

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу
Жовтоштан Марії Юріївни «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

Однією з найпоширеніших причин зниження зору у світі є міопія. Більше ніж 2 млрд людей у всьому світі мають короткозорість.

Мета рефракційної хірургії, а саме ексимерлазерної корекції (ЕЛК) - забезпечити незалежність від оптичних методів корекцій аметропій - окулярів та/або контактних лінз - та скоригувати рефракційні порушення при неможливості або непереносимості оптичної корекції.

Синдром сухого ока (ССО) - одне з найбільш поширених ускладнень ЕЛК за рахунок механізмів, притаманних цій процедурі. ССО після ЕЛК аметропії виявляється у приблизно 60% пацієнтів в перший місяць після операції, з поступовим регресом симптоматики протягом наступних 6 місяців. Але до 20% пацієнтів мають синдром сухого ока в строк понад 6 місяців від операції. Клінічні симптоми ССО, такі як подразнення очей, фотосенсибілізація та флюктуація зору можуть бути ознакою пошкодження епітелію рогівки. Гіперплазія епітелію внаслідок персистуючого ССО після LASIK може бути пов'язана з міопічним рефракційним регресом. Повідомлялося, що гіперосмолярний стрес може індукувати апоптоз і сприяти секреції різноманітних прозапальних цитокінів. Також відомо, що microRNA відіграють роль в декількох фізіологічних процесах і опосередковано в ССО.

Отже, обраний дисертанткою напрямок дослідження є дійсно надзвичайно важливим, враховуючи поширеність міопії у світі, її негативний соціально-економічний вплив та затребуваність безпечних методів її корекції. В цьому контексті визначення ранніх предикторів розвитку одного з найчастіших ускладнень ЕЛК, а саме ССО, є актуальною задачею сучасної офтальмології.

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 результаті проведених досліджень дисертанткою були доповнені наукові дані щодо впливу ЕЛК на розвиток та прогресування ССО. Частота ССО після виконання ЕЛК методами LASIK та Femto LASIK статистично значимо зросла через 1 місяць на 75.5% і на 76.5%, через 3 - на 63% і на 64.9% відповідно і не залежала від методу. Отримані дані, що серед пацієнтів, у яких не було ССО до операції, 10% мали персистуючий ССО після ЕЛК міопії.

В клінічному дослідженні була доведена залежність між персистуючим ССО після ЕЛК міопії і регресом рефракційного результату. У 10,7% випадків регресу рефракційного результату після ЕЛК міопії були зафіксовані ознаки персистуючого ССО, що впливало на потовщення рогівкового епітелію. Потовщення епітелію в центрі рогівки після ЕЛК у пацієнтів, які мали персистуючий ССО, було більше на 37,5%, ніж у пацієнтів без діагностованого ССО.

Вперше було встановлено, що при персистуючому ССО ознаками пошкодження епітелію рогівки і взаємозв'язку його гіперплазії з рефракційним регресом після ЕЛК міопії було профарбовування флуоресцеїном поверхні рогівки, кератотопографічні дані, а також карти товщини епітелію рогівки за даними AS-OCT.

Були доповнені наукові дані щодо значення експресії miR-146a-5p, визначеної у сльозі пацієнтів до ЕЛК міопії, за наявності ССО через 6 місяців

після втручання відмічалось зменшення експресії (у 3,6 рази; $p < 0,001$) у порівнянні з групою контролю та пацієнтами, в яких ССО не виникло, тоді як експресія miR-450b-5p – була навпаки збільшеною у 2,5 рази у порівнянні з контролем та у 2,0 рази у порівнянні з пацієнтами без ССО ($p < 0,001$).

