

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента ЗВО, доцента кафедри очних хвороб, ЖМУДЬ Тетяни Михайлівни на дисертацію Осами Мохаммада Мітеба Аль-Джарраха на тему: «оптимізація сучасних підходів лікування вологої форми вікової макулярної дегенерації з урахуванням клінічних та біомолекулярних маркерів», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.082 створена згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 147 від 29 вересня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 2 від 28 вересня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми. Вікова макулярна дегенерація є однією з найпоширеніших проблем погіршення та втрати зору, особливо у людей старше 60 років. Вона становить 9% усіх випадків сліпоти по всьому світу, що безупинно збільшується щонайменше як на 600 000 щорічно внаслідок старіння населення.

Результати досліджень стосуються встановленню ризику резистентності до anti-VEGF терапії при «вологій» формі вікової макулярної дегенерації за умови наявності генетичних факторів rs2010963 гена VEGFA, rs11200638 гена HTRA1 та rs1800629 TNF. Дослідження поліморфізмів генів rs2010963 VEGFA, rs11200638 HTRA1 та rs1800629 TNF може також сприяти розумінню особливостей лікуванні вікової макулярної дегенерації.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача. Дисертантом проведено інформаційно-патентний пошук, у роботі проаналізовано велику кількість джерел зарубіжної і української літератури переважно за останнє десятиріччя, визначено пріоритет в розумінню особливостей лікування вікової макулярної дегенерації. Відтак, у роботі коректно сформульована мета, для реалізації якої були поставлені чіткі

завдання і адекватно підібрані сучасні та високотехнологічні методи дослідження і аналізу даних.

Отже, науковий рівень дисертації за поставленими завданнями і використаними методиками досліджень є передовим, сучасним і адекватним. Проведений аналіз даних є повним і виконаний на сучасному рівні з використанням адекватно підібраних математичних і статистичних методів. Отримані результати є достовірними і науково обґрунтованими.

По матеріалам дисертаційного дослідження опубліковано 7 наукових робіт, із яких 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК при МОН України; 3 наукових праць було видано у матеріалах науково-практичних конференцій. Також результати роботи обговорювались на міжнародних науково-практичних конференціях.

Робота в цілому подана як суцільне закінчене наукове дослідження, виконана та підготовлена на високому науковому рівні і базується на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень (162 хворих на вологу форму вікової макулярної дегенерації, 105 практично здорових осіб).

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

Отримані в ході дослідження результати полягають в тому, що вперше в популяції подільського регіону України визначалась клінічна ефективність anti-VEGF терапії в пацієнтів із «воловою» формою ВМД при наявності поліморфізмів rs11200638 гена HTRA1, rs2010963 гена VEGFA та rs1800629 гена TNF.

У результаті дослідження виявлено, що наявність мутантної алелі С rs2010963 гена VEGFA вірогідно підвищує ризик резистентності до anti-VEGF терапії. Особливо виражену схильність до резистентності при наявній

алелі С спостерігали в ділянках ОКТ 2 (OR=5,89; 95 % CI 3,31 – 10,49) та ОКТ 3 (OR=4,76; 95 % CI 2,79 – 8,13). Водночас у носіїв мутантних генотипів ТС та СС найбільша прогностична значущість була встановлена в ділянках ОКТ 2, ОКТ 4, та ОКТ 8 ($p < 0,001$). Серед пацієнтів з гетерозиготою ризик відсутності відповіді на лікування в цих частинах ретини був вищим у 2,7 рази (RR=2,7; 95 % CI 1,556 – 4,8), 2,9 рази (RR=2,9; 95 % CI 1,7 – 5,03), та у 2,6 рази (RR=2,6; 95 % CI 1,6 – 4,12) відповідно, ніж у пацієнтів з генотипом ОНП ($p < 0,001$). Разом з тим, для носіїв варіанту СС ризик був значно вищим і в ділянці ОКТ 2 був більшим у 6,1 рази (RR=6,1; 95 % CI 3,66 – 10,27), в зоні ОКТ 4 – 4,9 рази (RR=4,9; 95 % CI 2,9 – 8,29), а в ділянці ОКТ 8 – 4,23 рази (RR=4,23; 95 % CI 2,7 – 6,556) ($p < 0,001$), ніж у хворих з генотипом ТТ ($p < 0,001$).

