

**ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук,  
доцента **Карлійчук Марини Аксентіївни**  
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.

**Актуальність обраної теми дисертації.**

Мікроангіопатія є одним із найпоширеніших (67,2%) ускладнень  
цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Кількість хворих на діабетичну ретинопатію  
(ДР) у світі сягає 94 млн. людей.

Характерним для початкової непроліферативної ДР (НДРП) є поява  
мікроаневризм, геморагій, інтравітальних мікросудинних аномалій  
(ІРМА) та зон неперфузії сітківки. У патогенезі НДРП, крім оксидативного  
стресу, запалення, гексозамінового та поліолового шляхів метаболізму  
глюкози, активації протеїнази С важливе місце належить накопиченню у  
крові і тканинах кінцевих продуктів глікування (AGE) та їх зв'язуванню з  
полілігандним трансмембранним білком – RAGE.

Активне утворення AGE при ЦД 2 типу 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 НДРП. Вивчення ролі кінцевих продуктів  
глікування дозволить встановити їх патогенетичну значимість, що обґрунтує

можливість ранньої діагностики та прогнозування розвитку НДРП.

Таким чином, встановлення діагностичної значимості кінцевих продуктів глікування у розвитку і прогресуванні початкових стадій непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу є важливим та актуальним завданням сучасної офтальмології і визначило 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 органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (№ держреєстрації 0120U105324, 2020-2025 рр.), в яких автор є співвиконавцем.

**Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

Дисертантом Коробовим Костянтином Володимировичем розширено наукові дані щодо особливостей прогресування ДР. Найбільша прогресія ДР впродовж 1 року (88,0%) була на очах без початкових змін, які були парними до очей з судинними змінами очного дна. Цей показник майже вдвічі перевищував показник на парних очах без ДР (41,7%;  $p < 0,001$ ). Прогресування початкової непроліферативної ДР 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 ЦД 2 типу. Він був суттєво

збільшеним у порівнянні з групою контролю, що було більш вираженим за наявності початкових змін сітківки (вміст AGE-CML був в 1,3 раза більшим, ніж у пацієнтів без таких змін;  $p=0,015$ ). Вміст sRAGE при ДР та ЦД 2 типу був багаторазово зменшеним, що також впливало на наявність діабетичних змін сітківки – він був у 2,2 раза нижчим ( $p<0,001$ ).

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

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем розширені наукові дані щодо вмісту ЕМАР-II при ДР та ЦД 2 типу, 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 раза, а у пацієнтів із початковими судинними змінами – у 5,2 раза ( $p<0,001$ ).

Встановлено, що вміст ЕМАР-II був пов'язаний з прогресією діабетичних змін сітківки через 1 рік – за їх наявністю він був у півтора раза 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 непроліферативної ДР він був збільшений у 3-4 рази, тоді як при помірній НПДР – у 5,9 раза ( $p<0,001$  для всіх порівнянь).

#### **Теоретичне значення результатів дослідження.**

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем доповнені наукові дані про розповсюдженість непроліферативної ДР у хворих на ЦД 2 типу: у пацієнтів із тривалістю діабету  $4,2\pm 2,23$  роки ДР не було на обох очах (72,5% пацієнтів); в інших (27,5%), які мали тривалість ЦД 2 типу  $7,16\pm 1,11$  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 ЦД 2 типу



і зворотний – вмісту в крові sRAGE. Розрахована регресійна модель прогнозу прогресії ДР при ЦД 2 типу протягом 1 року спостереження із загальною точністю 92,3%.

**Практичне значення результатів дослідження.**

Робота має чітку практичну спрямованість. Серед ключових практичних аспектів дисертаційного дослідження найбільш вагомими є розробка і впровадження в клінічну практику оригінальної регресійної моделі прогресії ДР із загальною точністю 92,3%, що включає тривалість ЦД 2 типу і вміст у крові AGE-CML.

Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем 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 ЦД 2 типу. За їх наявністю у 92,0% пацієнтів слід очікувати прогресію НДРП впродовж 1 року спостереження. Найбільший рівень прогресії ДР (88,0%) слід очікувати на очах, які не мають початкових змін, є парними по відношенню до очей з судинними змінами. Зміни сітківки на цих очах прогресували до непроліферативної ДР 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 впродовж 1 року можлива при вмісті у крові AGE-CML і EMAP-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 ЦД 2 типу понад 4,1 року.

Результати дослідження включені до програм лекцій, семінарських та практичних занять на кафедрі 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. Аспірантом Коробовим Костянтином Володимировичем отримано 7 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. Дослідження були проведені 91 пацієнту (чоловіки і жінки) з ЦД 2 типу основної групи та 25 пацієнтам без цукрового діабету групи порівняння.

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 й 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 Коробова Костянтина Володимировича «Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу» побудована в класичному стилі, відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України.

Дисертація викладена на 122 сторінках друкованого тексту, включає 25 таблиць та ілюстрована 14 рисунками. Список літератури містить 223 джерела,

що свідчить про актуальність обраної теми для вітчизняної та світової офтальмології.

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

У «Вступі» дисертант всебічно 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 22 сторінках. Дисертант дав вичерпну характеристику стану проблеми визначення діагностичної значимості кінцевих продуктів глікування у розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. 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 кінцевих продуктів глікування як основної ланки розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії. Зауваження до розділу відсутні.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження», який викладено на 8 сторінках, наведено дизайн клінічних досліджень. Розділ дає повне уявлення щодо кількості та загального стану включених у дослідження хворих, їх розподіл по групах. 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 аналізу клініко-лабораторних



та офтальмологічних показників. Розділ викладено на 21 сторінці. Розділ має чіткий, лаконічний вислів, розташування тексту уміло перемежується таблицями. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 4 дисертації присвячено вивченню маркерів глікування на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Розділ складає 11 сторінок; текст викладено науковим стилем із ґрунтовним доданням таблиць, діаграм та рисунків. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 5 дисертації присвячено результатам однофакторного логістичного аналізу та побудові моделі прогнозу ймовірності прогресії діабетичної ретинопатії. Розділ складає 13 сторінок; текст викладено науковим стилем із ґрунтовним доданням таблиць, діаграм та рисунків. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» викладений на 16 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 діабетичну непроліферативну ретинопатію при цукровому діабеті 2-го типу.

Наприкінці дисертаційної роботи зроблені 8 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. У своєму дослідженні Ви вивчали особливості розвитку прогресування

початкових стадій ретинопатії. На підставі яких об'єктивних ознак ви констатували початок розвитку діабетичної ретинопатії?

2. Скажіть будь-ласка, що на Вашу думку є ключовим механізмом розвитку початкової стадії діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу?

3. Скажіть будь-ласка, у чому полягає суть розробленої Вами математичної моделі?

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 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 – у закордонному періодичному виданні; 4 роботи – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі закордонних, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

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

Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить здобувачеві. Мета і завдання дослідження обговорені і остаточно сформульовані разом із науковим керівником чл.-кор. НАМН України, доктором медичних наук, 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).**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача ступеня доктора філософії Коробова Костянтина Володимирович на тему: «Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу» 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 Коробова Костянтина 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 Коробова Костянтина Володимировича на тему «Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу» 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 Коробова Костянтина Володимировича «Діагностична значимість кінцевих продуктів глікування у розвитку діабетичної непроліферативної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу», 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 обгрунтовані результати, що, в цілому, 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, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обгрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Коробова Костянтина Володимировича «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

ім. Б.Л. Радзівовського

Буковинського державного

медичного університету МОЗ України

доктор медичних наук, доктор

М. А. Карлійчук

Начальник відділу кадрів

Буковинського державного медичного університету



М. А. Карлійчук

*Handwritten signature of M. A. Karlychuk*