пацієнтів без глаукоми і без клінічних ознак ХСО та на очах хворих на глаукому. Визначено вплив топічних антиглаукомних препаратів на рівень осмолярності сльози та клінічну симптоматику хворих на глаукому при різних протоколах лікування. Результати досліджень представлено за допомогою таблиць та рисунків, які достатньо проаналізовані та описані в логічній послідовності. Зауважень до розділу немає.

Розділ 5 присвячений результатам неведено результати дослідження ефективності застосування ПАЙЛЕР-світло терапії при комплексному лікуванні хворих на епітеліальну кератопатію. Результати досліджень представлено за допомогою таблиць та рисунків, які достатньо проаналізовані та описані в логічній послідовності. Зауважень до розділу немає.

Розділ аналізу та узагальнення результатів роботи підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх у порівнянні з науковими даними літератури. Доведено практичну цінність та наукову новизну

отриманих результатів, визначено шляхи їх подальшого використання та перспективи подальших досліджень щодо оптимізації лікування хворих на епітеліальну кератопатію.

Сформульовані дисертанткою **висновки та практичні рекомендації** є обґрунтованими.

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

Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в опублікованих дисертанткою наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 9 статей, серед яких 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», 2 – у виданні, проіндексованому у науковій базі Scopus, 1 – у періодичному науковому фаховому виданні іншої держави. Крім того опубліковано 15 тез доповідей – в матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів, симпозіумів, включаючи 4 іноземні, та додатково: 1 нововведення, 2 розділи в навчально-методичних посібниках, 3 нормативно-правові документи МОЗ України, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Основні наукові результати були достатньою мірою презентовані та апробовані дисертанткою на вітчизняних та закордонних фахових наукових конференціях.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Наукова новизна отриманих аспіранткою результатів роботи є суттєвою.

Доповнено наукові знання про позитивний протизапальний та протективний вплив на збереження ліпідного шару сльозової плівки та покращення реепітелізації рогівки при терапії монохроматичним низькоінтенсивним поляризованим червоним світлом (705 нм) як в експериментальній моделі епітеліальної кератопатії у щурів, так і в контролі ($p < 0,05$), при експозиції світла 40 мВт/см^2 протягом 10 хвилин, з робочої відстані 30 см, $2,4 \text{ Дж/см}^2$ за хвилину, щоденно, курсом 10 сеансів.

Розширено наукові знання щодо впливу топічних антиглаукомних препаратів на передню поверхню ока хворих на глаукому. Встановлено, що рівень осмолярності сльози перевищував норму ($> 308 \text{ mosm/L}$), в 68% випадків супроводжувався наявністю клінічних ознак хвороби сухого ока та корелював з рівнем BOT, індекс OSDI в середньому дорівнював $69,6 \pm 5,7$. Перехід та застосування протягом 3 місяців безконсервантної форми антиглаукомного препарату у хворих на глаукому приводило до зниження клінічної симптоматики «сухого ока», індексу OSDI на 22,2-36,8% та рівня осмолярності сльози в середньому на $32,2-21,1 \pm 1,3 \text{ mosm/L}$. Ініціальна

монотерапія безконсервантною формою антиглаукомного препарату стабілізувала ВОР, коливання індексу OSDI в межах $10,7-11,3 \pm 1,1$ балів і знижувала осмолярність сльози в середньому на $17,6 \pm 1,2$ mosm/L.

Розширено наукові знання про цитологічні зміни поверхневих шарів кон'юнктиви на очах пацієнтів без глаукоми і без клінічних ознак ХСО, але з високим рівнем осмолярності сльози (319 mosm/L). Встановлено трансформацію кон'юнктивального епітелію на зразок плоскоклітинної метаплазії, що є проявом запального процесу поверхні очного яблука. На очах хворих на ПВКГ з таким же високим рівнем осмолярності сльози (319 mosm/L), але без позитивних суб'єктивних симптомів ХСО, встановлено цитологічні зміни епітеліальних клітин поверхневих шарів кон'юнктиви (виражена дрібнозерниста оксифільна субстанція, дистрофічно змінена, пухка зменшена цитоплазма, розпушені ядра, нерівномірна та дрібнозерниста структура хроматину), які патогномонічні для глибокого дистрофічного процесу.

