

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

Відомо, що міопія належить до найбільш поширених причин зниження зору у світі. Одним із найсучасніших методів корекції міопії є рефракційна хірургія. Враховуючи поширеність аномалій рефракції, об'єм операцій ексимерлазерної корекції (ЕЛК) - 3,6 мільйонів на рік, а саме лазерного кератомільозу *in situ* (LASIK), у світі, частоту виникнення або прогресування синдрому сухого ока (ССО) після ексимерлазерної корекції міопії та потенційний взаємозв'язок даного ускладнення з функціональним результатом, наукові дослідження в обраному здобувачем напрямку актуальні і мають значення для сучасної офтальмології. З огляду на це, зменшення порушень зору через нескориговані аномалії рефракції за рахунок розширення можливостей сучасних, високоякісних і адекватних методів корекції, а також за рахунок більш ретельного відбору пацієнтів для ексимерлазерної корекції міопії особливо важливе.

Отже, дисертаційна робота Жовтоштан Марії Юріївни спрямована на вирішення актуального завдання сучасної офтальмології - підвищення ефективності ексимерлазерної корекції міопії на підставі дослідження факторів, що впливають на функціональний результат ЕЛК, шляхом розробки нових методів прогнозування розвитку та прогресування синдрому сухого ока в післяопераційному періоді через дослідження експресії *miR-146a-5p*, *miR-450b-5p* та концентрації *TGF-β2* в слізній рідині.

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

Дисертаційна робота 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

Проведене дисертанткою дослідження дало можливість розширити наукові знання щодо особливостей розвитку та клінічного перебігу ССО після ЕЛК міопії, що виконана за різними технологіями – LASIK та FemtoLASIK,

Встановлено, що 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.

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.

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.

Доповнені наукові дані щодо значення експресії miR-146a-5p, визначеної у сльозі пацієнтів до ЕЛК міопії, за наявності ССО через 6 місяців після лікування; вона була зменшена у 3,6 рази; у порівнянні з групою контролю та

пацієнтами, в яких ССО не виникло. Експресія miR-450b-5p була збільшеною у 2,5 рази у порівнянні з контролем та у 2,0 рази - з пацієнтами без ССО.

Вміст TGF- β 2 у сльозі пацієнтів до ЕЛК міопії за наявності ССО був зменшеним у 1,6 рази у порівнянні з пацієнтами, в яких ССО не було діагностовано.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

В результаті проведених досліджень здобувачем було розроблено і впроваджено в практику методи прогнозування розвитку синдрому сухого ока після застосування різних технологій ексимерлазерної корекції міопії на підставі детальної діагностики синдрому сухого ока на доопераційному етапі.

Було визначено вплив різних методик ексимерлазерної корекції міопії на виникнення і розвиток синдрому сухого ока в ранні та віддалені терміни спостереження.

Доведено вплив персистуючого синдрому сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії виконаного різними технологіями (LASIK та FemtoLASIK) на функціональні результати у віддалені терміни спостереження.

За результатами, отриманими в даній дисертаційній роботі, було 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.

Було 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 ($p < 0,001$).

Результати проведеного дослідження було впроваджено в навчальний процес на кафедрі офтальмології Національного університету охорони здоров'я України МОЗ України; на кафедрі офтальмології Дніпровського державного

медичного університету; на кафедрі офтальмології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Практичні розробки впроваджені в діяльність: 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

Дослідження проводилось з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини, Настанови з клінічних досліджень та наказів МОЗ України. Достовірність положень та висновків дисертації базується на аналізі результатів спостереження за 65 пацієнтами (130 очей), яким виконано ЕЛК міопії за двома технологіями – LASIK та FemtoLASIK. Для визначення впливу аномалій рефракції на морфологічні зміни рогівки у дослідження включено контрольну групу: 40 людей (80 очей), без аномалій рефракції, без ознак і симптомів ССО та хірургічних втручань на очах в анамнезі. Таким чином, викладені в роботі наукові положення, висновки та рекомендації отримані на достатньому фактичному матеріалі. Достовірність даних підтверджена використанням надійних статистичних методів обробки та аналізу даних та достатнім обсягом спостережень.

