

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
доцента **Цибульської Таміли Євгенівни**
на дисертаційну роботу **Саніна Володимира Володимировича**
«Оптимізація діагностики та лікування глаукоматозної оптичної
нейропатії шляхом корекції оксидативного стресу та мітохондріальної
дисфункції (експериментально-клінічне дослідження)»,
поданої в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.117
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.

Глаукома є однією з основних причин необоротної сліпоти в усьому світі. Протягом багатьох років було представлено цілу низку теорій для пояснення патогенезу глаукоми. Незважаючи на отримані успіхи в цьому напрямку, дослідження тривають, а механізми, що лежать в основі глаукоматозної нейропатії зорового нерва, залишаються нез'ясованими. Кількість пацієнтів з ГНТ з кожним роком стрімко зростає, і Україна не є виключенням.

Окислювальний стрес зазвичай спостерігається при всіх нейродегенеративних захворюваннях. Хоча знання про механізми, які лежать в основі цього стану, до кінця не вивчені, вважається, що мозок особливо чутливий до окислювального стресу через високе споживання кисню та його вразливий антиоксидантний захист. Окислювальний стрес може прямо чи опосередковано спричиняти схильність нейронів до смерті внаслідок мітохондріальної дисфункції, зміненого протеостазу, фізіологічного

метаболізму нейромедіаторів, запалення або дерегуляції шляхів антиоксидантів. Підвищення рівня активних форм кисню (АФК) і активних форм азоту (АФА) та порушення механізмів антиоксидантного захисту часто спостерігаються у більшості нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, Паркінсона, Хантінгтона, бічний аміотрофічний склероз (БАС) та глаукома.

У зв'язку з цим, оптимізація діагностики розвитку глаукомного ураження (глаукомної оптичної нейропатії) шляхом застосування цифрових методів дослідження та біохімічних маркерів, а також підвищення ефективності лікування глаукоми низького тиску шляхом корекції оксидативного стресу з урахуванням результатів, одержаних в експерименті на тваринах (щурі) з модельованою глаукомою є актуальним завданням сучасної офтальмології, рішення якого дозволить оптимізувати тактику медичної допомоги пацієнтам з глаукомою низького тиску.

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 Саніним Володимиром Володимировичем доповнено

наукову інформацію в умовах експерименту про можливі механізми антиоксидантного впливу N-ацетилкарнозину, що призводять до зменшення розвитку окисного стресу, продукції АФК та ПОЛ. Визначено позитивну протекторну дію на цілісність мембран мітохондрій: зменшення кількості структурно змінених мітохондрій на 34,6% ($p < 0,05$), зменшення діаметру мітохондрій на 25,5% ($p < 0,05$), кількості незворотно змінених органел, що супроводжувалось поліпшення енергетичного метаболізму, зменшення генерації вільних радикалів: зменшення швидкості продукції супероксидного радикалу на 33,3 і 62,5% ($p < 0,05$), гідроксильного радикалу на 52,8 і 39,1%, відповідно ($p < 0,05$), зниження вмісту малонового діальдегіду на 15,4 і 22% ($p < 0,05$), що є свідченням мембраностабілізуючої та антирадикальної дії N-ацетилкарнозину.

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем розширена інформація щодо маркерів окислювального та антиоксидативного стресу в сироватці крові пацієнтів з глаукомою низького тиску. Встановлено суттєве збільшення рівня кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду в 2,75 рази, при ГНТ I стадії та в 2,93 рази при ГНТ II стадії захворювання, що корелював зі стадією глаукомного процесу ($r = 0,811$; $p < 0,05$). Також визначено падіння активності ферментів системи антиоксидантного захисту, а саме: зменшення рівня супероксиддисмутази при ГНТ I стадії в 2,08 разів та при ГНТ II стадії в 2,22 рази ($r = (-)0,621$; $p < 0,02$); зменшення рівня каталази в 1,63 рази та в 1,65 рази при ГНТ I стадії та II стадії захворювання, відповідно ($r = (-)0,222$; $p < 0,05$).

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем розширена інформація щодо маркерів окислювального та антиоксидативного стресу в сироватці крові пацієнтів з глаукомою низького тиску. Встановлено суттєве збільшення рівня кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду в 2,75 рази, при ГНТ I стадії та в 2,93 рази при ГНТ II стадії захворювання, що корелював зі стадією глаукомного процесу ($r = 0,811$; $p < 0,05$). Також

визначено падіння активності ферментів системи антиоксидантного захисту, а саме: зменшення рівня супероксиддисмутази при ГНТ I стадії в 2,08 разів та при ГНТ II стадії в 2,22 рази ($r=(-)0,621$; $p<0,02$); зменшення рівня каталази в 1,63 рази та в 1,65 рази при ГНТ I стадії та II стадії захворювання, відповідно ($r=(-)0,222$; $p<0,05$).

