

ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувача кафедри хірургічних хвороб №2
Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний
університет», академіка НАМН України, доктора медичних наук,
професора Веселовської Зої Федорівни на дисертаційну роботу
Сука Святослава Анатолійовича «Діабетичний макулярний набряк при
непроліферативній діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу (сучасні
аспекти етіології, патогенезу, клініки, діагностики та прогнозування)»,
що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.01.18 – «Офтальмологія» у спеціалізовану вчену раду
Д 26.613.05 у Національному університеті охорони здоров'я
імені П. Л. Шупика**

Актуальність обраної теми дисертації.

Цукровий діабет (ЦД), особливо 2 типу, набув масштабів пандемії у XXI сторіччі. За даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), кількість дорослих (віком 20-79 років) із ЦД у всьому світі у 2021 році досягла 537 млн, що становить 9,8 % населення світу. Зростання кількості хворих на ЦД призводить до значущих медико-соціальних проблем суспільства, в тому числі через розповсюдження інвалідності по зору.

Відомо, що діабетична ретинопатія (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН) є одними із найтяжчих судинних ускладнень цукрового діабету та головних причин сліпоти. У розвинених країнах світу ДМН є найбільш поширеною причиною втрати центрального зору у пацієнтів з ЦД 2 типу. Діабетичний макулярний набряк може бути першим симптомом ДР або виникати на будь-якій стадії її розвитку, у тому числі за відсутності виражених мікросудинних змін.

Існує думка, що ендотеліальні клітини кровоносних судин, перицити, астроцити, клітини Мюллера та нейрони тісно пов'язані між собою, створюють гематоретинальний бар'єр для контролю потоку поживних речовин до невальної частини сітківки, забезпечують енергетичний баланс, підтримують надійне іонне середовище для нейронної сигналізації, регулюють синаптичну передачу та забезпечують адаптивні реакції на навколишнє середовище та зорові функції, та разом складають нейросудинну одиницю сітківки ока. Пошкодження гангліонарних клітин сітківки, активація гліальних клітин, порушення метаболічної взаємодії у межах нейросудинної одиниці свідчать про системний характер ураження сітківки та потребу у мультифакторній терапії.

Незважаючи на прогрес технології оптичної когерентної томографії (ОКТ) та ОКТ-ангіографії, широке використання анти-VEGF терапії, принаймні 40%

пацієнтів з ДМН, за даними літератури, показали недостатню відповідь на лікування. Це потребує розробки нових діагностичних та прогностичних критеріїв та пошуку нових актуальних терапевтичних рішень.

Виходячи з вищевикладеного, дисертаційне дослідження Сук Святослава Анатолійовича, метою якого було підвищення ефективності діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу шляхом дослідження особливостей клінічного перебігу, проявів за даними ОКТ та ангіо-ОКТ, розробки нових діагностичних та прогностичних критеріїв, дослідження нових патогенетичних чинників ДМН, і на підставі отриманих результатів – розробки математичних моделей прогнозування вирішує важливу проблему сучасної офтальмології.

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

Робота була виконана в рамках науково-дослідних робіт кафедри офтальмології НУОЗ України імені П.Л. Шупика: «Клініко-імунологічне обґрунтування нових методів діагностики та лікування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з непроліферативною і препроліферативною діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2 типу» (номер державної реєстрації 0115U005363, 2015-2020 роки), «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (номер державної реєстрації 0116U002821, термін виконання 2016-2020 роки), «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органу зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер державної реєстрації 0120U105324, 2020-2025 роки).

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

У дисертаційній роботі Сука С.А. доповнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу ДМН різних стадій за даними ОКТ. При ДМН всіх стадій встановлено статистично значущу залежність НКГЗ та МКГЗ від середньої товщини центральної області сітківки в квадранті 6*6 ($p < 0,01$), мінімальної товщини сітківки в фовеа, середньої товщини сітківки у центрі макули ($p < 0,01$), середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару через ($p < 0,01$), середньої товщини шару гангліонарних клітин ($p < 0,01$), середньої товщини шару нервових волокон ($p < 0,01$).

Розширено наукові дані щодо клінічного перебігу ДМН різних стадій тяжкості за даними ангіо-ОКТ. Достеменно встановлена залежність НКГЗ і

МКГЗ від показників ангіо-ОКТ, а саме від середньої площі поверхні поверхневої та глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного малюнка поверхневого та глибокого сплетіння при ДМН всіх стадій ($p \leq 0,01$) при ЦД 2 типу.