Встановлено, що вміст TGF- β 2 у сльозі пацієнтів до ЕЛК міопії за наявності ССО був зменшеним у 1,6 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами, в яких ССО не було діагностовано.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дисертанткою розроблено і впроваджено в практику методи прогнозування розвитку синдрому сухого ока після різних технологій ексимерлазерної корекції аметропії на підставі детальної діагностики синдрому сухого ока на доопераційному етапі; визначено вплив ексимерлазерної корекції міопії, виконаної різними методами, на розвиток синдрому сухого ока в ранні та віддалені терміни спостереження; оцінено вплив персистуючого синдрому сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії виконаного різними технологіями (LASIK та FemtoLASIK) на функціональні результати у віддалені терміни спостереження; доведено вплив персистуючого ССО на рефракційний результат після різних методів ЕЛК міопії, а також деталізовано характерні для нього структурні зміни епітелію рогівки за допомогою вивчення карт епітелію рогівки за результатами AS-OCT, аналізу кератотопограм і профарбовування поверхні рогівки флуоресцеїном; встановлено, що практичне значення має визначення межових значень рівня експресії мікроРНК для виникнення ССО через 6 місяців після ЕЛК міопії: критичний поріг виникнення ССО для відносної експресії miR-146a-5p становив $\leq 0,85$, експресії miR-450b-5p – $> 1,95$, вмісту TGF- β 2 менше 1755 пг/мл ($p < 0,001$).

Практичні рекомендації впроваджені в клінічну практику медичного центру «ЛАЗЕР Плюс» (ПП «Львів Сапфір», м. Львів); медичного центру ТОВ «ОК Новий Зір» (м. Київ); медичного центру «Візекс» (м. Львів).

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

Усі дослідження були проведені з дотриманням біоетичних норм, передбачених Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини, Настановою з клінічних досліджень та наказів МОЗ України.

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методологічному рівні при застосуванні принципів доказової медицини. Методи, що використані автором в дослідженнях сучасні. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані у дисертації, одержані на достатньому фактичному матеріалі і є обґрунтованими і логічними.

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

Дисертаційна робота представлена на 170 сторінках комп'ютерного тексту. Складається з вступу, 6 розділів, висновків та списку використаних джерел (256 найменувань) і відповідає загальноприйнятій схемі.

Розділ «Вступ» написаний згідно з загальноприйнятими нормами. В цьому розділі повною мірою обґрунтований вибір теми дисертації та висвітлена її актуальність, зазначені мета, завдання та методи дослідження, описана наукова новизна і практична значимість дослідження, зазначено інформацію щодо апробації результатів роботи та особистої участі дисертанта у проведенні досліджень і написанні роботи, відображена загальна характеристика дисертації.

У першому розділі дисертації представлено огляд сучасної літератури. Цей розділ роботи детально відображає сучасні статистичні дані, погляди науковців та клініцистів на аметропії, та міопію зокрема, методи корекції аномалій рефракції, підходи та методи, які зараз використовуються у рефракційній

хірургії, а також висвітлено вже дослідженні ланки патогенезу синдрому сухого ока і основні перспективи для наукових досліджень в майбутньому.

В процесі написання дисертаційної роботи було використано 256 сучасних джерел літератури з обраної тематики, з яких 17 кирилицею та 239 латиницею, що зазначені у списку використаної літератури (30 сторінок). Виходячи з цього, дисертантка глибоко обізнана з сучасними поглядами і вже опублікованими науковими розробками як вітчизняних, так і іноземних вчених.

Другий розділ дисертації під назвою «Дизайн дослідження. Матеріал і методи досліджень» детально відображає діагностику, технічні особливості хірургічних втручань та виконання лабораторних досліджень. Використані в дисертації методики повноцінно і детально описані. Деталізовано методи статистичної обробки і доведено ґрунтовність використання обраних методів. Використані методи статистичної обробки відповідають сучасним стандартам доказової медицини.

Третій розділ описує вплив різних технологій ексимерлазерної корекції міопії на розвиток синдрому сухого ока у ранні та віддалені терміни спостереження. Було виявлено, згідно з представленими результатами, що методи ЕЛК як Lasik, так і Femto Lasik мають вплив на розвиток ССО, але цей вплив переважно тимчасовий. Через 1 місяць після ЕЛК частота ССО статистично значимо зростала в обох групах спостереження. Через 3 місяці також було зафіксовано збільшення частоти ССО в 1-й і 2-й групах. Частота ССО через 6 місяців навпаки знизилась у 1-й групі на 38,7% і на 40% у 2-й групі у порівнянні з попередніми результатами. Персистуючий ССО після ЕЛК було виявлено у 10% пацієнтів, які не мали жодних його проявів до операції.

