

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора **МОГІЛЕВСЬКОГО** Сергія Юрійовича на дисертацію Мохаммада Машхура Мохаммада Маса'деха на тему: «Ефективність новітніх методів прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації на підставі клінічних та біомолекулярних зв'язків», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.069, що утворена згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 26 від 22 лютого 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 103 від 21 лютого 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) наразі є однією з головних причин сліпоти пацієнтів у західних країнах. Це захворювання вражає задній відділ ока та пошкоджує макулу, ділянку сітківки з високим рівнем фоторецепторних клітин, що відповідає за центральний зір. Більше 30 мільйонів людей у всьому світі втратили зір через це захворювання. В Україні більше 1 мільйона людей старшого віку мають різноманітні прояви дистрофії на сітківці. Відомо, що у виникненні ВМД відіграє роль генетичний фактор. Також відомо, що існує декілька генів які впливають на виникнення та прогнозування ВМД. Автором була обрана комбінація трьох поліморфізмів трьох генів (rs1800629 гена TNF, rs1061170 гена CFH, rs11200638 гена HTRA1). В Україні майже відсутні роботи, що присвячені вивченню клініко-діагностичних та генетичних особливостей комплексного прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації. У зв'язку з цим вивчення вказаних питань є актуальним, має практичне та соціально-економічне значення.

Тому, обрана тема дисертаційного дослідження Мохаммада Машхура Мохаммада Маса'деха на тему: «Ефективність новітніх методів прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації на підставі клінічних та біомолекулярних зв'язків», однозначно є актуальною і вкрай важливою як для

теоретичної, так і для практичної медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація загалом виконана на високому науковому та методичному рівні, відповідно вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 4 наукових фахових виданнях а також представлені 3-ма тезами матеріалів міжнародних науково-практичних конференцій. Результати дослідження презентувалися на 3 науково-практичних конференціях професійного спрямування, що дозволило впровадити їх у навчальний та лікувальний процес.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Автором уперше було встановлено, що серед мешканців Подільського регіону України старших 40 років виявляються комбінації генотипів генів, які можуть відповідати за експресію біомолекулярних речовин, що приймають участь в розвитку ВМД. Зокрема, високу прогностичну значущість відносно виникненням обох форм ВМД ($p < 0,001$) мали комбінації генів TNF (rs1800629), CFH (rs1061170), HTRA1 (rs11200638): G/A-T/T-G/G , G/G-T/T-G/G та G/G-T/T-G/A.

Було виявлено, що носійство мінорної алелі А гена HTRA1 (rs11200638) підвищує шанс виникнення «сухої» форми ВМД у 2,88 рази, а «вологої» – в 2,43 рази. При цьому носійство поліморфного варіанту генотипу - GA збільшує ризик розвитку «сухої» форми ВМД у 6,84 разів, а «вологої» – у 1,88 рази. Гомозиготне носійство мінорної алелі (AA) підвищує шанс виникнення «сухої» форми ВМД у 2,39 рази, «вологої» форми ВМД у 13,30 рази.

Автором показано, що успадкування поліморфних варіантів гена CFH (rs1061170) теж грає важливу роль у розвитку ВМД. Носійство мінорної алелі С

підвищує шанси виникнення «сухої» форми захворювання у 2,31 рази, а «вологої» – у 3,96 рази. Носійство гетерозиготного генотипу (ТС) підвищує ризик розвитку «сухої» форми ВМД у 1,98 рази, а «вологої» – у 1,35 рази. Водночас генотип СС збільшує шанс виникнення «сухої» форми ВМД у 2,84 рази, а «вологої» – у 7,56рази.

Вперше було показано, що існує взаємозв'язок між розвитком ВМД та окремими варіантами генотипу гена TNF (rs1800629). Наявність мінорної алелі А підвищує шанс виникнення «сухої» форми захворювання у 2,39 рази, а «вологої» – в 2,74 рази. Носійство гетерозиготного варіанту поліморфізму (GA) підвищує ризик виникнення «сухої» форми ВМД у 2,68 рази, а неоваскулярної форми – у 4,05 рази. У гомозиготних носіїв мінорної алелі (AA) збільшує шанс виникнення «сухої» форми патології у 2,90 рази, а «вологої» – у 2,24 рази.

