

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
доцента **Цибульської Таміли Євгенівни**
на дисертаційну роботу **Коробова Костянтина Володимировича**
«Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку
діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу»,
поданої в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.115
при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Офтальмологія»)

Науковий керівник: чл.-кор. НАМН України, професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри офтальмології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Риков Сергій Олександрович.

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає цукровий діабет (ЦД) як неінфекційну епідемію XX-XXI століть, із кількістю хворих у 2018 році – понад 422 млн. людей. Згідно даних Міжнародної федерації діабету, прогнозована захворюваність на ЦД в 2045 році складатиме 629 млн. людей. Відсоткова частка ЦД 2-го типу (ЦД2) стала й досягає 90%.

Одним з ранніх та найбільш розповсюджених мікросудинних ускладнень ЦД2 є мікроангіопатія сітківки, що на фоні прогресуючого пошкодження нервово-судинної системи ока є ключовим фактором в розвитку діабетичної ретинопатії (ДР), яка проявляється вже через 4-5 років після початку ЦД2. Характер та швидкість розвитку судинних змін сітківки залежить від утворення досконалих кінцевих продуктів глікування (Advanced Glycated End Products – AGE), що відбувається завдяки неферментативному глікуванню вільних аміногруп і моносахаридів або альдоз в реакції Майяра в умовах ЦД2 шляхом стадійного перетворення проміжних продуктів.

Таким чином, активне утворення AGE при ЦД2 погіршує

мікроциркуляцію та функцію ендотелію в структурах ока. Стан хронічної гіперглікемії та оксидативного стресу створює умови для взаємодії AGE зі специфічними рецепторами – RAGE, що запускає комплексний патологічний механізм пошкодження сітківки та розвитку НПДР.

У зв'язку з цим, вивчення ролі кінцевих продуктів глікування дозволить встановити їх патогенетичну значимість, що обґрунтує можливість ранньої діагностики та прогнозування розвитку НПДР є актуальним завданням сучасної офтальмології, рішення якого дозволить оптимізувати тактику медичної допомоги пацієнтам з діабетичною непроліферативною ретинопатією при цукровому діабеті 2 типу.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України як фрагмент науково-дослідних робіт: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821), термін виконання 2016-2020 роки та «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держреєстрації 0120U105324), термін виконання 2020-2025 роки. Автор був співвиконавцем і виконував фрагменти дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем розширено наукові дані щодо особливостей прогресування ДР. Найбільша прогресія ДР протягом 1 року (88,0%) була на очах без початкових змін, які були парними до очей з судинними змінами очного дна. Цей показник майже у двічі перевищував показник на парних очах без ДР (41,7%; $p < 0,001$).

Прогресування початкової НПДР було у чотири рази частіше, ніж на очах, які початкових змін не мали (60,0% проти 15,2%, відповідно; $p < 0,001$) та мали найбільший бал за шкалою EDTRS (43 і 47). Крім того, вони мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік спостереження ($p < 0,001$).

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем доповнені наукові дані щодо вмісту AGE-CML при ДР та ЦД2. Він був суттєво збільшеним у порівнянні з групою контролю, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки (вміст AGE-CML був у 1,3 рази більшим, ніж у пацієнтів без таких змін; $p = 0,015$). Вміст sRAGE при ДР та ЦД2 був багаторазово зменшеним, що також впливало на наявність діабетичних змін сітківки – він був у 2,2 рази нижчим ($p < 0,001$).

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем встановлено, що вміст AGE-CML був суттєво більшим (у 1,5 рази; $p < 0,001$) за наявності прогресії ДР протягом 1 року спостереження, ніж без неї; вміст sRAGE за наявності прогресії був у 1,6 рази ($p < 0,001$) нижчим.

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем розширені наукові дані щодо вмісту ЕМАР-II при ДР та ЦД2, який був багаторазово збільшеним у порівнянні з групою контролю, що залежало від наявності діабетичних судинних змін сітківки: у пацієнтів без змін сітківки – у 3,7 рази, а у пацієнтів з початковими судинними змінами – у 5,2 рази ($p < 0,001$).

Встановлено, що вміст ЕМАР-II був пов'язаний з прогресією діабетичних змін сітківки через 1 рік – за їх наявністю він був у 1,5 рази більшим, ніж без таких ($p < 0,001$). Стратифікація за стадією ДР через 1 рік показала залежність від вмісту ЕМАР-II: при наявності поодиноких судинних змін та початкової НПДР він був збільшений у 3-4 рази, тоді як при помірній НПДР – у 5,9 рази ($p < 0,001$ для всіх порівнянь).

Теоретичне значення результатів дослідження.

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем доповнені наукові дані про розповсюдженість НПДР у хворих на ЦД2: у пацієнтів з

тривалістю діабету $4,2 \pm 2,23$ роки ДР не було на обох очах (72,5% пацієнтів), у решти (27,5%), які мали тривалість ЦД2 $7,16 \pm 1,11$ років, на одному з очей були початкові судинні зміни. В останніх випадках порушення вуглеводного обміну були більш вираженими.