Вперше встановлено, що запропонований коефіцієнт мікроциркуляції у поверхневому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення на 40% при ДМН 1, при ДМН 2 в 2 рази, при ДМН 3 в 3 рази у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($N=277,47$; $p < 0,01$), коефіцієнт мікроциркуляції у глибокому капілярному сплетінні мав достеменне підвищення в 2 рази при ДМН 1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($N=320,53$; $p < 0,01$). При збільшенні коефіцієнту мікроциркуляції в обох капілярних сплетіннях центральної зони сітківки знижувалися показники НКГЗ та МКГЗ на кожній стадії ДМН ($p \leq 0,05$).

Представлено новий напрямок наукових досліджень в клінічній офтальмології та оновлену патогенетичну концепцію розвитку ДМН на основі комплексної оцінки мікрогліальної активації, антиапоптоїчної активності та стану ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляції та ішемії.

Вперше показано, що у пацієнтів із ДМН при НПДР та ЦД 2 типу вірогідно збільшуються шанси виникнення не низької товщини NFL+GCL+IPL та NFL із зростанням рівня кластерину крові на кожен 1 мкг/мл при середньому ступеню вираженості зв'язку ($AUS=0.682$, $p=0.005$).

Продемонстровано нові дані щодо вірогідного ($p=0,004$) збільшення шансів наявності не низького та високого значення $S_{\text{міжкапілярна}}$ із зростанням рівня фракталкіну на кожен 1 нг/мл при високому ступеню вираженості зв'язку ($AUC=0.777$, $p < 0.001$; $AUC=0.721$, $p=0,004$ відповідно). При цьому показано, що шанси високого значення area thickness вірогідно ($p=0,03$) зменшуються у 10 разів на кожен 1 нг/мл фракталкіну при середньому ступеню вираженості зв'язку ($AUC=0.677$, $p=0.009$).

Вперше встановлено, що вміст s-ICAM в сироватці крові у пацієнтів з ДМН 0 статистично значимо ($p=0,01$) вище, ніж в об'єднаній групі пацієнтів ДМН 1-ДМН 3. Вперше виявлено, що шанси наявності не низького значення товщини NFL вірогідно ($p=0,04$) зменшуються із збільшенням рівня sICAM на кожен 1 нг/мл при середньому ступеню вираженості зв'язку ($AUC=0.650$, $p=0,033$). При цьому виявлено негативну вірогідну кореляцію між концентрацією sICAM-1 та вмістом сироваткового кластерину ($\rho=(-)0.253$, $p=0.0344$). Доведено, що вміст sICAM-1 в крові вірогідно негативно корелює із volume macula ($\rho=(-)0.248$; $p=0.0249$) та товщиною area thickness ($\rho=(-)0.239$; $p=0.0309$).

Порівняння значень концентрації кластерину, фракталкіну та sICAM-1 в

сироватці крові у пацієнтів з ДМН залежно від типу цукрознижувальної терапії показало вірогідно більший вміст кластерину сироватки у хворих, які отримували пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП) у порівнянні із групою хворих із інсулінотерапією ($p=0,006$), статистично значуще збільшення концентрації сироваткового фракталіну ($p=0,02$) та sICAM ($p=0,002$) в групі хворих, що застосовують інсулінотерапію.

Вперше визначено математичні шанси виникнення не низького та високого значення показників стану макули та загального високого ризику погіршення стану макулярної ділянки сітківки залежно від концентрації кластерину, фракталіну та sICAM-1 в сироватці крові у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Практичне значення результатів дослідження.

Автором був розроблений та впроваджений в практику метод підрахунку коефіцієнту мікроциркуляції для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому та глибокому капілярних сплетеннях, завдяки якому можна оцінювати прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу, який розраховується по формулі: $КМ\ ПКС = S\ ФАЗ / КЩ\ ПКС$; $КМ\ ГКС = S\ ФАЗ / КЩ\ ГКС$, де КМ-коефіцієнт мікроциркуляції, ПКС – поверхнєве капілярне сплетіння, ГКС-глибоке капілярне сплетіння, ФАЗ – площа фовеолярної аваскулярної зони ($мм^2$), КЩ- капілярна щільність ($мм^2$). При отриманні КМ ПКС вище, ніж 0,076 і КМ ГКС вище, ніж 0,025 можна прогнозувати погіршення мікроциркуляції центральної зони сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку.

