

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Львівського національного
медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України
академік НАМН України, д.фарм.н.,
проф. Зіменковський Б.С.

«05» жовтня 2020 року



ВИСНОВОК

ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Захаревич Галини Євгенівни

«Оптимізація діагностики розвитку та прогресування мікросудинних порушень при діабетичній ретинопатії за наявності цукрового діабету 2 типу» здобувача ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Комісія, створена згідно рішення вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 5-ВР від 30 вересня 2020 р.) у складі голови комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації, професора кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, професора Новицького Ігоря Ярославовича та рецензентів: професора кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, доцента Сергієнко Вікторії Олександрівни та доцента кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, доцента Колішецької Марти Андріївни, проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії Захаревич Галини Євгенівни освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з дисертацією та опублікованими науковими працями, які розкривають основний зміст дисертації, заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації

дисертаційної роботи та відповіді здобувача на запитання присутніх на фаховому семінарі кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 4 від 05 жовтня 2020 року).

Актуальність теми дисертації. Внаслідок епідемії цукрового діабету (ЦД) одним із пріоритетів в офтальмології є проблема діабетичної ретинопатії (ДР). Протягом перших десяти років захворювання на ЦД частота розвитку ДР збільшується з 20% до майже 50%. За даними статистичних досліджень на непроліферативну ДР страждають близько 93 млн хворих на ЦД, на проліферативну ДР майже 17 млн, а на діабетичний макулярний набряк – 21 млн. Серед ускладнень ЦД ДР – одне з найбільш несприятливих, оскільки призводить до сліпоти та інвалідизації хворих. Факторами ризику розвитку ДР є гіперглікемія, гіпертензія, гіперліпідемія. Сучасними дослідженнями показано, що розвиток ДР залежить не тільки від рівня та тривалості гіперглікемії, але й від генетичних чинників, оскільки навіть при строгому глікемічному контролі спостерігаються ретинальні ушкодження у певної частки пацієнтів з ЦД 2 типу. При ДР порушення мікроциркуляції сітківки призводить до її ішемії, що завдяки викиду васкулоендотеліального фактору росту (VEGFA) призводить до неоваскуляризації сітківки і переходу діабетичної непроліферативної ретинопатії (ДНПР) у діабетичну проліферативну ретинопатію (ДПР), крововиливів з новоутворених судин в порожнину склоподібного тіла і сітківку, що, у свою чергу, призводить до раптової втрати зору та відшарування сітківки. До індукторів утворення VEGFA відносять гіпоксію, гіперглікемію, окислювальний стрес.

Отже, у патогенезі ДР на рівні VEGFA замикається порочне коло мікроциркуляторних порушень, що пояснює неефективність тільки глікемічного контролю для попередження порушень зору. Низкою сучасних досліджень показано етнічні відмінності в поліморфізмі гену VEGFA, що може пояснювати різні результати генетичних досліджень в різних популяціях, а також – низьку

ефективність застосування блокаторів неоангіогенезу у певної частини хворих. В Україні подібні дослідження не були проведені, тому доцільно визначити поліморфізм гену VEGF у хворих на ДР в українській популяції та визначити зв'язок розвитку та прогресування ДР з поліморфізмом гена васкулоендотеліального фактора росту судин (VEGFA; rs2010963 і rs699947).

Новизна дослідження та одержаних результатів. Набули подальшого уточнення дані про перебіг ДР. Показано, що хворі з ДПР були молодшими за інших пацієнтів з ДР на 5-9 років, діабет тривав у них найдовше (8-15 років), а його перебіг майже у всіх був некомпенсованим (93,4% хворих). У кожного хворого з ДПР була наявна неоваскуляризація тих чи інших тканин ока або гемофтальм; майже половина хворих мала макулярний набряк.

Вперше показано, що рівень VEGFA у внутрішньоочній рідині (ВОР) перевищував контрольний у 1-й групі у 5,5 разів, у другій – у 6,0 разів і у 3-й – у 9,5 разів ($p < 0,01$ у всіх випадках). Багаторазове (у 5-6 разів) збільшення рівню VEGFA у ВОР є передуючим патогенетичним фактором розвитку ДНПР, а його подальше збільшення обумовлює розвиток ДПР.