Низька клінічна ефективність anti-VEGF терапії при наявності мутантної алелі А поліморфізму rs1800629 гена TNF найбільш виражено спостерігалась у ділянках ОКТ 3, ОКТ 4 та ОКТ 8, які у 2,01 (OR=2,01; 95 % CI 1,169 – 3,45), 3,1 (OR=3,1; 95 % CI 1,686 – 5,7) та 2,81 (OR=2,81; 95 % CI 1,56 – 5,059) рази мали більшу схильність до розвитку резистентності до препаратів anti-VEGF. Також виявлено, що при генотипі GA найбільша прогностична значущість прослідковується в ділянках ОКТ 4 (RR=1,77; 95 % CI 1,218 – 2,56) і ОКТ 8 (RR=1,9; 95 % CI 1,17 – 3,175) ($p < 0,05$), а при генотипі AA – у зонах ОКТ 4 (RR=3,77; 95 % CI 2,17 – 6,58), ОКТ 8 (RR=3,1; 95 % CI 1,7 – 5,59). Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми та обґрунтовано доводять необхідність оцінки впливу поліморфізму генів на розвиток вікової макулярної дегенерації.

Використання молекулярно-генетичного аналізу поліморфізмів rs1800629 TNF, rs1061170 CFH, rs11200638 HTRA1 у комплексі з клінічними даними та іншими алгоритмами функціональної діагностики допоможе у встановлення ризиків до лікування анти-VEGF терапії.

Дані, які були отримані в результаті даного дослідження можуть бути використані як референтні при дослідженні схильності людей до даного захворювання.

У дисертації вирішено всі поставлені завдання, проведений скрупульозний і всебічний аналіз отриманих даних, сформульовані висновки, які є повними і науково обґрунтованими. В опублікованих наукових працях здобувача повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які випливають із них.

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

Основні методи дослідження, які автор використав у роботі, базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Результати дослідження сформовані внаслідок обстеження достатньої кількості хворих на вологу форму вікової макулярної дегенерації, практично здорових осіб та даних ретроспективного аналізу. Дана робота має чітко сформульовані мету і завдання дослідження. Дисертаційне дослідження проведене на основі коректної методології і вибудований коректний клінічний дизайн, який відповідає загальним принципам наукового пізнання і біоетичним принципам досліджень.

Отримані результати, наукові положення і висновки ґрунтуються на чіткій методології, достатній кількості обстежених хворих, логічно випливають з поставлених завдань дослідження і є науково обґрунтованими. Групи дослідження сформовані коректно, що дозволяє проводити їх наступне статистичне порівняння.

Методи збору даних, які використані в роботі, як і методи математичного аналізу та статистичної обробки відповідають поставленим завданням і є загальноприйнятими методами.

Вважаю, що отримані дисертантом результати, наукові положення та висновки є значущими і науково обґрунтованими.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Поставлені наукові завдання повністю розв'язані в дисертаційній роботі на високому науковому рівні. Для кожного завдання підібрані оптимальні методи дослідження, які дозволили отримати достовірні результати. В роботі для обробки отриманих даних використані всебічні статистичні методи, які дозволили провести аналіз. Статистична обробка первинного матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Здобувач відмінно здійснив огляд літератури та провів порівняння отриманих даних із відомими дослідженнями.

Таким чином, дисертація написана на високому науковому рівні, здобувач оволодів методологією наукової діяльності і доводить отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи НДР кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова МОЗ України за темою: «Мультидисциплінарний підхід до діагностики, лікування та профілактики захворювань органу зору травматичного, інфекційного, дегенеративного характеру на клітинному рівні», № державної реєстрації 0117U003119 і виконана відповідно плану наукових досліджень ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Дисертант є співвиконавцем вказаної тематики НДР.

Дослідження є вагомим для медичної науки, воно відкриває нові можливості для діагностики та прогнозування вікової макулярної дегенерації.

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.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження рекомендується надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес медичних навчальних закладів у курси офтальмології.

Отримані здобувачем результати досліджень впроваджені в практичну діяльність офтальмологічних закладів охорони здоров'я України.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.
Внаслідок перевірки матеріалів дисертації Осами Мохаммада Мітеба Аль-Джарраха можна стверджувати, що відсутні ознаки академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації, не виявлено маніпуляцій із алфавітом, пробілами, прихованим текстом. Рукопис дисертації було перевірено на наявність можливих порушень правил академічної доброчесності системою сервісу «strikeplagiarism». Наявні співпадіння відповідають власним публікаціям, загальноживаними термінам і фразам, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерела.

Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта, текст дисертації є оригінальним.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Узагальнюючи вказане, варто відзначити, що дисертація Осами Мохаммада Мітеба Аль-Джарраха на тему: «оптимізація сучасних підходів лікування вологої форми вікової макулярної дегенерації з урахуванням клінічних та біомолекулярних маркерів», є завершеною і самостійною

кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати актуальну задачу сучасної медицини – Встановлення ризику резистентності до anti-VEGF терапії при «вологій» формі вікової макулярної дегенерації за умови наявності генетичних факторів rs2010963 гена VEGFA, rs11200638 гена HTRA1 та rs1800629 TNF, 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 вагоме 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». Аль-Джаррах Осама заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

к. мед. н., доцент ЗВО

кафедри очних хвороб

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Тетяна ЖМУДЬ