

РЕЦЕНЗІЯ

**на дисертаційну роботу
Жовтоштан Марії Юрїївни «Ефективність нових методів
прогнозування розвитку синдрому сухого ока після ексимерлазерної
корекції міопії» на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина»**

Актуальність обраної теми дисертації

Міопія – одна з найбільш поширених причин зниження зору у світі. Пацієнти з високим ступенем аномалій рефракції та симптоматичною анізотропією не можуть переносити повну корекцію аметропії за допомогою окулярів, а використання контактних лінз у деяких випадках пов'язано з ризиком розвитку серйозних ускладнень. Одним із методів корекції міопії є рефракційна хірургія. Метою рефракційної хірургії є безпечне та передбачуване створення стабільного та бажаного стану рефракції, не викликаючи нових оптичних проблем. Проте, незважаючи на безпечність і прогнозованість процедури ексимерлазерної корекції (ЕЛК), можуть виникати ускладнення як в ході втручання так і в післяопераційному періоді. Синдром сухого ока (ССО) - одне з найбільш поширених ускладнень після ЕЛК.

Відомо, що синдром сухого ока - це мультифакторіальне захворювання поверхні ока, в якому порушення слізної плівки, гіперосмолярність, запалення та подразнення очної поверхні, нейросенорні порушення є етіологічними факторами.

За останніми даними склад цитокінів і гормонів сліз може бути більш актуальним у діагностиці та класифікації ССО. Тому дослідження нових предикторів розвитку ССО після ЕЛК міопії в слізній рідині є актуальною задачею сучасної офтальмології для зменшення негативного соціально-економічного впливу зростаючого числа нескоригованої короткозорості у світі.

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

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання 2020 -2025 роки), в яких дисертант був співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

В даній роботі були доповнені наукові дані про вплив ЕЛК міопії на розвиток та прогресування ССО. Після проведення ЕЛК методами LASIK та Femto LASIK статистично значимо зросла частота ССО на 75.5% і на 76.5% відповідно через 1 місяць від втручання. Через 3 місяці було зафіксовано збільшення частоти ССО на 63% і на 64.9% в групах спостереження і не було відмічено залежності від методу. Серед пацієнтів, у яких не було діагностовано ССО до ЕЛК, 10% мали персистуючий ССО через 6 місяців після ЕЛК міопії.

Була доведена залежність між регресом рефракційного результату і персистуючим ССО після ЕЛК міопії. 10,7% випадків міопічного рефракційного регресу після ЕЛК мали персистуючий ССО. Зафіксовано також вплив ССО на потовщення рогівкового епітелію. Відмічалось статистично значимо більше потовщення рогівкового епітелію в центральній ділянці, в порівнянні з пацієнтами після ЕЛК міопії без ССО.

Було встановлено, що гіперплазія епітелію рогівки при персистуючому ССО була пов'язана з рефракційним регресом, змінами кератотопографічних даних, потовщенням епітеліального шару рогівки та профарбовування поверхні рогівки флюоресцеїном.

Вперше були представлені дані щодо значення експресії miR-146a-5p, дослідженої у сльозі пацієнтів до ЕЛК міопії, яка за наявності ССО через 6 місяців після ЕЛК була зменшена у 3,6 рази ($p < 0,001$). Значення експресії miR-

450b-5p було збільшеним у 2,5 рази та у 2,0 рази у порівнянні з контролем та пацієнтами без ССО відповідно ($p < 0,001$).

Доповнені наукові дані щодо вмісту TGF- β 2 у сльозі пацієнтів до ЕЛК міопії, який при персистуючому ССО був зменшеним у 1,6 рази ($p < 0,001$) порівняно з пацієнтами, у яких ССО не було діагностовано.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Автор обґрунтував на основі проведених досліджень методи прогнозування розвитку синдрому сухого ока після застосування різних технологій ексимерлазерної корекції міопії на підставі детальної діагностики синдрому сухого ока на доопераційному етапі. Практичне значення мали нові предиктори розвитку персистуючого ССО після ЕЛК міопії, а саме експресія мікроРНК, визначена в сльозі: критичний поріг виникнення ССО для відносної експресії miR-146a-5p становив $\leq 0,85$, експресії miR-450b-5p – $> 1,95$. А також вміст TGF- β 2, критичний поріг якого становив < 1755 пг/мл ($p < 0,001$).

Достовірність і наукова обґрунтованість підтверджені результатами досліджень, які були виконані на сучасному рівні та з використанням принципів доказової медицини.

Результати проведеного дослідження було впроваджено в навчальний процес та в практичну діяльність.

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

Дослідження проводилось з дотриманням основних біоетичних положень.

Викладені в роботі наукові положення, практичні рекомендації та висновки одержані на достатньому фактичному матеріалі. Достатнім обсягом спостережень, використанням надійних статистичних методів обробки та аналізу даних підтверджена достовірність отриманих даних.