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем на підставі проведеного регресійного аналізу доведений прямий вплив на ймовірність прогресії ДР вмісту в крові AGE-CML і ЕМАР-II, а також тривалості ЦД2 і зворотний – вмісту в крові sRAGE. Розрахована регресійна модель прогнозу прогресії ДР при ЦД2 протягом 1 року спостереження із загальною точністю 92,3%.

Практичне значення результатів дослідження.

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем особисто розроблено і запроваджено в клінічну практику регресійна модель прогресії ДР із загальною точністю 92,3%, що включає тривалість ЦД2 і вміст у крові AGE-CML. Встановлено, що в практичній діяльності лікарям-офтальмологам необхідно враховувати, що первинні ознаки ДР у вигляді поодиноких судинних змін можуть з'являтися через $7,16 \pm 1,11$ років від початку ЦД2. За їх наявності у 92,0% пацієнтів слід очікувати прогресію НПДР протягом 1 року спостереження. Найбільший рівень прогресії ДР (88,0%) слід очікувати на очах, які не маючи початкових змін, є парними до очей з судинними змінами. Зміни сітківки на цих очах прогресували до НПДР у чотири рази частіше, ніж очі, які початкових змін не мали (60,0% проти 15,2%; $p < 0,001$) та мали найбільший бал шкали EDTRS (43 і 47). Крім того, такі очі, як правило, мали суттєво нижчу гостроту зору, як до, так і через 1 рік спостереження.

Для впровадження в практику рекомендовані нові критерії прогресії ДР, які засновані на визначенні вмісту у крові вивчених маркерів: прогресія ДР протягом 1 року можлива при вмісті у крові AGE-CML і ЕМАР-

II більше 616,92 нг/мл і 3,74 нг/мл, відповідно, та sRAGE – менш, ніж 0,53 нг/мл (точність 70,3-80,2%) при тривалості ЦД2 понад 4,1 року.

Наукові та практичні положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрах офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України.

Отримані практичні результати дослідження були впроваджені в діяльність КЗ «Дніпровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», Харківській клінічній лікарні № 14 ім. проф. Л. Л. Гіршмана, медичному центрі «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів), офтальмологічній клініці ТОВ «Світ Зору» (м. Київ).

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

Дисертаційна робота Коробова Костянтина Володимировича виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини та відповідає існуючим вимогам щодо проведення клінічних досліджень. Наукові положення, висновки, рекомендації, які викладені у роботі одержані на достатньому фактичному матеріалі. Методи статистичного аналізу, використані в роботі, адекватні, проведені на сучасному рівні за допомогою стандартних програм статистичного аналізу.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицину; принципів біоетики та законодавчих норм. Вірогідність отриманих результатів отримана на практиці в основних та групах порівняння. Рисунки і таблиці, які наведені в роботі переконливі. Висновки і практичні рекомендації конкретні науково обґрунтовані, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження і дозволяють вважати їх повністю обґрунтованими.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення.

Дисертаційна робота Коробова Костянтина Володимировича «Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу» викладена на 122 сторінках друкарського тексту. Стиль викладення в ній матеріалів досліджень, наукових положень і висновків забезпечують легкість і доступність їх сприйняття. Дисертаційна робота написана грамотно, відповідно до існуючих стилістичних стандартів. Робота містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ, трьох розділів самостійних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 25 таблицями і 14 рисунками. Список літератури містить 223 джерела, що свідчить про актуальність обраної теми для вітчизняної та світової офтальмології.

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

Розділ 1 «Огляд літератури» присвячено висвітленню сучасного стану проблеми визначення діагностичної значимості кінцевих продуктів глікування у розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Зауважень до розділу немає.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» наведено дизайн клінічних досліджень. Клінічні обстеження, які проводилися дисертантом відповідають вимогам існуючих положень про захист прав людини та правил біомедицини. В розділі представлені дані загальної характеристики хворих; перелічені методи офтальмологічного обстеження пацієнтів. Обґрунтовано та послідовно описано методи досліджень, статистичної

обробки, що дозволяє зробити висновок про обізнаність та високий професійний рівень здобувача. Зауважень до розділу немає.

Розділ 3 дисертації присвячений аналізу клініко-лабораторних та офтальмологічних показників. Розділ має чітке викладення матеріалу, ілюстрований рисунками та таблицями, наприкінці містить резюме та перелік публікацій автора, які відображають його вміст. Зауважень до розділу немає.

Розділ 4 дисертації присвячений дослідженню маркерів глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Рисунки та таблиці повністю відображають обсяг та значимість проведених досліджень. Наприкінці розділу резюме та перелік публікацій автора, в яких висвітлено основні результати. Зауважень до розділу немає.