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем доповнено наукову інформацію про маркери захисту організму, що забезпечують імунітет та безперебійну роботу життєво важливих біохімічних та фізіологічних процесів у пацієнтів з глаукомою низького тиску.

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем отримано нову наукову інформацію за допомогою метода ангіо-ОКТ про походження геморагій в зоні голівки зорового нерва. Встановлено зв'язки між геморагіями та індексом кровотоку перипапільарних судин диска зорового нерва в поверхневій капілярній сітці нижньо-темпорального сегменту ($r=(-)0,3851$; $p<0,05$) в ділянці геморагій; а також вогнещевою втратою шару нервових волокон сітківки в ділянці геморагій, ($r=(-)0,2629$; $p<0,05$) та виїмкою нейроретинального паска в нижньому сегменті ($r=(-)0,1950$; $p<0,05$).

Теоретичне значення результатів дослідження.

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем розширено наукову інформацію про тканинні, клітинні особливості та відмінності ультраструктури нейронів сітківки при моделюванні глаукоми шляхом гіперкатехолемії. Виявлено деструктивні зміни нейронів сітківки, вакуолізацію, «брункування» мітохондрій, утворення мітохондрій з везикулярними кристами, суттєве ($p<0,05$) зростання середнього діаметру мітохондрій - на 78,4%, товщини (гіпергідратація) гістогематичного бар'єру - у 2,7 рази, ендотеліальної устілки капілярів - у 3 рази та перикапілярного простору - у 2,6 рази, активацію в ендотеліальних клітинах піноцитозу.

Отримані гістологічні зміни є маркером запуску процесів нейродегенерації у зоровому аналізаторі та ремоделювання в голівці

зорового нерва та при клінічній екстраполяції притаманні термінальній стадії глаукоми.

Практичне значення результатів дослідження.

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем особисто розроблено і запроваджено в клінічну практику критерії ранньої діагностики глаукоми низького тиску з урахуванням біохімічних показників в сироватці крові пацієнтів, що характеризують ступінь окислювального та антиоксидативного стресу. Найбільші ризики для прогресування змін поля зору мав рівень малонового діальдегіду - $>(+)$ 4.7 (при чутливості 81,0% та специфічності 83%) та супероксиддисмутази - $<(+)$ 19.8, та вітаміну С - $<(+)$ 4.7, (при чутливості 93,0% і специфічності 75,0%).

Встановлена залежність від рівня малонового діальдегіду в крові швидкості прогресування поліп зору ($r=0.4782$; $p<0.0001$) та появи геморагій в зоні ДЗН ($r=0.3347$; $p<0.0005$).

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем виявлено поліпшення функціональних показників при застосуванні курсів комплексного нейропротекторного лікування (з включенням цитиколіну, антиоксидантів, антигіпоксантив, ангіопротекторів та амінокислот) із застосування N-Ацетилкарнозину.

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, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, Української медичної стоматологічної академії та Одеського національного медичного університету.

Отримані практичні результати дослідження були впроваджені в

діяльність Медичного центру «Ochi Clinic» та офтальмологічного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАДИТ» МОЗ України.

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

Дисертаційна робота Саніна Володимира 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 Саніна Володимира Володимировича «Оптимізація діагностики та лікування глаукоматозної оптичної нейропатії шляхом корекції оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції (експериментально-клінічне дослідження)» викладена на 155 сторінках друкарського тексту. Стил 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, двох розділів самостійних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 14 таблицями і 11 рисунками. Список літератури містить 342 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 діагностики та лікування глаукоматозної оптичної нейропатії. Зауважень до розділу немає.

У розділі 2 «Дизайн, Матеріал і методи досліджень» наведено дизайн клінічних досліджень. Клінічні обстеження, які проводилися дисертантом відповідають вимогам існуючих положень про захист прав людини та правил біомедицини. В розділі представлені дані та методи досліджень експериментальної частини роботи, 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 результатів дослідження чинників, що призводять до окисного стресу та мітохондріальної дисфункції в сітківці ока у щурів та визначенню шляхів корекції в експерименті. 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 діагностичних ознак розвитку і прогресування глаукомної оптичної нейропатії, аналізу впливу нейропротекторного лікування на функціональний стан зорово-нервового апарату у пацієнтів з глаукомою низького тиску. 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 5 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» проаналізовані отримані результати, проведено порівняння їх з відомими даними сучасної світової та вітчизняної літератури з теми дисертації, зроблені конкретизуючі 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. Які маркери ПОЛ найбільше характеризують розвиток окисного стресу при моделюванні глаукоми у щурів?
2. Чи спостерігалися прояви токсичних, алергічних реакцій в процесі лікування хворих на ГНТ?
3. Як корелювали маркери окислювального та антиоксидантного стресу за стадією глаукомного процесу при ГНТ у пацієнтів?

