

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
професора **Саковича Василя Микитовича**
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.

Актуальність обраної теми дисертації.

На сьогодні глаукома залишається основним інвалідизуючим захворюванням по зору як у всьому світі, так і в Україні, що викликає постійну увагу до цієї актуальної проблеми офтальмології та пошуку маркерів ранньої діагностики з боку вчених, практичних офтальмологів і лікарів інших спеціальностей. Дослідження останніх років свідчать, що захворюваність на глаукому населення віком від 40 років становить 1-2,5% і не має тенденції до зниження.

Поступове накопичення даних світової літератури свідчить про те, що дисбаланс окислювального стресу може грати значну та важливу роль у пошкодженні гангліонарних клітин сітківки.

Таким чином, аналіз наведених результатів є свідченням необхідності комплексної оцінки біомаркерів оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції, що може допомогти зрозуміти перебіг ПВКГ і пошкодження від окисного стресу гангліонарних клітин сітківки та може бути актуальною мішенню для профілактики і лікування глаукоми. Однак на сьогодні в щоденній клінічній практиці маркери оксидативного стресу та рівні

антиоксидантних маркерів оцінюються недостатньо.

Таким чином, оптимізація діагностики розвитку глаукомної оптичної нейропатії шляхом застосування цифрових методів дослідження та біохімічних маркерів, а також підвищення ефективності лікування глаукоми низького тиску шляхом корекції оксидативного стресу є важливим та актуальним завданням сучасної офтальмології і визначила актуальність представленого наукового дослідження.

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

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на тему: «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ держреєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.) та «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держреєстрації 0120U105324, 2020-2025 рр.), автор є співвиконавцем тем.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертантом Саніним Володимиром Володимировичем завдяки сучасним методам дослідження та статистичної обробки даних розширено наукову інформацію про біохімічні механізми, що супроводжують виявлені морфологічні зміни при моделюванні глаукоми. Адреналін сприяє розвитку окисного стресу в тканинах ока та послаблює антиоксидантні властивості, про що свідчать маркери ПОЛ, які визначено в нашому експерименті (і які не визначалися попередніми дослідниками). Встановлено збільшення швидкості генерації супероксидного радикалу в 2,7 і 8 разів ($p < 0,05$), та гідроксильного радикалу в 2,2 рази ($p < 0,05$). Визначено активацію перекисного окислення ліпідів мембран (ПОЛ), а саме на 88% і 36%

збільшення вмісту кінцевого продукту ПОЛ малонового діальдегіду ($p < 0,05$), зростання вмісту дієнових конюгатів на 6,8% і 47,8% ($p < 0,05$) та вмісту лейкотрієну C_4 – на 45% ($p < 0,05$) і 6,4% відповідно ($p < 0,05$).

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.

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем розширена інформація щодо маркерів окислювального та антиоксидативного стресу в сироватці крові пацієнтів з глаукомою низького тиску. 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. Відповідно до дослідження, найбільші ризики для прогресування змін полів зору пов'язані з малоновим діальдегідом – $>(+)$ 4.7 (при чутливості 81,0% та специфічності 83%), та СОД – $<(+)$ 19.8, вітаміну С – $<(+)$ 4.7 (при чутливості 93,0% і специфічність 75,0% відповідно).

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 перипапілярних 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 ($r = (-)0.1950$; $p < 0,05$).

Відмічена вперше залежність появи геморагій від рівня малонового діальдегіду в крові ($r = 0.3347$; $p < 0.0005$), що також пов'язано з прогресуванням змін полів зору ($r = 0.4782$; $p < 0.0001$).

Теоретичне значення результатів дослідження.

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем розширено

наукову інформацію про тканинні, клітинні особливості та відмінності ультраструктури нейронів сітківки при моделюванні глаукоми шляхом гіперкатехоламемії. 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.

Практичне значення результатів дослідження.

Робота має чітку практичну направленість. Серед ключових практичних аспектів дисертаційного дослідження найбільш вагомими є розробка і запровадження в клінічну практику критеріїв 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%).

Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем виявлено поліпшення функціональних показників при застосуванні курсів комплексного нейропротекторного лікування (з включенням цитиколіну, антиоксидантів, антигіпоксантив, ангіопротекторів та амінокислот) із застосуванням N-Ацетилкарнозину. Відзначалося розширення полів зору, зменшення кількості скотом, покращення показника MD на 20,3% через 6 місяців, на 25,8% через 12 місяців і на 22,4% через 24 місяці відповідно ($p < 0,05$); зниження показника PSD на 19,1-28,8% ($p < 0,05$), покращення індексу полів зору на 8,7-18,5% ($p < 0,05$) та зниження швидкості прогресування полів зору з 2,4%/на рік до 1,9%/рік ($p < 0,05$), тобто на 20,8% відповідно ($p < 0,05$). Також покращились електрофізіологічні показники: зниження латентності піків ЗВКП на 12,8-18,5% ($p < 0,05$) через 6 місяців, на

22,8-24,4% ($p < 0,05$) через 12 місяців і на 19,9-22,8% через 24 місяці, відповідно ($p < 0,05$); підвищення амплітуди піків ЕРГ на 17,1-18,2% через 6 місяців терапії та 25,0-27,3% і на 23,7-25,0% через 12 та 24 місяці, відповідно ($p < 0,05$).

Результати вивчення маркерів оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції при експериментальній глаукомі у щурів включені в програму лекцій, семінарських та практичних занять на кафедрах офтальмології: НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 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. Аспірантом Саніним Володимиром Володимировичем отримано 9 актів впровадження.

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

Дисертаційна робота виконана на належному методологічному рівні. На користь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, свідчить застосування автором адекватних та сучасних методів досліджень, що базуються на достатньому фактичному матеріалі, є достовірними, відповідають поставленій меті та завданням дослідження і дозволили їх повну реалізацію. Клінічно-лабораторні дослідження були проведені по 46 пацієнтам (чоловіки і жінки) з глаукомою низького тиску основної групи та 18 пацієнтам без глаукоми групи порівняння.

Для експериментальної частини та всіх хворих була створена база даних, в яку після проведення клінічних та біохімічних досліджень вносились вся інформація. Дані, що містилися в базі, були підставою, як для практичної роботи, так і для науково-дослідницької діяльності. Робота відповідає сучасним вимогам до проведення наукових медичних досліджень. Наукові

положення і висновки, сформульовані в дисертації, адекватні поставленим завданням, логічно пов'язані з одержаними результатами дослідження.

Статистична обробка одержаного матеріалу виконана на заставах доказової медицини та містить сучасні і актуальні для дослідження методи, які дозволили отримати ґрунтовні та вірогідні висновки.

Виконаний обсяг досліджень, їх характер, аналіз та обробка дозволяють вважати результати і висновки, отримані дисертантом, вірогідними.

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)» побудована в класичному стилі, відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України.

Дисертація викладена на 155 сторінках друкованого тексту, включає 14 таблиць та ілюстрована 11 рисунками. Список літератури містить 342 джерела, 41 – кирилицею, 301 – латиницею, що свідчить про актуальність обраної теми для вітчизняної та світової офтальмології.

Робота складається з анотацій, вступу, двох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків.

У «Вступі» дисертант всесторонньо обґрунтував актуальність теми дисертації, її зв'язок з науковими програмами. Чітко сформульовані мета і завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення роботи, вказані дані про апробацію отриманих результатів та публікацій за темою дисертації. Вступ написаний за встановленими вимогами, містить всі необхідні підрозділи. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 1 «Огляд літератури» викладений на 26 сторінках. Дисертант дав вичерпну характеристику стану проблеми епідеміології, етіології та патогенезу і сучасних методів діагностики та лікування ГНТ. Аналіз

наукових робіт за останні роки показав невирішеність проблеми ефективної діагностики та лікування захворювання і виявив необхідність пошуку нових ланок патогенезу. Це надало можливість розкрити потенціал вивчення біомаркерів оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції як основних чинників появи та прогресування ГОН на сучасному рівні розвитку науки. Зауваження до розділу відсутні.