Знайшли подальшого розвитку наукові знання про клінічне значення визначення осмолярності сльози. На очах хворих на епітеліальну кератопатію встановлено: незалежність високого рівня осмолярності сльози від статі; вірогідну кореляцію між рівнем осмолярності сльози та рівнем ВОР; у 75,0% пацієнтів вікової групи 50-60 років рівень осмолярності сльози був вищим > 315 mosm/L; в 32,5% випадків при стажі епітеліальної кератопатії в 2 роки і більше її рівень перевищував 326 mosm/L і в 62,5% випадків у таких пацієнтів корелював з набряком рогівки.

Вперше встановлено, що застосування ПАЙЛЕР-світло терапії з використанням червоного фільтра (705 нм) в комплексному лікуванні хворих на епітеліальну кератопатію підвищує гостроту зору на 25%; покращує показник MD на 17,46-29,18% та PSD на 12,32-18,9%; зменшує: товщину рогівки на 5-7,3%, рівень гіперемії бульбарної кон'юнктиви на 31,25-43,75%, висоту меніску сльозової плівки на 12,6-23,9%, показник OSDI на 30,3-46,83%, фарбування рогівки та кон'юнктиви за Оксфордською системою на 25,2-33,8% та симптоматику візуальної аналогової шкали на 31,46-53,9%.

Вперше встановлена можливість застосування курсів ПАЙЛЕР-світло терапії з використанням червоного фільтра (705 нм) при експозиції світла 40 мВт/см^2 протягом 10 хвилин, з робочої відстані 30 см, $2,4 \text{ Дж/см}^2$ за хвилину, щоденно, курсом 10 сеансів в комплексній терапії лікування хворих на епітеліальну кератопатію як протизапального та протективного методу.

Дисертаційна робота ґрунтується на достатній кількості клінічних спостережень.

Сформульовані дисертанткою 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

Дисертаційна робота Леменевої Анастасії Анатоліївни відповідає сучасним вимогам до проведення клінічних досліджень і виконана на високому науково-методичному рівні, відповідно існуючим вимогам щодо проведення клінічних досліджень із застосуванням принципів доказової медицини.

Результати роботи базуються на обстеженні достатньої кількості пацієнтів. Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням сучасних методів, які відповідають завданням дослідження і вибір яких обґрунтований автором в біостатистичній моделі дисертації, схваленій біотичною комісією. Тому результати дисертаційної роботи мають високу статистичну та клінічну значущість. У дисертації запропоноване розв'язання актуального завдання офтальмології – оптимізація тактики лікування хворих на епітеліальну кератопатію шляхом визначення можливості застосування ПАЙЛЕР-світло терапії в комплексному лікуванні цієї категорії пацієнтів.

Для досягнення цієї мети були сформульовані адекватні і чіткі завдання, які були успішно виконані дисертанткою. Методологічно вірно для обраної теми були визначені предмет і об'єкт дослідження, а також його завдання. Володіння дисертанткою методологією наукової діяльності знайшло відображення у підході до розробки дизайну дослідження про що свідчать матеріали розділу 2. Завдяки чітко спланованому і обґрунтованому обстеженню пацієнтів (клінічної частини) та тварин (експериментальної частини), вірно проведеному аналізу, порівнянню і ґрунтовній статистичній перевірці достовірності наукових даних та сформованих в дисертації положень не викликає сумнівів. За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 7 висновків, які в повній мірі розкривають завдання дослідження.

Дисертантка демонструє достатній рівень оволодіння методологією проведення науково-дослідної роботи.

Практичне значення отриманих результатів.