У четвертому розділі відображені результати дослідження, що визначало вплив персистуючого ССО після ЕЛК міопії на функціональні результати на віддалених термінах спостереження. Зафіксовано, що у 10,7% випадків з рефракційним регресом після ЕЛК міопії був діагностований персистуючий ССО. За результатами AS-OCT зростання товщини епітеліального шару рогівки в центрі після ЕЛК у пацієнтів з діагностованим ССО було більше на 37,5%, ніж

за відсутності ССО. Виявлено, що при міопії товщина рогівкового епітелію була менша на 6,4%, ніж за умови відсутності аметропій. Кератотопографія виявляла нерегулярний астигматизм при ССО, який був причиною зниження якості зору, і пов'язаний зі змінами товщини епітеліального шару рогівки, регресом рефракційного результату після ЕЛК міопії. При персистуючому ССО пошкодження епітелію рогівки засвідчувалось при профарбовування поверхні рогівки флюоресцеїном.

П'ятий розділ відображає результати фрагменту роботи, в якому вивчалась експресія miR-146a-5p і miR-450b-5p та вміст TGF- β 2 в слізній рідині та їх вплив на розвиток ССО через 6 місяців спостереження. Було встановлено, що досліджувані показники мають вагоме значення у розвитку персистуючого ССО, а також було визначено критичні пороги для прогнозування ССО.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» представляє порівняльний аналіз отриманих результатів роботи з опублікованими літературними даними, проведений автором. У даному розділі обґрунтовується можливість і доцільність використання в практичній діяльності оцінюваних маркерів та їх встановлених критичних порогів для прогнозу виникнення ССО після ЕЛК міопії. Сформульовано найбільш перспективні напрямки для подальших досліджень.

У розділі «Висновки» відображені основні результати роботи в 10 висновках, які відповідають поставленим задачам дослідження і є чітко сформульованими.

Дисертація відповідає основним вимогам оформлення відповідно до наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 року.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Мною не було встановлено порушень академічної доброчесності. Ознак академічного плагіату при вивченні дисертації виявлено не було. У даній дисертаційній роботі не було використано ідей, текстових запозичень, розробок,

наукових результатів та матеріалів інших авторів без відповідного посилання на першоджерело.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Було опубліковано 15 наукових робіт за темою дисертаційного дослідження. З них 12 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, в тому в тому числі з міжнародною участю та 3 статті в виданнях згідно з «Переліком 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 журналі, індексованому в наукометричній базі Scopus. Зауважень до якості публікацій та кількості наукових робіт за темою дисертації немає.

Питання, недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Під час вивчення роботи виникли наступні питання:

1. Чим можна пояснити розбіжності в виникненні ХСО у пацієнтів після ЕЛК міопії, що виконана за технологіями LASIK та FemtoLASIK?
2. Чи є таргетні методи впливу на експресію miR-146a-5p і miR-450b-5p та вміст TGF- β 2 з метою профілактики виникнення ХСО у пацієнтів після ЕЛК міопії?

Зауваження. Суттєвих недоліків у змісті чи формі роботи немає. Є дискусійне зауваження стосовно терміну синдрому сухого (ССО) ока або хвороби сухого ока (ХСО), але це не впливає на зміст та цінність роботи.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Жовтоштан М.Ю., подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» вирішує актуальну задачу сучасної офтальмології, є закінченим науковим дослідженням, містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язує важливе науково-практичне завдання -

підвищення ефективності ексимерлазерної корекції міопії. Робота за всіма формальними ознаками повністю відповідає необхідним вимогам. Представлена робота повністю задовольняє вимоги 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 постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», та автор цієї роботи заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222-«Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри офтальмології ХНМУ,

доктор медичних наук, професор

Павло БЕЗДІТКО