

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук професора БЕЗДІТКА Павла Андрійовича на дисертацію Осамі 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»

### *1. Ступінь актуальності обраної теми.*

Вікова дегенерація жовтої плями (ВМД) — це прогресуюче дегенеративне захворювання сітківки, при якому найбільше уражається макула. Це найпоширеніша причина сліпоти у Великобританії, і вона вражає переважно людей похилого віку.

Вікова макулярна дегенерація проходить різні стадії, які називаються ранньою, середньою та прогресуючою. Першими ознаками є жовтуваті відкладення на сітківці, які називаються друзами. Потім розвиваються аномалії кольору сітківки: більш бліді ділянки, які називаються гіпопігментацією, і темніші ділянки з гіперпігментацією. Розвинена ВМД має дві форми, вологу та суху, обидві з яких призводять до втрати зору. Поширений сухий ВМД характеризується атрофією сітківки – вона втрачається, а ділянки сітківки та зору втрачаються. Оскільки вважалося, що плями нагадують країни на карті, їх назвали «географічною атрофією» (GA). Втрачається найбільш детальний центральний зір, що ускладнює керування автомобілем, читання чи розпізнавання облич. Протягом останніх років завдяки розвитку молекулярної генетики було виявлено численні генетичні алелі ризику вікової макулярної дегенерації. На цей час ідентифіковано щонайменше 103 локуси, асоційовані з захворюванням. Гени мають сильний вплив на патогенез вікової макулярної дегенерації, оскільки вони беруть участь у багатьох процесах, зокрема у факторах комплементу, метаболізмі ліпідів, ангіогенезі, імунитеті, клітинному русі, апоптозі та проліферації, а також клітинному з'єднанні.

Завдяки відомостям з боку генетики було створено провідний метод боротьби з неоваскулярною формою вікової макулярної дегенерації – anti-VEGF терапію. Однак, абсолютна ефективність даного методу лікування проявляється не у всіх досліджуваних, що також належить обґрунтуванню за допомогою вивчення генетичного коду. Тому проведення генетичних досліджень для передбачення майбутнього ефекту anti-VEGF терапії у лікуванні вікової макулярної дегенерації є актуальним завданням сучасної офтальмології.

## ***2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.***

Дисертаційна робота Осами Мохаммада Мітеба Аль-Джарраха виконана на високому науковому рівні, дисертантом здійснено ґрунтовний огляд та аналіз сучасних літературних джерел за темою дослідження, сформульована мета та окреслені завдання роботи.

Основні результати дисертаційної роботи висвітлено в 7 наукових роботах, із яких 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих Порядком 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 3 тезах доповідей в матеріалах у матеріалах науково-практичних конференцій.

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

В роботі вперше в популяції подільського регіону України визначалась клінічна ефективність anti-VEGF терапії в пацієнтів із «волоогою» 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 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.***

Результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, є науково обґрунтованими, адже базуються на достатній кількості клінічних обстежень. Дисертантом були раціонально обрані методи дослідження. Дисертантом було належним чином опановано методи статистичного аналізу, що дозволило якісно опрацювати

отримані дані і порівняти їх із наявними даними, опублікованими у літературних джерелах.

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

При виконанні дисертаційного дослідження аспірант показав якісний рівень володіння методологією наукової діяльності. На етапах підготовки до проведення дисертаційних досліджень дисертант чітко сформулював мету та завдання дисертаційного дослідження, визначив його об'єкт і предмет, обрав інформативні методи дослідження, сформував групи дослідження тощо. У процесі виконання досліджень дисертант використав клінічні методики, виконав статистичну обробку отриманих результатів, проявив здатність до їх узагальнення, аналізу, обґрунтував та сформулював основні положення та висновки дисертації, підготував та оформив публікації у науковій пресі. Здобувачем повністю на високому рівні вирішена поставлена мета дисертаційного дослідження та виконані завдання, поставлені у дисертаційній роботі.

#### **6. Теоретичне і практичне значення 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.

#### **6. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.**

Дисертація Аль-Джарраха Осами викладена державною мовою,

побудована за класичною схемою і оформлена згідно існуючих вимог.

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.

**У розділі 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 українській популяції. Даний розділ закінчується резюме, з якого можна зрозуміти, чому автором обрані мета та завдання роботи.

**У розділі 2** «Матеріали та методи дослідження», в ньому наведено 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 розділі 3** 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, середньогрупові значення товщини сітківки в різних ділянках після проведення першої і останньої інекції статистично значуще не відрізняються від аналогічних показників до лікування. Середньогрупове значення гостроти зору після проведення останньої інекції статистично значуще збільшується в 2,05 рази (на 0,18), порівняно з цим показником до лікування

**У розділі 4** 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 A 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 розділі 5 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 C 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  $\chi^2$  і статистично високозначущі 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.

**У розділі 6** 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).

**У розділі** «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» присвячено присв'ячено 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 3 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 таблиць та 2 додатка.

**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. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.***

1.Ваша робота присвячена виявленню генів резистентності до афліберсепту. На Ваш погляд чи зміняться гени резистентності при застосуванні інших молекул анти-VEGF препаратів?

2.Які дії лікаря офтальмолога, якщо у пацієнта діагностована волога форма ВМЛ, є потреба в застосуванні анти-VEGF препаратів, але генетичні дослідження виявили гени резистентності до афліберсепту?

Суттєвих недоліків у змісті чи формі роботи немає. Допущено ряд помилок при написанні і інтерпретації ряду генетичних і статистичних термінів, що ускладнюють сприйняття і потребують виправлення, але, в цілому, не впливають на зміст та цінність роботи.

Зазначені зауваження не впливають на загальне позитивне ставлення до роботи, не зменшують її наукової новизни та практичної значущості і тому не є перешкодою для її представлення в спеціалізовану вчену раду для офіційного захисту.

### ***10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.***

Результати перевірки дисертаційної роботи та наукових публікацій Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах антиплагіатною інтернет-системою «StrikePlagiarism.com» встановлена оригінальність тексту без ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікування даних, що свідчить про повне дотримання авторкою засад академічної доброчесності та корпоративної етики.

### ***11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.***

Узагальнюючи вказане, варто відзначити, що 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» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44. Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту з метою присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри офтальмології

Харківського національного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

Павло БЕЗДІТКО