

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук професора
Могілевського Сергія Юрійовича 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, створену 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»**

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) є пріоритетною проблемою сучасної офтальмології. Це захворювання призводить до необоротної сліпоти та втрати працездатності, а також переважно вражає населення середнього та старечого віку. Щороку проблема стає ще більш актуальною у зв'язку зі зростанням середньої тривалості життя, старінням популяції, збільшенням хронічних хвороб, що нівелюється прогресом у галузі медицини, в тому числі як серед методів генетичних обстежень, так і у діагностиці захворювань очей.

ВМД є мультифакторним захворюванням; метаболічні, генетичні фактори, а також спосіб життя лежать в основі схильності, розвитку та тяжкості хвороби. Встановлено, що генетична схильність до ВМД становить 46-71%, а двома найбільш помітними локусами ризику вважають CFH та ARMS2/HTRA1.

Через обмежену кількість варіантів профілактики та лікування ВМД постійно досліджуються нові терапевтичні підходи вирішення цієї проблеми. Наявні методи лікування захворювання є достатньо коштовні, а терапія – тривалою, з ймовірністю наявності у людини резистентності, що викликає повну або часткову неефективність застосування сучасних препаратів. Одним з основних медикаментозних методів лікування неоваскулярної форми ВМД є

anti-VEGF терапія, що базується на введенні інгібіторів фактора росту ендотелію судин. Саме тому було припущено, що anti-VEGF терапія значно покращить зір і якість життя пацієнтів із «вологою» формою ВМД. Цей вид терапії на сьогодні являється стандартом у лікуванні «вологої» форми хвороби. Однак багато пацієнтів не реагують на цю терапію і їх зір не прокрашуються через макулярний фіброз або атрофію.

Однією з можливих причин резистентності до цього виду лікування є ондонуклеотидні поліморфізми генів, які напряду чи опосередковано пов'язані з патофізіологією ВМД.

В Україні практично відсутні роботи, що присвячені встановлення вивченню резистентності до anti-VEGF терапії при «вологій» ВМД. За умов наявності генетичних факторів rs2010963 гена VEGFA, rs11200638 гена HTRA1 та rs1800629 TNF, тому з'ясування цих питань є актуальним, і має практичне та соціально-економічне значення.

Тому, дисертаційна робота Осамі Аль-Джарраха на тему: «Оптимізація сучасних підходів лікування вологої форми вікової макулярної дегенерації з урахуванням клінічних та біомолекулярних маркерів» є своєчасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення актуальної задачі сучасної офтальмології – встановленню ризику резистентності до anti-VEGF терапії при «вологій» ВМД за умов наявності генетичних маркерів rs2010963 гена VEGFA, rs11200638 гена HTRA1 та rs1800629 TNF.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація загалом виконана на високому 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 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.

Наукова новизна отриманих в ході дослідження результатів полягає в тому, що вперше в популяції Подільського регіону України визначалась клінічна ефективність anti-VEGF терапії в пацієнтів із «вологою» формою ВМД при наявності поліморфізмів rs11200638 гена HTRA1, rs2010963 гена VEGFA та rs1800629 гена TNF.

У результаті дослідження дисертантом 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 раза (RR=2,7; 95 % CI 1,556 – 4,8), 2,9 раза (RR=2,9; 95 % CI 1,7 – 5,03), та у 2,6 раза (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 раза (RR=6,1; 95 % CI 3,66 – 10,27), в зоні ОКТ 4 – 4,9 раза (RR=4,9; 95 % CI 2,9 – 8,29), а в ділянці ОКТ 8 – 4,23 раза (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.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 4 наукових фахових виданнях а також представлені трьома тезами матеріалів міжнародних науково-практичних конференцій. Результати дослідження презентувалися на 3 науково-практичних конференціях професійного рівня і впроваджені у навчальний та лікувальний процес.

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 мети і 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 показників макулярної ділянки сітківки. 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 rs11200638 гена HTRA1, rs2010963 гена VEGFA та rs1800629 гена TNF 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, 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 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. Даний розділ закінчується резюме, з якого можна зрозуміти, чому автором обрані мета та завдання роботи.

В другому розділі «Матеріали та методи дослідження» автор детально

описує етапи дисертаційного 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 Осама Аль-Джаррах характеризує клінічні особливості пацієнтів, зміни клінічних показників у хворих. Всі вказані розділи роботи закінчуються формулюванням резюме, які додатково підкреслюють важливість результатів досліджень.