Для оцінювання ризику розвитку та прогресування ДМН при ЦД 2 типу на підставі результатів дисперсійного та регресійного аналізу встановлено порогові значення вмісту кластерину, фракталіну та sICAM-1 в сироватці крові. Для хворих із ЦД 2 типу визначені шанси виникнення не низького та високого значення інструментальних показників стану макули та загального високого ризику погіршення стану макули залежно від концентрації кластерину, фракталіну та sICAM-1 в крові.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику математичну оцінку прогнозу виникнення та розвитку ДМН при ЦД 2 типу із урахуванням вмісту фракталіну, кластерину, sICAM сироватки крові та стажу ЦД 2 типу. Максимальна інформативність найбільш оптимальної моделі складає 77,5% ($p=0,002$).

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

Дисертаційна робота Сука Святослава є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке присвячене вирішенню актуальної проблеми

сучасної офтальмології, виконана на високому науково-методичному рівні, відповідає сучасним вимогам до загальноклінічних, офтальмологічних, біохімічних та імунологічних досліджень.

Достатня для статистичної обробки кількість клінічних обстежень досліджуваної групи 203 пацієнтів (360 очей), імунологічних досліджень (82 пацієнта, 145 очей) з визначення вмісту кластерину, фракталкіну та молекули міжклітинної адгезії-1 в сироватці крові, та загальної кількості пацієнтів 786 пацієнтів (1489 очей) з ДМН з НПДР при ЦД2 з української популяції дозволяють вважати отримані результати достовірними, тобто наукові положення, висновки, рекомендації одержані на достатньому фактичному матеріалі, що відповідає встановленим нормам за якісними та кількісними показниками.

Дослідження проведені з виконанням заходів щодо забезпечення безпеки та здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до чинного законодавства.

Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в групах дослідження достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних. Статистичний аналіз отриманих результатів виконаний з використанням широкого спектру методів параметричних і непараметричних критеріїв, дисперсійного і регресійного аналізу, побудови регресійних моделей - ROC-діаграм та застосування методів математичного моделювання, що повністю підтверджує достовірність отриманих результатів.

Обсяг досліджень, їх характер, обробка матеріалу дозволяють вважати результати роботи вірогідними. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, адекватні поставленим завданням, логічно пов'язані з результатами роботи, одержані на достатньому за об'ємом дослідженнями, дозволяють вважати їх науково обґрунтованими.

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

Дисертація викладена українською мовою на 372 сторінках комп'ютерного тексту тексту. Робота побудована за загальноприйнятою схемою і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділу обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків. Список літератури займає 27 сторінок та включає 246 джерел. Робота ілюстрована 9 формулами, 144 таблицями і 52 рисунками.

«Вступ» дисертації відповідає загальноприйнятим вимогам та містить всі необхідні дані, зауважень не викликає.

У першому розділі «Огляд літератури» узагальнені дані сучасних наукових джерел з проблеми дисертаційного дослідження щодо розповсюдженості та зростання цукрового діабету 2 типу та його ускладнення у вигляді діабетичного макулярного набряку. Значну увагу приділено найновітнішим методам дослідження ДМН, а саме ОКТ та ангіо-ОКТ. Детально проаналізовані дані світової літератури щодо патогенезу ДМН та ролі запалення, судинного компоненту, гліального компоненту та місце кластерину і фракталкіну у розвитку діабетичного макулярного набряку. Аналіз літератури добре сприймається, легко читається, методологічно правильно оформлений. Розділ має позитивну оцінку.

У другому розділі дисертації «Дизайн. Матеріал і методи дослідження» міститься необхідна інформація щодо дизайну дослідження, критерії включення/виключення, детально розписані методики офтальмологічних, клініко-лабораторних, імунологічних досліджень та дані методики мають високий рівень сучасних вимог. Методи статистичної обробки розписані досить детально, відповідають вимогам щодо стандартів доказової медицини. Розділ заслуговує на цілком позитивну оцінку.

У третьому розділі дисертації наводяться дані власних результатів дослідження частоти ДМН з НПДР у пацієнтів при ЦД 2 типу з української популяції (підрозділ 3.1), а також особливості розвитку та прогресування діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з НПДР при цукровому діабеті 2 типу протягом року спостережень (підрозділ 3.2). У підрозділі 3.3-3.6 наводяться особливості клінічного перебігу, стану сітківки та мікроциркуляторного русла за даними ОКТ та ангіо-ОКТ, залежності гостроти зору від показників ОКТ у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком кожної з стадій окремо, та після кожного підрозділу наводиться ілюстрований клінічний приклад. Всі підрозділи насичені таблицями, що спрощує сприйняття серйозного цифрового матеріалу. Рисунки з клінічними картинами хворих наглядно доповнюють викладений матеріал, а резюме в кінці розділу логічно підсумовує отримані результати, які підтверджені статистичними методами досліджень. Розділ написано логічно, матеріал викладено на високому методологічному рівні та заслуговує позитивної оцінки.