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 Саніна Володимира Володимировича викладені в 16 наукових працях, з них 7 статей, зокрема 4 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України, 3 – в наукометричних виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, 1 – у періодичному науковому фаховому виданні іншої держави, з наряду, за яким підготовлено дисертацію аспіранта. Крім того опубліковано 9 тез доповідей – в матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів, симпозіумів, включаючи 1 іноземну, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи були оприлюднені на: X науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити`2022» (Київ, 2022); науково-практичні конференції з міжнародною участю Рефракційний пленер`22, Рефракційний пленер`19 та Рефракційний пленер`17 (Київ, 2017, 2019, 2022); науково-практичній конференції з міжнародною участю European Biomedical Young Scientist Conference NMAPO (до 100 річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України) (Київ, 2021); XXXV Congress of European Society of Cataract & Refractive Surgeons (Lisbon, Portugal, 2017); науково-практичній конференції молодих вчених Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика з міжнародною участю присвяченої Дню науки «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених» (Київ, 2017); на засіданнях Київського наукового товариства офтальмологів (2018, 2019, 2021).

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що

виносяться на захист.

Дисертація є науковою роботою, що виконана здобувачем особисто.

Ідея проведення дослідження належить науковому керівникові, член-кореспонденту НАМН України, доктору медичних наук, професору С. О. Рикову. Сумісно з керівником визначені мета і завдання дослідження. Автором самостійно проведено інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, визначено методи дослідження.

Здобувачем самостійно проведено експериментальну частину роботи, аналіз результатів біохімічних досліджень (згідно договору, консультант – завідувач відділу фізіології кровообігу, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор В. Ф. Сагач, Інститут фізіології імені О.О.Богомольця НАН України).

Здобувачем самостійно проведено збір, аналіз, обробку та шифрування клінічного матеріалу. Всі клінічні спостереження та обстеження 46 пацієнтів з глаукомою низького тиску та 18 пацієнтів без глаукоми при виконанні дисертаційного дослідження автор проводив самостійно. Разом з науковим керівником були сформовані групи досліджуваних пацієнтів.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних досліджень, їх оформлення проведені здобувачем самостійно.

В наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, дисертанту належить провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, зборі та обробці клінічного матеріалу, аналізі отриманих результатів. Разом з науковим керівником професором С. О. Риковим проведено узагальнення основних положень дисертаційної роботи, оформлено висновки та практичні рекомендації.

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

Проаналізувавши матеріали дисертації здобувача ступеня доктора філософії Саніна Володимира Володимировича на тему: «Оптимізація діагностики та лікування глаукоматозної оптичної нейропатії шляхом корекції оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції (експериментально-клінічне дослідження)», 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, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, Української медичної стоматологічної академії та Одеського національного медичного університету.

Отримані практичні результати впроваджені в діяльність Медичного центру «Ochi Clinic» (м. Київ) та офтальмологічного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАДИТ» МОЗ України (м. Київ).

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецади.

Дисертація Саніна Володимира Володимировича на тему «Оптимізація діагностики та лікування глаукоматозної оптичної нейропатії шляхом

корекції оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції (експериментально-клінічне дослідження)» 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 Саніна Володимира Володимировича на тему «Оптимізація діагностики та лікування глаукоматозної оптичної нейропатії шляхом корекції оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції (експериментально-клінічне дослідження)» 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 оптимізації діагностики розвитку глаукомного ураження (глаукомної оптичної нейропатії) шляхом застосування цифрових методів дослідження та біохімічних маркерів, а також підвищення ефективності лікування глаукоми низького тиску шляхом корекції оксидативного стресу з урахуванням результатів, одержаних в експерименті на тваринах (щурі) з модельованою глаукомою. 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 Саніна Володимира Володимировича на тему «Оптимізація діагностики та лікування глаукоматозної оптичної нейропатії шляхом корекції оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції (експериментально-клінічне дослідження)», 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, Санін Володимир 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
 підписує кадрів Запорізького
 державного медичного університету
 20 ____ р. Підпис
О.В. Ставись

Т. Є. Цибульська