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини.

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

Дисертація викладена на 170 сторінках комп'ютерного тексту. Побудована за загальноприйнятою схемою і містить вступ, 6 розділів, висновки, список використаних джерел (256 найменувань).

«Вступ» дисертації відповідає загальноприйнятій схемі написання. В ньому в повній мірі викладена актуальність теми дисертації та обґрунтований її вибір; сформульовані мета і завдання дослідження та методи їх досягнення; описана наукова і практична новизна дослідження; надана інформація щодо апробації результатів роботи та особистої участі дисертанта у виконанні і написанні роботи; відображена загальна характеристика дисертації.

Перший розділ роботи являє собою огляд літератури. Ця частина дисертації побудована за відомими на даний час науковими джерелами, що висвітлюють сучасні погляди науковців на аномалії рефракції, методи їх корекції, ускладнення рефракційної хірургії та відомі ланки патогенезу синдрому сухого ока, визначено основні перспективні сучасні напрямки наукових досліджень в досліджуваній проблематиці. Здобувачем у процесі написання дисертації опрацьовано 256 актуальних літературних праць інших вчених, з яких 17 кирилицею та 239 латиницею, викладена у списку використаної літератури, обсягом 30 сторінок. Перелік джерел представлений здобувачем свідчить про його сучасність та високу обізнаність з результатами наукових досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених за обраною тематикою. Зауважень до розділу немає.

Другий розділ дисертації – «Дизайн дослідження. Матеріал і методи дослідження», описує умови та хід діагностики, хірургічних втручань та лабораторних досліджень. В цьому розділі докладно перераховані критерії включення та виключення пацієнтів з дослідження. Детально і повністю описані всі використані в роботі методики. В підрозділі «Методи статистичного аналізу та математичної обробки результатів дослідження» представлені методи статистичної обробки даних, обґрунтований їх вибір. Всі використані методи

статистичної обробки відповідають стандартам сучасної доказової медицини. Зауважень до розділу немає

У третьому розділі описані результати проведеного дослідження, в якому оцінювався вплив різних технологій ексимерлазерної корекції міопії на розвиток синдрому сухого ока у ранні та віддалені терміни спостереження. Результати клінічних досліджень показали, що методи ЕЛК як Lasik, так і Femto Lasik, впливають на розвиток ССО, але вплив більшою мірою тимчасовий. Частота ССО через 1 місяць після ЕЛК статистично значимо зросла в обох групах спостереження. - на 75,5% після Lasik і на 76,5% після Femto Lasik. Через 3 місяці відмічалось зростання частоти ССО на 63% і на 64,9% в 1-й і 2-й групах. Через 6 місяців частота ССО знизилась у 1-й групі на 38,7% і на 40% у 2-й групі порівняно з результатами попереднього обстеження. Було виявлено 10% пацієнтів з персистуючим ССО після ЕЛК, які не мали проявів ССО до операції. Розділ написано чітко, логічно. Зауважень до даного розділу немає.

Четвертий розділ дисертації висвітлює результати клінічного дослідження, яке оцінювало вплив персистуючого синдрому сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії на віддалені функціональні результати. За результатами цього дослідження у 10,7% випадків рефракційного регресу після ЕЛК міопії було зафіксовано персистуючий ССО. Потовщення епітелію в центрі рогівки після ЕЛК у пацієнтів без ССО було менше на 37,5%, ніж у пацієнтів з персистуючим ССО за результатами AS-OCT. Встановлено, що товщина епітелію рогівки менша при міопії на 6,4%, ніж при відсутності аметропій. Кератотопографічні дані виявляли нерегулярний астигматизм при ССО, який спричинює зниження якості зору, і пов'язані зі змінами товщини епітелію, рефракційним регресом після ЕЛК міопії. Профарбовування поверхні рогівки засвідчувало пошкодження епітелію рогівки при персистуючому ССО після ЕЛК міопії. Зауважень до розділу немає.