Четвертий розділ дисертації присвячений розробці методу підрахунку коефіцієнту мікроциркуляції для визначення стану мікроциркуляторного русла центральної зони сітківки в поверхневому (ПКС) та глибокому капілярних сплетіннях (ГКС). Було встановлено, що коефіцієнт мікроциркуляції у ПКС мав достеменно підвищення на 40% при ДМН1, при ДМН 2 в 2 рази, при ДМН 3 в 3 рази у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($p < 0,01$), коефіцієнт мікроциркуляції у ГКС мав достеменно підвищення в 2 рази при ДМН1 та в 3 рази при ДМН 2 і ДМН 3 у порівнянні з групою контролю та пацієнтами із ДМН 0 ($p < 0,01$). Також був встановлений негативний сильний кореляційний зв'язок між гостротою зору та коефіцієнтом мікроциркуляції у

поверхневому і глибокому капілярних сплетіннях при ДМН різних стадій у пацієнтів з ЦД 2 типу, що дозволило розглядати його в якості прогностичного маркеру зорових функцій у даного контингенту пацієнтів. Розділ насичений рисунками, діаграмами та таблицями. Розділ заслуговує позитивної оцінки.

Розділ 5 присвячений дослідженню вмісту кластерину в сироватці крові при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР при ЦД 2 типу, а також аналізу його зв'язку із морфологічним станом макулярної ділянки сітківки. Із збільшенням рівня кластерину більше 77,2 мг/мл достеменно зростають шанси виявлення не низького значення (але більш сприятливого у порівнянні із високим значенням) товщини NFL+GCL+IPL та NFL макули. Також було встановлено, що вміст кластерину в крові вірогідно негативно корелював із концентрацією sICAM-1 сироватки крові. Порівняння значень кластерину у пацієнтів з ДМН залежно від типу цукрознижувальної терапії виявив вірогідно більший рівень кластерину крові у хворих, які отримують пероральні цукрознижуючі препарати у порівнянні із групою хворих, які отримують інсулінотерапію ($p=0,006$). Вірогідність даних не викликає сумнівів, а розділ заслуговує позитивної оцінки.

У шостому розділі представлені дослідження вмісту фракталкіну в сироватці крові при різних стадіях ДМН у пацієнтів з НПДР при ЦД 2 типу та аналізу його зв'язку із морфологічним станом макулярної ділянки сітківки. Автором визначено порогове значення рівня фракталкіну $\leq 1,632$ нг/мл при чутливості тесту 42,9 % і специфічності 88,4 %, при цьому концентрація фракталкіну має вірогідний середній ступінь вираженості зв'язку із ризиком високого значення area thickness. При менших за поріг рівнях фракталкіну сироватки крові ймовірність шансів виникнення високого значення area thickness становить 56,2 %, при більших – 81,2 %. Порівняння значень фракталкіну у пацієнтів з ДМН залежно від типу терапії виявило статистично значуще збільшення рівня фракталкіну в крові в групі хворих, що застосовують інсулінотерапію ($p=0,02$). Встановлена прогностична значимість рівня фракталкіну крові для оцінки ступеня ДМН за даними офтальмологічних методів дослідження і даний розділ заслуговує позитивної оцінки.

Сьомий розділ присвячений дослідженню вмісту молекули міжклітинної адгезії sICAM-1 в сироватці крові при різних стадіях ДМН в пацієнтів з НПДР при ЦД 2 типу та аналізу зв'язку sICAM-1 із морфологічним станом макулярної ділянки сітківки. Розділ гарно проілюстрований таблицями, рисунками та діаграмами. Встановлена прогностична значимість рівня sICAM-1 в крові для оцінки ступеня ДМН за даними офтальмологічних методів обстеження. Доведено, що вміст sICAM-1 в крові вірогідно негативно корелює із середнім об'ємом та середньою товщиною сітківки в макулярній ділянці. volume macula та area thickness. Зауважень до розділу немає, оцінка позитивна.