Виявлено покращення клініко-функціональних показників при лікуванні хворих на епітеліальну кератопатію шляхом застосування ПАЙЛЕР-світло терапії з використанням червоного фільтра (705 нм). Встановлено покращення діагностичних проб: показника тесту Норна на 32,4–54,1%, показника тесту Ліпкоф на 5,6-22,2%, тесту Ширмера I на 14,5-21,7% та індексу захисту поверхні ока на 28,9-44,7%. Спосіб включений в медико-біологічне та науково-практичне нововведення №248/5/18 і запроваджений в клінічну практику.

Призначення курсів ПАЙЛЕР-світло терапії з використанням червоного фільтра (705 нм) в лікуванні хворих на епітеліальну кератопатію сприяє підвищенню ефективності їх лікування, дозволить зменшити фармакологічне навантаження на око, потенціювати ефект інших засобів та розширити обсяг

допомоги при лікуванні хворих на дегенеративно-дистрофічні захворювання рогівки.

Практичні результати роботи та спосіб лікування хворих на епітеліальну кератопатію були включені в науково-практичне і медико-біологічне нововведення №248/5/18 (Випуск 5,2019), Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Катаракта» (Наказ МОЗ України №49 від 28.01.2016), Адаптовану клінічну настанову, засновану на доказах «Катаракта» (Наказ МОЗ України №49 від 28.01.2016) та впроваджені в практичну роботу клінічних баз кафедри офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; Медичному центру «Ochi Clinic» (Київ), офтальмологічному відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАДИТ» МОЗ України (Київ), Медичному центрі ТОВ ОКТАР «Центр оптичної реабілітації ОКТАР» (Полтава), ПП «Світ здоров'я» (Мукачево).

Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес та введені в програми лекцій, семінарських та практичних занять на кафедрах: офтальмології і офтальмології та оптометрії післядипломної освіти Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України; офтальмології: Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Одеського національного медичного університету; кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету. Всього за темою роботи отримано 14 актів впровадження.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При детальному розгляді дисертаційної роботи встановлено, що порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

Дискусійні запитання та зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи

Робота містить поодинокі орфографічні та стилістичні помилки. Варто відмітити, що всі зауваження носять більш дискусійний, ніж принциповий характер та загалом не впливають на наукову цінність проведеної роботи.

Для наукової дискусії виносяться наступні запитання:

1. В чому, за Вашою думкою, полягає патомеханізм біологічного ефекту впливу поліхроматичного поляризованого світла на внутрішньоочний тиск та результати діагностичних проб Норна, Ширмера, Ліпкоф, які описані в результатах Вашого дослідження?

2. Чи можна рекомендувати застосування курсів ПАЙЛЕР-світло терапії з використанням червоного фільтра (705 нм) рутинний метод лікування хворим із захворюваннями рогівки? Чи є ускладнення та обмеження застосування методики?

В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки.

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

Висновок

Узагальнюючи вказане варто відзначити, що дисертаційна робота аспірантки Леменевої Анастасії Анатоліївни «Оптимізація тактики лікування хворих на епітеліальну кератопатію (експериментально-клінічне дослідження)», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною і самостійною кваліфікаційною науковою працею, має значну наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

У своїй роботі аспіранткою Леменевою Анастасією Анатоліївною запропоновано новий підхід до вирішення актуального науково-прикладного завдання сучасної офтальмології – оптимізація тактики лікування хворих на епітеліальну кератопатію шляхом застосування ПАЙЛЕР-світло терапії в комплексному лікуванні цієї категорії пацієнтів.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації. Аспірантці вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі завдання дослідження та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

Дисертаційна робота Леменевої Анастасії Анатоліївни «Оптимізація тактики лікування хворих на епітеліальну кератопатію (експериментально-клінічне дослідження)» 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.), а її автор, аспірантка Леменева Анастасія Анатоліївна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

**Проректор з науково-педагогічної
роботи, міжнародних зв'язків та
європейської інтеграції,
професор кафедри офтальмології**

**Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор**

Р. Л. Скрипник