У третьому розділі дисертації автором було встановлено, що при проведенні анти-VEGF терапії препаратом афліберсепт у пацієнтів з «волоогою» формою ВМД, які є мешканцями Подільського регіону України, у 33,4% випадків спостерігається резистентність до лікування. Аналіз відповіді за анатомічними показниками в різних ділянках сітківки не виявив статистично значущих відмінностей, хоча чисельні значення резистентності до антиангіогенної терапії в ділянках ОКТ 4, ОКТ7 і ОКТ 8 становлять 39-41%. На противагу індивідуальним показникам, середньо групові значення товщини сітківки в різних ділянках після проведення першої і останньої ін'єкції статистично значуще не відрізняються від аналогічних показників до лікування. Середньо групове значення гостроти зору після проведення останньої ін'єкції статистично значуще збільшується в 2,05 рази (на 0,18), порівняно з цим показником до лікування

В четвертому розділі дисертації наводяться отримані дані щодо впливу поліморфізму rs11200638 гена HTRA1 на клінічний ефект anti-VEGF терапії у пацієнтів з ВМД. При оцінці розподілу поліморфних варіантів ОНП серед хворих та групи порівняння було виявлено переважання генотипів GA та AA у пацієнтів з ВМД. Було виявлено статистичну значущість різниці ефективності лікування пацієнтів із «волоогою» формою ВМД, що отримували anti-VEGF терапію, залежно від варіантів поліморфізму rs11200638 ($p < 0,05$) як на високому ($p < 0,01$),

так і на майже абсолютному рівнях ($p < 0,001$). Найгірший ефект був серед представників генотипу AA поліморфізму rs11200638. До прикладу, у осіб з наявністю мутантного генотипу середня гострота зору збільшилась лише на 0,1 після повного курсу anti-VEGF терапії, що не дає змоги стверджувати про безперечний ефект лікування. Не було встановлено статистичної значущості щодо того, що наявність мутантної алелі А підвищує ризик резистентності до anti-VEGF терапії як після першої ін'єкції, так і по проходженню повного курсу лікування ($p > 0,05$). При оцінці впливу мутантних генотипів на ефективність anti-VEGF терапії не виявлено статистично значущий ефект генотипів GG, GA та AA поліморфізму rs11200638 на резистентність до anti-VEGF терапії ($p > 0,05$).

У п'ятому розділі дисертації представлено дані відносно впливу поліморфізму rs2010963 гена VEGFA на клінічний ефект anti-VEGF терапії в пацієнтів з ВМД та визначено його роль як прогностичного маркера відповіді до лікування. При оцінці розподілу поліморфних варіантів ОНП серед хворих та групи порівняння було виявлено значне переважання носіїв мутантних генотипів TC і CC у пацієнтів з ВМД, що імовірно вказує на їх вплив у виникненні захворювання. Було встановлено, що наявність мутантної алелі С підвищує ризик резистентності до anti-VEGF терапії як після першої ін'єкції, так і по проходженню повного курсу лікування ($p < 0,05$). Особливо сильний вплив поліморфізму після проведеної терапії 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), що імовірно вказує на гетерогенний вплив rs2010963 на сітківку ($p < 0,001$). При оцінці впливу мутантних генотипів на ефективність anti-VEGF терапії було виявлено, що носійство як гетерозиготного варіанту ОНП, так і гомозиготного варіанту за мінорною алеллю значно сприяло виникненню резистентності до лікування ($p < 0,05$). В носіїв TC та CC найбільша прогностична значущість була встановлена в ділянках ОКТ 2, ОКТ 4, та ОКТ 8, що імовірно вказує на гетерогенний вплив поліморфізму на різні зони сітківки ($p < 0,001$). Серед пацієнтів з генотипом TC ризик резистентності до лікування в цих ділянках ретини був вище у 2,7 раза (RR=2,7; 95 % CI 1,556 – 4,8), 2,9 раза (RR=2,9; 95 %

CI 1,7 – 5,03), та у 2,6 раза (RR=2,6; 95 % CI 1,6 – 4,12) відповідно, ніж у пацієнтів з диким типом ОНП ($p < 0,001$). Разом з тим, для носіїв варіанту CC ризик був значно вищий і в ділянці ОКТ 2 був більшим у 6,1 раза (RR=6,1; 95 % CI 3,66 – 10,27), в зоні ОКТ 4 – 4,9 раза (RR=4,9; 95 % CI 2,9 – 8,29), а в ділянці ОКТ 8 – 4,23 раза (RR=4,23; 95 % CI 2,7 – 6,556) ($p < 0,001$), ніж у хворих з генотипом TT ($p < 0,001$). Високі показники χ^2 і статистично високо значущі значення p ($p < 0,001$) серед усіх досліджуваних зон ОКТ та гостроти зору в носіїв генотипів TC або CC вказують на виражений ступінь асоціації rs2010963 гена VEGFA з виникненням резистентності до дії anti-VEGF препаратів, що дозволяє використовувати досліджуваний ОНП як прогностичний маркер відповіді до anti-VEGF терапії.