Вперше показана наявність прямого і значущого впливу величини вмісту VEGFA у ВОР на стадію ДР і тривалість діабету при первинному огляді ($p = 2,27E-08$ і $p = 6,15E-05$, відповідно), а також – значущий вплив збільшення вмісту VEGFA у ВОР на ймовірність розвитку неоваскуляризації тканин ока, а також – гемофтальму і ДПР ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що підвищення ймовірності розвитку неоваскуляризації диску зорового нерву відбувається одночасно з підвищенням вмісту VEGFA у ВОР більш 992 пг/мл; неоваскуляризації деінде – більше 923 пг/мл; гемофтальму – більше 1005 пг/мл; неоваскуляризації в скловидне тіло – більше 1022 пг/мл; ДПР – більше 926 пг/мл.

Вперше для хворих з української популяції показано, що поліморфізм rs2010963 гена VEGFA мав зв'язок з ДР ($\chi^2 = 6,34$; $p_{(\chi^2)} = 0,04$).

Поліморфізм rs2010963 впливав на рівень у ВОР VEGFA (максимальний

рівень мав генотип ризику C/C), та мав зв'язок зі статтю (частіше зустрічався у чоловіків, ніж у жінок: 3:1), наявністю ДПР та неоваскуляризацією диску зорового нерву ($p < 0,05$).

Водночас і поліморфізм rs699947 мав зв'язок з ДР ($\chi^2=9,53$; $p_{(\chi^2)}=0,01$); поліморфізм rs699947 впливав на максимальну гостроту зору з корекцією (МГЗК), (мінімальна - при генотипі C/C), центральну товщину сітківки (ЦТС), (максимальна при генотипі C/C), рівень у ВОР VEGFA (максимальний рівень – при генотипі C/C), а також наявність ДПР та гемофтальму ($p < 0,05$).

Вперше показано, що показники «Тривалість діабету», «Стать» та «rs2010963» мали прямий, а «Вік» і «rs699947» – зворотний зв'язок з ймовірністю розвитку як ДР, так і ДПР ($p < 0,001$). Показана залежність прогресування ДР від генотипів rs2010963 і rs699947: найшвидший розвиток ДР був притаманний гаплотипам C/C–C/C та G/C–C/C, а найповільніший – гаплотипам G/C–A/A і G/G–A/A. Розрахована регресійна модель, яка характеризує залежність швидкості прогресування ДР від поліморфізмів rs2010963 і rs699947 гена VEGFA та має високу прогностичну здатність: $R=0,714$; $R^2=0,514$; $F=93,9$; $p < 0,001$.

Теоретичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Наукове значення полягає у визначенні шляхів оптимізації діагностики розвитку прогресування мікросудинних порушень за наявності цукрового діабету 2 типу, а саме роль поліморфізмів rs2010963 та rs699947 гена VEGFA.

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи дозволили сформулювати низку практичних положень. Предковий генотип G/G rs2010963 є протекторним для розвитку ДР: носії цього генотипу мають у 1,8 рази знижений ризик у порівнянні з пацієнтами без ЦД2Т. Для хворих з ЦД2Т носіїв предкового генотипу G/G rs2010963 ризик розвитку ДПР знижений у 3,3 рази, тоді як для носіїв гетерозиготи G/C та гомозиготи C/C – збільшений у 2,5 рази та 1,8 рази, відповідно ($p=5,6E-0,3$). Алель C rs2010963 у 2,6 рази збільшує

ризик розвитку ДПР у порівнянні з контрольною групою (OR=2,61; 95% ВІ 1,61-4,23). Для хворих з ЦД2Т носіїв предкового генотипу C/C rs699947 ризик розвитку ДПР збільшений у 3,8 рази (OR=3,75; 95% ВІ 1,70-8,31) у порівнянні з контролем. У хворих з ЦД2Т ризик виникнення ДПР є вищим за наявності предкової гомозиготи C/C rs699947 (у 2,8 рази; OR=2,83; 95% ВІ 1,21-6,61). У носіїв гетерозиготи C/A у порівнянні з контролем знижений ризик ДПР у 2,5 рази (OR=0,40; 95% ВІ 0,19-0,84), а у хворих на ЦД2Т – у 2,9 рази (OR=0,35; 95% ВІ 0,15-0,83).

