

ВІДГУК

офіційного опонента, д.мед.н. професора Ульянової Надії Анатоліївни 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) – це одне з найбільш поширених захворювань органів зору та є основною причиною порушень зору у людей віком старше 60 років. ВМД має прогресуючий характер, а гострота зору знижується через те, що захворювання уражає центральний відділ сітківки ока – макулу. У наш час проблема ВМД набула особливої актуальності у зв'язку зі збільшенням тривалості життя людей і процесом постаріння населення, тобто підвищення питомої ваги осіб похилого віку в структурі всієї популяції в країнах з високим рівнем економічного розвитку.

В Україні ситуація з поширеністю ВМД незмінно погіршується. У загальній структурі сліпоти більше 60% припадає на дистрофічні зміни сітківки, серед яких ВМД займає далеко не останнє місце. Так, за останні 20 років щорічна кількість пацієнтів з цією патологією, вперше визнаних інвалідами по зору, збільшилася в 2,5 рази. Численні генетичні фактори, ліпідний обмін, оксидативний стрес і старіння відіграють важливу роль в етіології ВМД. Встановлено, що CFH і ARMS2/HTRA1 є двома найбільш помітними локусами ризику серед 103 ідентифікованих локусів, асоційованих із ВМД. Дисертант обрав комбінацію трьох поліморфізмів трьох генів (rs11200638 гена HTRA1, rs1061170 гена CFH, rs1800629 гена TNF). В Україні мало робіт, 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 виконана на належному науковому та методичному рівні, відповідному вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 4 наукових фахових виданнях а також представлені матеріали міжнародних науково-практичних конференцій у трьох тезах. 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.

Отримані дисертантом конкретні результати досліджень, основні положення та висновки дисертації, які ґрунтуються на результатах дослідження, характеризуються науковою новизною.

Дисертантом 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 генотипів 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) є показником те, що шанс виникнення «сухої» форми ВМД підвищується у 2,88 разів, 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.

Автор показав, 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 7,56 рази. Було вказано, 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.

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.

Дисертаційне дослідження базується на достатньому кількісному матеріалі спостережень та ретельному якісному і кількісному формуванні груп дослідження відповідно до його мети і завдань. Досліджували 291 пацієнта, серед яких 186 пацієнта з різними формами ВМД – основна група, та 105 пацієнтів без ВМД – група порівняння. 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 показників 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. 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

Представлена на рецензування робота свідчить, що здобувач володіє методологією наукової діяльності, клінічними методиками, методами статистичної обробки отриманих результатів, їх узагальнення, аналізу, обґрунтування та формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовки та оформлення публікацій у наукових виданнях.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів представлено дисертаційного дослідження полягає в отриманні нових знань щодо патогенезу та прогнозування розвитку вікової макулярної дегенерації. Отримані результати надають нових важливих відомостей стосовно асоціації окремих поліморфних варіантів генів HTRA1 (rs11200638), CFH (rs1061170), TNF (rs1800629) з розвитком вікової макулярної дегенерації. Застосування в практичній роботі

запропонованих рекомендацій у комплексі з клінічними даними та іншими алгоритмами функціональної діагностики допоможе прогнозувати перебіг ВМД.

Результати дослідження використовуються у практичній роботі ТОВ «ОПТИМАЛ-М». Матеріали роботи впровадженні у навчальний процес на кафедрі 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.

Розділ 1 «Сучасні аспекти діагностики та патогенезу вікової макулярної дегенерації: роль генетичних чинників» 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 вивченню підвищення 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 в української популяції. Даний розділ закінчується резюме, з якого можна зрозуміти, чому автором обрані мета та завдання роботи.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження», в ньому наведено характеристики обстежених хворих на вікову макулярну дегенерацію, застосовані методи 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 пацієнтів, зміни клінічних, лабораторних та молекулярно-генетичних показників у хворих. Всі вказані розділи роботи закінчуються формулюванням резюме, які додатково підкреслюють важливість результатів досліджень.

Розділ 3 «Дослідження асоціації поліморфізму rs11200638 гена HTRA1 з розвитком вікової макулярної дегенерації», в 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, зокрема встановлено як наявність мінорної алелі А, генотипу GA та гомозиготне носійство мінорної алелі (AA) корелює з ризиком виникнення різних форм ВМД.

Розділ 4 «Дослідження асоціації rs1061170 гена CFH з розвитком вікової макулярної дегенерації», в 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, зокрема виявлено, як носійство мінорної алелі С, гетерозиготного генотипу (ТС) та генотипу СС корелює з різними формами ВМД.

Розділ 5 «Дослідження асоціації поліморфізму rs1800629 гена TNF з розвитком вікової макулярної дегенерації 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. Автор зазначає, як носійство мінорної алелі А, гетерозиготного варіанту поліморфізму (GA) та успадкування гомозиготного генотипу AA підвищує шанс виникнення «сухої» та «волої» ВМД.

Розділ 6 «Дослідження асоціації комбінацій однонуклеотидних поліморфізмів генів CFH (rs1061170), HTRA1 (rs11200638) та TNF (rs1800629) з розвитком вікової макулярної дегенерації», наведено результати аналізу асоціації комбінацій однонуклеотидних поліморфізмів генів CFH, HTRA1 та TNF з ризиком розвитку вікової макулярної дегенерації. Виявлено статистично значущий зв'язок із «сухою» формою ВМД для 5 комбінацій поліморфних варіантів генотипів. З ризиком розвитку «волої» форми ВМД була виявлена асоціація з 4 комбінаціями генотипів. 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).

Розділ 7 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» 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. Вони конкретні, містять відповіді на поставлені задачі дослідження, базуються на цифрових даних та засвідчують важливість врахування впливу поліморфізмів генів кандидатів на розвиток вікової макулярної дегенерації.

Цілком робота викладена у сучасному науковому стилі. Зустрічаються поодинокі технічні помилки в тексті, які не впливають на загальний зміст та не знижують значимість представленого матеріалу.

Під час рецензування роботи виникли декілька запитань:

1. В групі 2 Ваших спостережень були пацієнти з «сухою» ВМД. Чи були серед них пацієнти з різними стадіями захворювання? Якщо ТАК, то яка частка серед них була з ранньою, а яка з пізньою «сухою» ВМД?
2. Відомо, що рання «суха» ВМД може переходити у «вологу» форму. Чи спостерігали Ви такий розвиток захворювання у Ваших пацієнтів 2 групи? Якщо ТАК, то які особливості досліджених Вами поліморфізмів у них спостерігались?
3. В чому полягає практичне значення отриманих Вами результатів?

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. 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.

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація 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 ефективної допомоги хворим. За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів є науковою роботою, що виконана на високому науково-методичному рівні. Одержані під час виконання дисертації результати мають вагомое значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. Робота у повній мірі 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:

Завідувач відділу
посттравматичної патології ока
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної
терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»
доктор медичних наук, професор

Н. А. Ульянова

*Справити підпису проф. Ульянової Н. А.
засвідчую*

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



Н. А. Ульянова