У розділі 2 «Дизайн дослідження. Матеріал і методи дослідження», який викладено на 23 сторінках, наведено дизайн клінічних досліджень. Розділ дає повне уявлення щодо експериментальної частини роботи, кількості та загального стану включених у дослідження хворих, їх розподіл по групах. Експериментальні дослідження проводили з використанням самців щурів лінії Вістар масою 330-350 г віком 10 місяців. Тварини були розділені на три групи. Контрольна група не зазнавала жодних впливів. В дослідній групі I проводили моделювання глаукоми. В дослідній групі II моделювали глаукому і вводили препарат N-ацетилкарнозин (NAC). Протягом клінічної частини дослідження оглянуто 64 пацієнта (128 очей). Пацієнти були розподілені на дві групи. Основну групу склали 46 пацієнтів (92 ока) з глаукомою низького тиску I (48 очей – 52,17%) та II (44 ока – 47,83%) стадії захворювання. В групу порівняння увійшло 18 пацієнтів (36 очей) з гіперметропією до 1,0 дптр без глаукоми. Обидві групи порівнянно за віком та статтю. В розділі представлений детальний опис методів дослідження та лікування. Підрозділ «Статистична обробка отриманих результатів» містить обґрунтування використання статистичних показників, методів та засобів обчислення даних, що дозволило перевірити та підтвердити статистичну значущість отриманих результатів. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 3 дисертації присвячено результатам експериментальної частини роботи щодо вивчення впливу окисного стресу на морфо-функціональні порушення в сітківці ока у щурів. Оцінювали тканинні, клітинні особливості та відмінності ультраструктури окремих органел при моделюванні глаукоми шляхом гіперкатехолемії, що дало змогу отримати маркери запуску процесів

нейродегенерації у зоровому аналізаторі та які при клінічній екстраполяції притаманні термінальній стадії глаукоми. Проведено аналіз антиоксидантного впливу препарату на основі N-ацетилкарнозину на розвиток катехоламініндукованих морфо-функціональних порушень сітківки ока щурів при моделюванні глаукоми. Розділ викладено на 22 сторінках. Розділ має чіткий, лаконічний вислів, розташування тексту уміло перемежується таблицями. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 4 дисертації присвячено вивченню маркерів окислювального та антиоксидативного стресу в сироватці крові, а також аналізу якісних та кількісних характеристик диска зорового нерва та перипапільярної ділянки пацієнтів з глаукомою низького тиску. На базі вивчення цих маркерів встановлено нові можливості прогнозування ГОН. Досліджено ефективність місцевої та системної нейропротекторної терапії із застосуванням препаратів антиоксидантного захисту ГКС при лікуванні пацієнтів з ГНТ. Розділ складає 20 сторінок; текст викладено науковим стилем із ґрунтовним доданням таблиць, діаграм та рисунків. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 5 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» викладений на 23 сторінках. Автор всебічно аналізує отримані ним результати та порівнює їх з даними сучасної світової літератури з досліджуваної проблеми. Сформульовані при цьому твердження мають чіткий, вичерпний характер і сумнівів не викликають. Також автором сформульовані подальші можливі шляхи вирішення проблеми підвищення ефективності лікування пацієнтів на глаукому низького тиску.

Наприкінці дисертаційної роботи зроблені 9 висновків, які у повному обсязі відображають результати досліджень, є вичерпними і послідовними. Висновки повністю відповідають меті та завданням дослідження і стисло відображають результати проведеної роботи.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

В цілому робота виконана на високому методологічному рівні.

Принципових зауважень немає. Після ознайомлення з роботою виникли декілька запитань:

1. В чому проявляється антиоксидантний вплив N-ацетилкарнозину в умовах експерименту?

2. Рівень яких біохімічних показників має найбільше значення для оцінки швидкості прогресування глаукоми, а саме: зміни полів зору, поява геморагій та інше?

3. Які кореляційні зв'язки спостерігалися з появою геморагій в зоні голівки зорового нерва при глаукомі низького тиску 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 опубліковані 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 напрямку, 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.

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

Дисертація є особистою науковою працею здобувача. 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. Дисертантом 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).

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши 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)» встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Саніна Володимира Володимировича є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Отримані автором результати дисертаційного дослідження можуть застосовуватися у науковій і навчальній роботі профільних і суміжних кафедр медичних вищих навчальних закладів України.

Результати дослідження впроваджені в роботу закладів охорони здоров'я: Медичного центру «Ochi Clinic» (м. Київ) та офтальмологічного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАДИТ» МОЗ України (м. Київ).

Основні положення роботи включені в програму лекцій і практичних занять кафедр офтальмології НУОЗ України імені П. Л. Шупика, 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.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

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 наукової спеціальності 14.01.18 «Офтальмологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

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

Дисертаційна робота Саніна Володимира Володимировича «Оптимізація діагностики та лікування глаукоматозної оптичної нейропатії шляхом корекції оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції (експериментально-клінічне дослідження)», подана 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 закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – оптимізацію 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, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Саніна Володимира Володимировича «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

Дніпровського державного медичного

університету МОЗ України

доктор медичних наук,

професор

Вас



Вас