Наявність мінорного гомозиготного генотипу A/A попереджувало розвиток ДР у хворих на ЦД2Т. У хворих з ДР генотип за мажорною алеллю C/C rs699947 мав асоціацію з ДПР та у 3,8 рази підвищував ризик її розвитку (OR=3,75; 95% ВІ 1,70-8,31) у порівнянні з іншими генотипами. Носії гаплотипу G/C-C/C мають у три рази збільшені шанси розвитку ДР при ЦД2Т у порівнянні з пацієнтами, які ЦД2Т не мали (контрольна група). У хворих на ЦД2Т наявність гаплотипу G/G-C/A у 2-3 рази зменшувало шанси розвитку ДПР, тоді як наявність гаплотипу G/C-C/C у 4-10 разів такий ризик збільшувало. Гаплотип C/C-C/A є маркером ДПР, оскільки зустрічався тільки за умов наявності цього стану ($p < 0,05$).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів дослідження, оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні для обґрунтування наукових положень дисертації. Сформульовані в дисертації положення базуються на достатній кількості хворих та використанні сучасних діагностичних, лабораторних, молекулярно-генетичних методів досліджень. Було обстежено 302 особи, використано дані 302 медичних карт амбулаторних/стаціонарних хворих та інших форм медичної статистики, проведено 302 молекулярно-генетичних дослідження.

При аналізі отриманих результатів здобувачем Захаревич Галиною Євгенівною було застосовано засоби програмного забезпечення SPSS 11.0, MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004-2012), MedCalc (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2013). Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

Первинні матеріали дисертації перевірені комісією, яка була створена наказом ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України № 3413-з від 08.12.2017 р. «Про склад комісій з перевірки первинної документації науково-дослідних робіт», у складі: голова – д.мед.н., професор Соломенчук Т.М., члени – д.мед.н., професор Склярів Є.Я., д.мед.н., професор Андріюк Л.В.

Перевірка первинної документації показала повну вірогідність матеріалів, на вивченні та обробці яких побудована дисертаційна робота. Усі документи оформлені згідно з вимогами, результати досліджень проаналізовані сучасними статистичними методами. Зауважень щодо упорядкування первинної документації немає. При порівнянні узагальнених даних з фактичними матеріалами виявлено їх повну відповідність. Рукопис дисертації отримав позитивну оцінку при перевірці на академічний плагіат.

Наукова обґрунтованість базових положень дисертаційної роботи Захаревич Г.Є. за результатами апробації на фаховому семінарі кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України не викликає сумнівів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Усі основні результати і нові наукові положення дисертаційної роботи повністю опубліковані у наукових журналах і висвітлені в матеріалах науково-практичних конференцій. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 7 – статті, з яких 5 статей опубліковано в журналах і збірниках відповідно «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії»; 1 стаття у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Європейського Союзу; 1 статтю опубліковано у виданнях, що входять до наукової бази Scopus; 9 робіт опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Конкретний особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням Захаревич Г.Є. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження розроблено спільно з науковим керівником, д.мед.н., проф. Гудзем А.С. У співавторстві з науковим керівником визначена методологічна побудова роботи. Дисертантом самостійно проведений інформаційний та патентний пошуки, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми. Усі клінічні спостереження за хворими автором проведено самостійно протягом усього терміну дослідження.

Усі етапи молекулярно-генетичних досліджень проведено автором у Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (директор – д.мед.н., проф. Натрус Л.В.). Статистична обробка результатів клінічних та генетичних досліджень виконана здобувачем самостійно.

Математична модель прогнозування ДР була розроблена при консультативній допомозі доцента кафедри медичної та біологічної фізики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, к.фіз.-мат.н., доцента Гур'янова В.Г.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання основних наукових положень і висновків дисертації були виконані під керівництвом д.мед.н., професора Гудзя А.С.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертації оприлюднено у виступах на науково-практичній конференції офтальмологів Запорізької, Херсонської та Дніпропетровської областей України «Актуальні питання офтальмології» (Запоріжжя, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2016», присвяченої 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України та XIV конгресі офтальмологічного товариства країн Причорномор'я (Одеса, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування вітреоретинальної патології» (Львів, 2016); науково-практичній конференції офтальмологів Полтавської, Кіровоградської, Сумської, Черкаської, Чернігівської, Харківської областей України «Актуальні питання офтальмології» (Одеса, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2017» (Одеса, 2017); XIV з'їзді офтальмологів України (Одеса, 2018); науково-практичній конференції офтальмологів України «Шевальовські читання'19» (Запоріжжя, 2019).