Усі сформульовані в дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації є науково обґрунтованими, достовірними та логічними.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення

Дисертація побудована за загальноприйнятою схемою, яка включає вступ, 6 розділів, висновки, список використаних джерел (256 посилань). Представлена на 170 сторінках комп'ютерного тексту.

У «Вступі» дисертації викладено актуальність теми, мета, завдання і методи дослідження, сформульовано наукову новизну та практичну значимість, представлено дані про апробацію результатів роботи та особистий внесок здобувача в написання дисертаційної роботи. Зауважень до розділу немає.

У першому розділі викладено огляд сучасної літератури з обраної тематики. Для написання дисертації було опрацьовано 256 сучасних джерел літератури як вітчизняного, так і іноземного авторства. Зауважень по даному розділу немає.

«Дизайн дослідження. Матеріал і методи дослідження» детально представляє всі методи досліджень, використані в роботі, як клінічні, так і лабораторні та статистичні. Використані методи статистичного аналізу ґрунтуються на стандартах сучасної доказової медицини. Зауважень по даному розділу немає.

У третьому розділі викладено вплив різних технологій ексимерлазерної корекції міопії на розвиток синдрому сухого ока у ранні та віддалені терміни спостереження за результатами проведеного дослідження. Було встановлено, що як Lasik, так і Femto Lasik, впливали на розвиток ССО, але вплив ЕЛК спостерігався переважно на ранніх термінах спостереження та прояви ССО мали тенденцію до регресу через 6 місяців після втручання. Було діагностовано 10% персистуючого ССО після ЕЛК міопії у пацієнтів, які не мали проявів ССО до операції. Зауважень до розділу немає.

В четвертому розділі деталізовано вплив персистуючого синдрому сухого ока після ЕЛК міопії на рефракційний результат на віддалених термінах післяопераційного спостереження. Проведене клінічне дослідження виявило, що у 10,7% випадків міопічного регресу рефракційного результату після ЕЛК було

діагностовано персистуючий ССО. За результатами дослідження персистуючий ССО статистично значимо впливав на потовщення епітеліального шару рогівки у пацієнтів після ЕЛК міопії. На даних кератотопографії при ССО визначалися зміни показника іррегулярності рогівки, які поєднувалися також з епітеліальними змінами на ОСТ та міопічним регресом після ЕЛК. Пошкодження рогівкового епітелію підтверджувалось також за допомогою профарбовування поверхні ока флюоресцеїном. Зауважень до розділу немає.

П'ятий розділ представляє результати дослідження, в якому в слізній рідині вивчалась експресія miR-146a-5p і miR-450b-5p та вміст TGF- β 2, а також оцінювався вплив цих маркерів на розвиток персистуючого ССО. Було підтверджено, що дані показники впливають виникнення персистуючого ССО після ЕЛК міопії та було представлено критичні пороги цих показників для прогнозування розвитку ССО після ЕЛК міопії. Зауважень до розділу немає.

«Аналіз і узагальнення результатів дослідження» відображає оцінку отриманих результатів даного дисертаційного дослідження автором в порівнянні з раніше опублікованими науковими даними. Обґрунтована можливість подальшого використання отриманих в даній роботі наукових розробок в клінічній практиці. Зауважень по даному розділу немає.

Висновки сформульовані чітко, логічно і відповідно до поставлених завдань дослідження.

Дисертація оформлена відповідно до вимог наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 року.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Під час виконання дисертації аспірантка Жовтоштан Марія Юріївна дотримувалася принципів академічної доброчесності. При вивченні дисертації мною не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати наукової роботи висвітлені в 3 статтях в наукових фахових виданнях, 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», 2 статті у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus. 12 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, в тому в тому числі з міжнародною участю. Зауважень до кількості і якості публікацій наукових праць за темою дисертації немає.

Питання, недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Під час вивчення роботи виникли наступні питання:

1. Враховуючи результати вашого дослідження, ЕЛК методами Lasik і Femto Lasik впливали на розвиток ССО лише на ранніх термінах післяопераційного спостереження. Як ви вважаєте, чи доцільно застосовувати ці ж маркери для прогнозування розвитку ССО при інших методах ЕЛК, наприклад, PRK, при якій, як відомо, також може виникати досліджуване ускладнення?

2. За опублікованими літературними дослідженнями визначають вплив деяких системних захворювань та прийому ряду фармацевтичних препаратів на консистенцію слюзи і слюзопродукцію. Чи були враховані дані чинники у вашому дослідженні?

Зауваження.

В роботі зустрічаються поодинокі друкарські неточності, які не знижують якість дисертаційної роботи.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Виходячи з актуальності, об'єму та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, я

вважаю, що дисертаційна робота «Ефективність нових методів прогнозування розвитку синдрому сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії» 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 здобувач Жовтоштан М.Ю заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222-«Медицина».

Рецензент:

професор кафедри офтальмології
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,
доктор медичних наук, доцент

Юлія ПАНЧЕНКО