У п'ятому розділі роботи наведені результати вивчення експресії miR-146a-5p і miR-450b-5p та вмісту TGF- β 2 в слізній рідині та їх вплив на розвиток

персистуючого ССО через 6 місяців спостереження. Встановлено, що експресія miR-146a-5p, визначена у сльозі пацієнтів до ЕЛК міопії, за наявності ССО через 6 місяців після лікування була суттєво (у 3,6 рази; $p < 0,001$) зменшена у порівнянні з контролем та пацієнтами, в яких ССО не виникло. Експресія miR-450b-5p, визначена у сльозі пацієнтів до ЕЛК міопії, була збільшеною за наявності ССО у 2,5 рази у порівнянні з контролем та у 2,0 рази у порівнянні з пацієнтами без ССО ($p < 0,001$). Вміст TGF- $\beta 2$ 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. Встановлено, що вивчені показники мають вирішальне значення у виникненні ССО через 6 місяців після ЕЛК міопії та визначені критичні пороги прогнозування ССО. Розділ добре ілюстрований рисунками та діаграмами, що дозволяє легко сприймати інформацію. Зауважень до розділу немає

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автором було проведено порівняльний аналіз одержаних під час дослідження результатів із досліджуваної проблематики та даних, висвітлених в літературі. На підставі цього аналізу автором обґрунтована можливість використання представлених маркерів і їх визначених критичних порогів для прогнозу виникнення ССО в практичній діяльності. Визначено, що найбільш перспективним напрямком наукових досліджень в подальшому є саме дослідження біохімічного та імунологічного складу слізної рідини для виявлення ключових факторів впливу на розвиток ССО після ЕЛК міопії. І що саме на цих даних можуть базуватись нові напрямки профілактики і лікування ССО після ЕЛК і як наслідок передбачатимуть отримання бажаного та стабільного рефракційного результату.

Основні результати роботи сформульовані автором у 10 висновках. Всі висновки конкретні, відповідають на поставлені задачі дослідження та базуються на цифрових даних. Зауважень до даного розділу немає.

Оформлення дисертації відповідає вимогам наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 року.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

При детальному вивченні дисертації мною не було встановлено порушення принципів академічної доброчесності. При вивченні дисертації ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації мною не було виявлено. В дисертаційній роботі не використовувались ідеї, розробки, текстові запозичення, наукові результати та матеріали інших авторів без посилання на джерело.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації було опубліковано 15 наукових робіт. З них 3 – 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», 2 статті у виданнях, віднесених до наукометричної бази даних 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. У вашому дослідженні ви визначали нові методи прогнозування ССО після ЕЛК саме при міопії. Чому для дослідження в своїй роботі ви сфокусувались на цій аномалії рефракції без аналізу інших аметропій в даному контексті?

2. У вашому дослідженні було виявлено регрес рефракційного результату після ЕЛК міопії при ССО внаслідок специфічних змін епітеліального шару рогівки. Як ви вважаєте, чи існує взаємозв'язок цих змін з впливом досліджуваних маркерів у слізній рідині?

Зауваження. Принципові зауваження до дисертації відсутні

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Я вважаю, що дисертаційна робота Жовтоштан Марії Юріївни на тему: «Ефективність нових методів прогнозування розвитку синдрому сухого ока після ексимерлазерної корекції міопії» є завершеною і самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати актуальну задачу сучасної медицини – підвищити ефективність ексимерлазерної корекції міопії за допомогою нових методів прогнозування розвитку синдрому сухого ока в післяопераційному періоді. За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертація є роботою, що виконана на високому науково-методичному рівні. Робота відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у «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 січня 2022 р. №44 та вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». На мою думку, Жовтоштан М.Ю. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222-«Медицина».

Офіційний опонент:

керівник відділу патології рогівки

Інституту очних хвороб і тканинної терапії

ім. В.П. Філатова НАМН України

доктор медичних наук, професор

Галина ДРОЖЖИНА

Справжність підпису д.м.н. Дрожиної Г.
засвідчую

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ
ДЕРЖАВНОЇ УСТАНОВИ
«ІНСТИТУТ ОЧНИХ ХВОРОБ І
ТКАНИННОЇ ТЕРАПІЇ
ІМ. В.П. ФІЛАТОВА НАМН УКРАЇНИ»



Г. В. Титар