Розділ 5 дисертації присвячений обробці результатів однофакторного логістичного аналізу та розробці моделі прогнозу ймовірності розвитку та прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Рисунки та таблиці повністю відображають обсяг та значимість проведених досліджень. Наприкінці розділу резюме та перелік публікацій автора, в яких висвітлено основні результати. Зауважень до розділу немає.

У розділі 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» проаналізовані отримані результати, проведено порівняння їх з відомими даними сучасної світової та вітчизняної літератури з теми дисертації, зроблені конкретні висновки та практичні рекомендації.

Робота написана у науковому стилі, грамотною літературною мовою. Всі розділи дисертації написані чітко із дотриманням структури роботи відповідно до дизайну дослідження.

Висновки, які наведені в дисертації, повністю відповідають меті поставленим на початку дослідження завданням, є вичерпними і послідовними.

Всі публікації за матеріалами роботи відповідають вимогам МОН України. В цілому робота виконана на високому методологічному рівні. Принципових зауважень немає.

Під час вивчення роботи виникли наступні питання:

1. У Вашому дослідженні є дуже цікавий розділ присвячений дослідженню парних очей пацієнтів з початковою діабетичною ретинопатією на другому оці. Розкажіть будь ласка, що Ви встановили?
2. Досліджені Вами у науковій роботі AGE, AGE-CML, ЕМАР-II та інші, на Вашу думку, відіграють роль тільки в розвитку діабетичної ретинопатії або і інших ускладнень цукрового діабету?

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 матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертації Коробова Костянтина Володимировича викладені в 10 наукових працях. З них 5 робіт – статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», в тому числі 1 стаття – у науковому періодичному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 1 стаття – в закордонному періодичному виданні; 4 роботи – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, в тому числі іноземних, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи були оприлюднені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер'20» (м. Київ, жовтень 2020 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини сьогодення: роль лікаря в житті

суспільства. Сучасні проблеми офтальмології» (м. Київ, лютий 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2021» (м. Одеса, травень 2021 р.).

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

Дисертація є науковою роботою, що виконана здобувачем особисто.

Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить здобувачеві. Мета і завдання дослідження обговорені і остаточно сформульовані разом із науковим керівником чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професором С. О. Риковим.

Дисертант самостійно провів інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Клінічні спостереження за хворими автор провів самостійно на базі комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва та ТОВ «Офтальмологічна клініка «Світ Зору», м. Київ.

Імуноферментні дослідження були виконані в Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини (директор – д.мед.н., професор Натрус Л.В.) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Статистична обробка результатів клінічних та лабораторних досліджень виконана здобувачем самостійно. Математична модель прогнозування НПДР була розроблена дисертантом при консультативній допомозі доцента кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України к.фіз.-мат.н. В. Г. Гур'янова.

Остаточне обговорення та узагальнення результатів дослідження, формулювання положень наукової новизни, практичної значущості та висновків проведено разом з науковим керівником чл.-кор. НАМН України,

д.мед.н., професором С. О. Риковим.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

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

Проаналізувавши матеріали дисертації здобувача ступеня доктора філософії Коробова Костянтина Володимировича на тему: «Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу», не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Встановлено, що при комп'ютерному тестуванні 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. Робота визначається самостійною та може бути допущеною до захисту.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дисертаційного дослідження можуть застосовуватися у науковій і навчальній роботі профільних і суміжних кафедр медичних вищих навчальних закладів України. Впровадження отримані на кафедрах офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедрі офтальмології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України.

Отримані практичні результати впроваджені в діяльність КЗ «Дніпровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня», Харківській

клінічній лікарні № 14 ім. проф. Л. Л. Гіршмана, медичному центрі «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів), офтальмологічній клініці ТОВ «Світ Зору» (м. Київ).

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем отримано 7 актів впровадження.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спеціалізації.

Дисертація Коробова Костянтина Володимировича на тему «Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу» повністю відповідає паспорту спеціальності 14.01.18 – офтальмологія. Дисертація повністю відповідає профілеві спеціалізованої вченої ради.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Коробова Костянтина Володимировича на тему «Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу» представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Офтальмологія») присвячена актуальній проблемі сучасної офтальмології, є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нові положення і нові науково-обґрунтовані результати в галузі офтальмології, що в сукупності розв'язують важливе науково-практичне завдання встановлення діагностичної значимості кінцевих продуктів глікування у розвитку і прогресуванні початкових стадій непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Виходячи з актуальності теми, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги отримані результати та особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Коробова Костянтина Володимировича на тему

«Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу», повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор, Коробов Костянтин Володимирович, повністю заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Офтальмологія»).

Офіційний опонент:

професор кафедри офтальмології

Запорізького державного

медичного університету МОЗ України

доктор медичних наук,

доцент



ручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
підділ кадрів Запорізького
державного медичного університету

Т. Є. Цибульська

20 р. Підпис
О.В. Таврусь