Водночас, вперше встановлено, що комбінації генотипів G/G-T/T-G/G, G/A-T/T-G/G та G/G-T/T-G/A відіграють протективну роль у виникненні хвороби.

Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми та обґрунтовано доводять необхідність оцінки впливу поліморфізму генів на розвиток вікової макулярної дегенерації.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на належному науково-практичному рівні і базується на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень.

Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. У відповідності до завдань дослідження всім обстеженим було виконано оптичну когерентну томографію для визначення профілю сітківки та макулярної ділянки сітківки. Для генетичного обстеження виділення ДНК здійснювали за стандартним протоколом. Екстракцію проводили з біологічного матеріалу, який отримували методом букального зішкрібу. Для

визначення поліморфізму застосували методи полімеразно ланцюгової реакції у режимі реального часу (ПЛР РЧ). Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно. Назва дисертації відповідає її змісту. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Здобувач показав високий рівень володіння методологією наукової діяльності, як на етапах підготовки до проведення дисертаційних досліджень – проведення інформаційно-патентного пошуку, розробка плану досліджень, його мети та завдань, обрання необхідних методів дослідження тощо, так і безпосередньо у процесі виконання досліджень – володіння клінічними методиками, виконання статистичної обробки отриманих результатів, здатність до їх узагальнення, аналізу, обґрунтування та формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовка та оформлення публікацій у науковій пресі. Вважаю, що дисертантом повністю на високому рівні вирішена поставлена мета дисертаційного дослідження та виконані завдання, поставлені у дисертаційній роботі.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження значно розширюють існуючі знання та надають нових вагомих відомостей щодо діагностики та прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації. Отримані дисертантом результати

надають нових важливих відомостей стосовно асоціації окремих поліморфних варіантів генів TNF (rs1800629), CFH (rs1061170), HTRA1 (rs11200638) з розвитком вікової макулярної дегенерації. Застосування в практичній роботі запропонованих рекомендацій у комплексі з клінічними даними та іншими алгоритмами функціональної діагностики допоможе у постановці правильного діагнозу і прогнозуванні перебігу ВМД.

Результати дослідження використовуються у практичній роботі ТОВ «ОПТИМАЛ-М». Матеріали роботи впровадженні у навчальний процес кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, кафедри медичної біології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація складається із вступу, 7 розділів, з яких 4 розділи – власні дослідження, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. На початку дисертації наведений “Перелік умовних скорочень”, який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

Дисертаційна робота написана автором із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень. В дисертації обґрунтовано актуальність теми, висвітлені мета, завдання роботи, її наукова новизна та практичне значення.

У «Вступі» дисертації автор переконливо доводить актуальність теми, завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні задачі дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на наукових та науково-практичних конференціях, впровадження їх в практику закладів охорони здоров'я тощо.

Огляд літератури побудований на аналізі великої кількості сучасних джерел інформації і свідчить про вміння дисертанта працювати з літературою, добре

володіння ним методами аналізу та синтезу наукової інформації, що присвячена підвищенню ефективності, діагностики та прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації, шляхом визначення ролі факторів ризику та генетичного поліморфізму генів-кандидатів (rs1800629 гена TNF, rs1061170 гена CFH і rs11200638 гена HTRA1) у її виникненні та прогресуванні серед української популяції. Даний розділ закінчується резюме, з якого можна зрозуміти, чому автором обрані мета та завдання роботи.

В другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведені характеристики обстежених хворих на вікову макулярну дегенерацію, застосованих методів дослідження, а також подані детальні критерії включення та виключення з дослідження. Автор детально описує нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснював верифікацію діагнозів та застосовував методи обстеження.

Основні результати проведеної дисертантом роботи знайшли своє відображення у 3, 4, 5 та 6 розділах дисертації. Саме в них автор характеризує клінічні особливості ВМД, зміни клінічних, лабораторних та молекулярно-генетичних показників у хворих. Всі вказані розділи роботи закінчуються формулюванням резюме, які додатково підкреслюють важливість результатів досліджень.