В шостому розділі наводяться отримані дані щодо впливу поліморфізму rs1800629 гена TNF на клінічний ефект anti-VEGF терапії в пацієнтів з ВМД.

При оцінці розподілу поліморфних варіантів ОНП серед хворих та групи порівняння було виявлено значне переважання мутантних генотипів у пацієнтів з ВМД. Було встановлено, що наявність мутантної алелі А підвищує ризик резистентності до anti-VEGF терапії як після першої ін'єкції, так і по проходженню повного курсу лікування ($p < 0,05$). Особливо сильний вплив ОНП після проведеної терапії спостерігали в ділянках ОКТ 4 (OR=3,1; 95% CI 1,686 – 5,7), ОКТ 8 (OR=2,81; 95% CI 1,56 – 5,059) та ОКТ 3 (OR=2,01; 95% CI 1,169 – 3,45), що імовірно вказує на гетерогенний вплив rs1800629 на сітківку. При цьому, у ділянці макули шанс резистентності до anti-VEGF терапії протягом лікування знижувався, що може свідчити про наростання ефективності лікування з часом у ділянці жовтої плями. При оцінці впливу мутантних генотипів на ефективність anti-VEGF терапії було виявлено, що носійство як гетерозиготного варіанту ОНП, так і гомозиготного варіанту за мінорною алеллю значно сприяло виникненню резистентності до лікування ($p < 0,05$). Найбільша прогностична значущість при генотипі GA була встановлена 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) та при оцінці зміни показників гостроти зору в пацієнтів з ВМД (RR=4,2; 95% CI 2 – 8,98).

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. Вони конкретні, містять відповіді на поставлені задачі дослідження, базуються на цифрових даних та засвідчують важливість врахування впливу поліморфізмів генів кандидатів на лікуванні вікової макулярної дегенерації.

Дисертація добре ілюстрована, містить 6 рисунків, 21 таблицю та 2 додатки.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертантом обґрунтовані підходи щодо сучасного лікування вікової макулярної дегенерації, направлені на встановлення ризику резистентності до anti-VEGF терапії при «вологій» формі вікової макулярної дегенерації за умов наявності генетичних факторів rs2010963 гена VEGFA, rs11200638 гена HTRA1 та rs1800629 TNF. Пацієнтам із «вологою» формою ВМД рекомендовано проводити молекулярно-генетичне дослідження одонуклеотидних поліморфізмів rs2010963 VEGFA та rs1800629 TNF з метою прогнозування відповіді на лікування за допомогою anti-VEGF препаратів.

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 та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Запитання:

1. В своїй дисертаційній роботі Ви обстежували пацієнтів – мешканців Подільського регіону України. Як Ви вважаєте, чи можна інтерпретувати дані Ваших обстежень на всю українську популяцію?

2. Чи враховували ВИ вплив соматичних захворювань пацієнтів на результати лікування пацієнтів з ВМД?

3. Якщо в процесі Ваших досліджень Ви встановили у пацієнта ризик резистентності до анти-VEGF терапії, то які рекомендації Ви запропонуєте в подальшому лікуванні?

Зауваження:

4. На мою думку, робота дещо перевантажена статистичним матеріалом, є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

5. Оформлення дисертації не завжди відповідає наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 року.

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

При вивченні дисертації мною не було встановлені порушення принципів академічної доброчесності. Рукопис дисертації Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах на тему: «Оптимізація сучасних підходів лікування вологої форми вікової макулярної дегенерації з урахуванням клінічних та біомолекулярних маркерів», обсягом 138 сторінок друкованого тексту було перевірено плагіат програмним засобом «антиплагіатна Інтернет-система strikeplagiarism». Рівень оригінальності становить 84.41 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі спів падіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

На мою думку дисертація Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах на тему: «Оптимізація сучасних підходів лікування вологої форми вікової макулярної

дегенерації з урахуванням клінічних та біомолекулярних маркерів», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у 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.

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень.

За актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повністю відповідає вимогам «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 наказу № 40 МОН України від 12.01.2017, а її автор Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в 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

С.Ю. Могілевський