Восьмий розділ дослідження присвячений побудові математичних моделей прогнозування розвитку та прогресування ДМН. Для з'ясування ролі

фракталкіну, кластерину і sICAM-1 у розвитку і прогресуванні ДМН було проведено багатомірний дискримінантний аналіз із залученням таких показників як тривалість ЦД, наявність ДР, рівні кластерину, фракталкіну та sICAM в сироватці крові. Представлені 5 моделей дискримінації та формули функціональних класів з наведеними клінічними прикладами практичного застосування для прогнозування перебігу ДМН. Максимальна інформативність найбільш оптимальної моделі складає 77,5% ($p=0,002$). Розділ написано логічно, вірогідність даних не викликає сумнівів, а розділ заслуговує позитивної оцінки.

У дев'ятому розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» автором було проведено порівняльний аналіз одержаних результатів з даними сучасної літератури за темою дисертаційного дослідження. Запропонований автором метод підрахунку коефіцієнту мікроциркуляції центральної зони сітківки та встановлений негативний сильний кореляційний зв'язок його з гостротою зору при ДМН різних стадій у пацієнтів з НПДР та ЦД 2 типу дозволяє розглядати коефіцієнт мікроциркуляції центральної зони сітківки як прогностичний маркер зорових функцій та використовуватися в практичній діяльності пересічного офтальмолога. Автором обгрунтована роль запалення, судинного компоненту, гліального компоненту у патогенезі розвитку ДМН, а також доцільність дослідження рівнів кластерину і фракталкіну, sICAM-1 в сироватці крові як діагностичних маркерів виникнення ДМН. Аналіз математичної моделі прогнозування ДМН має високу точність на рівні 77,5%, що дозволяє автору рекомендувати формули розрахунку функціональних класів до використання в клінічну практику. На основі отриманих даних дисертантом вказані можливі подальші кроки і нові терапевтичні шляхи в лікуванні ДМН, а саме застосування не тільки блокаторів неоваскуляризації, але й поліпшення (стабілізування) морфо-функціонального стану нейросудинної одиниці ока, зменшення нейрогліальної дегенерації та набряку макули, підсилення антиапоптотичних властивостей компонентів нейроглії сітківки за рахунок використання кластерину та фракталкіну. Зауваження по даному розділу відсутні.

Висновки відповідають завданням дослідження та повністю відображають результати проведеної роботи.

Дисертаційна робота оформлена у відповідності до державних стандартів та діючих вимогам МОН України.

Наявність ознак академічного плагіату та порушень академічної доброчесності.

Під час вивчення дисертаційної роботи Сука С.А. текстових запозичень, збігів, ідентичності чи схожості викладених даних без відповідних посилань не було. Робота не містить ознак академічного плагіату та відповідає принципам

наукової доброчесності. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним та перевірений програмою «Strikeplagiarism.com», всі цитати правильно позначені та правильно відображені в списку літератури, всі текстові співпадиння мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних джерел.

В даному дисертаційному дослідженні не були використані матеріали і висновки дисертації Сук С.А. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук «Оптимізація тактики ведення дітей з ретинопатією недоношених».

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і рефераті.

Основні результати дисертації опубліковано у 34 роботах, які відповідають вимогам наказу МОН України №1220 від 23.09.2019 року «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», в тому числі у 2 монографіях, а також у 17 статтях, які відповідають вимогам «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», з яких 6 – входять до наукометричної бази SCOPUS, отримано 1 патент України на винахід, а також 12 робіт – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних, 1 стаття – огляд літератури та 1 деклараційний патент.

Зауважень до кількості та якості публікацій наукових праць за темою дисертації немає.

Матеріали, викладені у рефераті, повністю відповідають дисертаційному дослідженню.

Питання, недоліки дисертації та реферату щодо їх змісту і оформлення.

Під час вивчення роботи виникли наступні питання:

1. Наскільки важливим в практичній діяльності офтальмолога є розрахунок коефіцієнту мікроциркуляції у пацієнтів з цукровим діабетом? І чи ці математичні розрахунки не обтяжують роботу офтальмологів?
2. В тексті і висновках автором вживається не типово для доказової медицини узагальнення - «...математичні шанси виникнення не низького та високого значення...». Чому саме обрано таку риторику, якщо мова йде про ризик?

3. В роботі застосовано оригінальну та не типову характеристику сітківки, а саме «...нейрональний (гліальний) та судинний компоненти сітківки ока...»? Ви маєте посилання, або ви це ваше особисте нововведення?
4. Що дозволяє стверджувати, що запропонована «патогенетична концепція розвитку ДМН на основі комплексної оцінки ...**антиапоптотичної активності**... та стану ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляції та ішемії». Поясніть ствердження стосовно антиапоптотичної активності.