У третьому розділі дисертації автором наводяться отримані дані щодо зв'язку поліморфізму гена HTRA1 (rs11200638) та розвитку вікової макулярної дегенерації у обстеженій популяції. Отримані в цьому розділі дані дали можливість виявити асоціацію однонуклеотидного поліморфізму цього гена з розвитком ВМД. Носійство мінорної алелі А підвищує шанс виникнення «сухої» форми захворювання у 2,88 разів (OR=2,88; 95 % ДІ 1,84 – 4,49), а «вологої» – в 2,43 рази (OR=2,43; 95% ДІ 1,57 – 3,77) ($p<0,001$). Носійство генотипу GA збільшує ризик розвитку «сухої» форми ВМД у 6,84 разів (OR=6,84; 95 % ДІ 3,51 – 13,34), а «вологої» – у 1,88 рази (OR=1,88; 95 % ДІ 1,08 – 3,30) ($p<0,01$). Гомозиготне носійство мінорної алелі (AA) підвищує шанс виникнення «сухої» форми ВМД у 2,39 рази (OR=2,39; 95 % ДІ 0,21 – 26,82) ($p<0,001$), «вологої» форми ВМД у 13,30 рази (OR=13,30; 95 % ДІ 1,68– 105,10) ($p<0,001$).

В четвертому розділі дисертації представлено дані відносно асоціації поліморфних варіантів гена CFH (rs1061170) і розвитку вікової макулярної дегенерації. Отримані дані показали частоту окремих його поліморфізмів у осіб з ВМД. Носійство мінорної алелі С підвищує шанси виникнення «сухої» форми захворювання у 2,31 рази (OR=2,31; 95 % ДІ 1,5-3,55), а «вологої» – у 3,96 рази (OR=3,96; 95 % ДІ 2,59-6,04) ($p<0,001$). Носійство гетерозиготного генотипу (ТС) підвищує ризик розвитку «сухої» форми ВМД у 1,98 рази (OR=1,98; 95 % ДІ 1,12–3,52), а «вологої» – у 1,35 рази (OR=1,35; 95 % ДІ 0,77 – 2,37) ($p<0,001$). Водночас генотип СС збільшує шанс виникнення «сухої» форми ВМД у 2,84 рази (OR= 2,84; 95 % ДІ 1,10 – 7,31), а «вологої» – у 7,56 рази (OR=7,56; 95 % ДІ 3,16 – 18,09) ($p<0,001$).

У п'ятому розділі дисертації автором наводяться отримані дані щодо зв'язку поліморфізму гена TNF (rs1800629) і виникнення вікової макулярної дегенерації. Дисертантом була встановлена асоціація однонуклеотидного поліморфізму гена TNF (rs1800629) з розвитком обох форм вікової макулярної дегенерації. Носійство мінорної алелі А підвищує шанс виникнення «сухої» форми захворювання у 2,39 рази (OR=2,39 ; 95 % ДІ 1,75 – 4,29), а «вологої» – в 2,74 рази (OR= 2,74; 95 % ДІ 1,75 – 4,29) ($p<0,001$). Носійство гетерозиготного варіанту поліморфізму (GA) підвищує ризик виникнення «сухої» форми ВМД у 2,68 рази (OR=2,68 ; 95 % ДІ 1,49 – 4,81), а неоваскулярної форми – у 4,05 рази (OR= 4,05; 95 % ДІ 2,25 – 7,28) ($p<0,001$). Успадкування гомозиготного генотипу AA збільшує шанс виникнення «сухої» форми патології у 2,90 рази (OR= 2,90; 95 % ДІ 0,73 – 11,58), а «вологої» – у 2,24 рази (OR=2,24; 95 % ДІ 0,54 – 9,22) ($p<0,05$).

В шостому розділі наведено результати аналізу асоціації комбінацій однонуклеотидних поліморфізмів генів CFH, HTRA1 та TNF з ризиком розвитку вікової макулярної дегенерації. Статистично значущий зв'язок із «сухою» формою ВМД був виявлений для 5 комбінацій поліморфних варіантів генотипів. Серед них найбільшу прогностичну значущість мали: G/A-C/C-G/A (ВШ = 10,27, 95% ДІ: 1,26-83,8; $p = 0,02$; (AUC=0,976; ДІ=0,92-1,0), G/A-T/C-G/A (ВШ = 9,32,

95% ДІ: 3,09-28,11, $p < 0,001$; $AUC=0,905$ (ДІ=0,794-1,0) та G/A-T/T-G/A (ВШ = 8,03, 95% ДІ: 1,75-36,91, $p=0,005$; $AUC=0,881$ (ДІ=0,712-1,0).