Зауваження:

Незважаючи на цілком позитивну оцінку дисертаційної роботи хочу відзначити основний її недолік – перевантаження даними імунологічних обстежень та математичних обробок, що ускладнює сприйняття матеріалу, а також ряд таблиць краще було б представити у вигляді діаграм, графіків, рисунків.

Зазначені зауваження не носять принциповий характер, не знижують високий науково-клінічний рівень дисертації.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.

Рекомендовано до впровадження в практику спосіб підрахунку коефіцієнту мікроциркуляції центральної зони сітківки поверхневого та глибокого капілярного сплетіння, завдяки якому можна оцінювати прогресування діабетичного макулярного набряку при ЦД 2 типу, який розраховується по формулі: $KM\text{ ПКС} = S \cdot \Phi A3 / K\text{Щ ПКС}$; $KM\text{ ГКС} = S \cdot \Phi A3 / K\text{Щ ГКС}$, де КМ-коефіцієнт мікроциркуляції, ПКС – поверхневе капілярне сплетіння, ГКС-глибоке капілярне сплетіння, $\Phi A3$ – площа фовеолярної аваскулярної зони (мм^2), КЩ- капілярна щільність (мм^2). При отриманні КМ ПКС вище, ніж 0,076 і КМ ГКС вище, ніж 0,025 можна прогнозувати погіршення мікроциркуляції центральної зони сітківки та прогресування діабетичного макулярного набряку.

Пороговим значенням вмісту кластерину сироватки крові є 77,0 мкг/мл. При обраному оптимальному порозі для товщини $NFL+GCL+IPL$ (>115) мкн чутливість тесту становить 59,6%, специфічність – 75,0%, а для товщини NFL (>31 мкн) чутливість тесту становить 56,7%, специфічність 76,2%. При більших за поріг рівнях кластерину сироватки крові ймовірність шансів виникнення не низького значення товщини $NFL+GCL+IPL$ та товщини NFL макули складає 85,0-87,2%, а при менших – 43,9%.

Пороговим значенням вмісту фракталіну сироватки крові для високого значення (≥ 354 мкн) $area\ thickness$ визначено $\leq 1,632$ нг/мл при чутливості тесту 42,9% і специфічності 88,4%. При менших за поріг рівнях фракталіну сироватки крові ймовірність шансів виникнення високого значення $area\ thickness$ складає 56,2%, при більших – 81,2%.

Пороговим значенням вмісту sICAM сироватки крові для не низького значення товщини NFL (>31 мкм) визначено вміст $\leq 587,7$ нг/мл при чутливості тесту 63,3%, специфічності 76,2%.

Максимальна інформативність найбільш оптимальної моделі математичної оцінки прогнозу виникнення та розвитку ДМН при ЦД 2 типу із урахуванням вмісту фракталіну, кластерину, sICAM сироватки крові та стажу ЦД 2 типу складає 77,5% ($p=0,002$).

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційне дослідження Сука Святослава Анатолійовича «Діабетичний макулярний набряк при непроліферативній діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу (сучасні аспекти етіології, патогенезу, клініки, діагностики та прогнозування)» є самостійною завершеною науковою роботою, що містить обґрунтовані наукові положення та результати, які розв'язують важливу науково-прикладну проблему сучасної офтальмології - підвищення ефективності діагностики та прогнозування діабетичного макулярного набряку при непроліферативній діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2 типу шляхом дослідження особливостей клінічного перебігу, проявів за даними ОКТ та ангіо-ОКТ, розробки нових діагностичних та прогностичних критеріїв, дослідження нових патогенетичних чинників ДМН, і на підставі отриманих результатів – розробки математичних моделей прогнозування.

Представлена дисертаційна робота сучасна, актуальна, вносить вклад в теоретичну та практичну офтальмологію, за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробаціях на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пп. 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17.11.2021, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України № 40 від 12.01.2017, а її автор Сук Святослав Анатолійович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.18 – «Офтальмологія».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри хірургічних хвороб №2
Приватного вищого навчального закладу
«Київський медичний університет»,
академік НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Підпис	<i>Веселовська</i>	свідчую
	<i>Олег БАЗІЧЕВ</i>	
"02"	09	20 25 р.



Зоя ВЕСЕЛОВСЬКА

*Відрук надішлю до
сиріжован. Вені
ратид 6.613.05 2.09.2025
Віктор секретар*

*Канд. мед. н., декан кафедри (Матвій
Лисенко)*