З ризиком розвитку «вологої» форми ВМД була виявлена асоціація з 4 комбінаціями генотипів. Найбільш значущими з яких були G/A-C/C-G/A (ВШ = 14,68, 95% ДІ: 1,87-115,21; $p = 0,003$; ($AUC=0,976$; ДІ=0,92-1,0) і G/A-C/C-G/G (ВШ = 11,95, 95% ДІ: 1,50-95,24; $p = 0,002$; ($AUC=0,976$; ДІ=0,92-1,0). Також 4 типи комбінацій генотипів були асоційовані з ризиком розвитку захворювання для загальної групи пацієнтів з ВМД, з яких високу прогностичну значущість мала G/A-C/C-G/A (ВШ = 12,53, 95% ДІ: 1,66-94,77; $p = 0,005$ ($AUC=0,96$; ДІ=0,91-0,99).

Сьомий розділ присвячено узагальнюючому аналізу отриманих результатів роботи, їх співставлення із існуючими науковими даними. Автором доведена наукова та практична цінність отриманих результатів. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених досліджень.

Основні результати роботи сформульовані автором у 7 висновках. Всі висновки конкретні, містять відповіді на поставлені задачі дослідження, базуються на цифрових даних та засвідчують важливість врахування впливу поліморфізмів генів кандидатів на розвиток вікової макулярної дегенерації.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації, які на них ґрунтуються можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр офтальмології вищих навчальних медичних закладів України, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах.

9. Запитання до здобувача. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Запитання до здобувача:

1. Яку класифікацію ВМД ви використовували в своєму дослідженні? Відомо, що загальноприйнятою є класифікація AREDS. В даному випадку виникає питання, ви аналізуєте ВМД 4 категорії за AREDS - ексудативну і атрофічну відповідно або йде мова про трансформацію «сухої» форми ВМД (більш ранньої) у «вологу»?
2. В вашому дослідженні, ви виявили, що існує взаємозв'язок між розвитком ВМД та окремими варіантами генотипу гена TNF (rs1800629). Наявність мінорної алелі А підвищує шанс виникнення «сухої» форми захворювання у 2,39 рази, а «вологої» - в 2,74 рази. Чому на вашу думку саме носійство гетерозиготного варіанту, а не гомозиготного мінорної алелі А гена TNF (rs1800629) асоційовані з значно більшим ризиком розвитку вологої форми ВМД?

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації:

1. Хотілось би, щоб положення наукової новизни, практичної значимості і висновки були більш компактні.
2. Оформлення деяких розділів дисертації не завжди чітко відповідають вимогам Наказу №40 від 12.01.2017 Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».
3. В дисертації зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У тексті дисертації, наукових публікаціях Мохаммада Машхура Мохаммада Маса'деха не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації

або фальсифікації результатів. За результатами перевірки на плагіат програмним засобом «UNICHECK» текст дисертації є оригінальним, а зафіксовані окремі співпадиння стосуються термінології, посилань на наукову літературу, або загальноживаних фраз.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На мою думку дисертаційна робота Мохаммада Машхура Мохаммада Маса'деха на тему: «Ефективність новітніх методів прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації на підставі клінічних та біомолекулярних зв'язків», є завершеною і самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати актуальну задачу сучасної медицини – підвищити ефективність діагностики та прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації шляхом визначення ролі генетичного поліморфізму генів-кандидатів *HTRA1* (*rs11200638*), *CFH* (*rs1061170*) та *TNF* (*rs1800629*) у її виникненні та прогресуванні у пацієнтів в Україні та розробки методів прогнозування на підставі клінічних і біомолекулярних зв'язків, що є важливим, зважаючи на необхідність кваліфікованої та ефективною допомоги хворим. 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. Одержані під час її виконання, результати мають вагомим значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. 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». Мохаммад Машхур Мохаммад Маса'дех

заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри офтальмології
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
д.мед.н., професор

Сергій МОГІЛЕВСЬКИЙ