Згідно з рішенням Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 5-ВР від 30 вересня 2020 р.) дисертація пройшла апробацію на фаховому семінарі кафедри офтальмології ФПДО Університету (протокол № 4 від 05 жовтня 2020 р.) під головуванням професора кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, професора Новицького Ігоря Ярославовича та за участю призначених рецензентів: професора кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, доцента Сергієнко Вікторії

Олександрівни та доцента кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, доцента Колішецької Марти Андріївни, а також запрошених співробітників кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень. Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Матеріали дисертації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень хворих відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 23 лютого 2017 р. (протокол № 5) та 11 березня 2020 р. (протокол № 3).

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. За формою та структурою дисертаційна робота відповідає усім вимогам щодо кваліфікаційної наукової праці. Вона оформлена згідно з вимогами МОН України. У ході обговорення дисертації до неї не було висунуто жодних принципових зауважень стосовно суті роботи.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота здобувача Захаревич Галини Євгенівни на тему «Оптимізація діагностики розвитку та прогресування мікросудинних порушень при діабетичній ретинопатії за наявності цукрового діабету 2 типу» (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Гудзь А.С., професор кафедри офтальмології ФПДО

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України) є завершеною науковою працею, у якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення медико-соціального завдання – оптимізації діагностики розвитку і прогресуванню діабетичній ретинопатії на підставі комплексного вивчення клініко-лабораторних даних, даних офтальмологічного дослідження та поліморфізму гена васкулоендотеліального фактора росту судин у хворих на цукровий діабет 2 типу в українській популяції. Отримані результати дисертаційного дослідження мають наукову новизну і практичне значення для охорони здоров'я, зокрема, медицини. Дисертація повністю відповідає вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06 березня 2019 року.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Захаревич Галини Євгенівни на тему: «Оптимізація діагностики розвитку та прогресування мікросудинних порушень при діабетичній ретинопатії за наявності цукрового діабету 2 типу» та наукові публікації, у яких висвітлено основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами (додаток 1), а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару) кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького вважаємо, що робота є актуальною для сучасної охорони здоров'я, зокрема, медицини. Це самостійна завершена праця, з відповідними актуальними метою та завданнями, в якій використано сучасні методи діагностики: загальноклінічні, офтальмологічні, імуноферментні, молекулярно-генетичні, статистичні. Дисертаційна робота має наукову новизну, теоретичне та практичне значення для охорони здоров'я.

Основні результати дослідження та отримані нові наукові дані, висновки та практичні рекомендації висвітлені в повному обсязі в наукових публікаціях, які зараховані за темою дисертації. Робота виконана з дотриманням вимог академічної доброчесності. Матеріали дисертації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень хворих відповідають нормам біоетики.

Дисертаційна робота Захаревич Галини Євгенівни «Оптимізація діагностики розвитку та прогресування мікросудинних порушень при діабетичній ретинопатії за наявності цукрового діабету 2 типу» повністю відповідає вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 р. та оформлена відповідно вимогам наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 р. і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Комісія рекомендує ректору Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України подати клопотання до МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Захаревич Галини Євгенівни у такому складі спеціалізованої вченої ради:

Голова разової спеціалізованої Вченої ради: доктор медичних наук, професор Новицький Ігор Ярославович, професор кафедри офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів.

Рецензент: доктор медичних наук, доцент Сергієнко Вікторія Олександрівна, професор кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів.

Рецензент: доктор медичних наук, доцент Колішецька Марта Андріївна, доцент кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів.

Опонент: доктор медичних наук, професор Могілевський Сергій Юрійович, професор кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ.

Опонент: доктор медичних наук, доцент Карлійчук Марина Аксентіївна, доцент кафедри офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації
професор кафедри офтальмології ФПДО
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Новицький І.Я.

Рецензенти:
професор кафедри ендокринології
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України,
доктор медичних наук, доцент

Сергієнко В.О.

доцент кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України,
доктор медичних наук, доцент

Колішецька М.А.

Відповідальна за діяльність
разових спеціалізованих вчених рад
з присудження ступеня доктора філософії
у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України,
кандидат фармацевтичних наук, доцент



Драпак І.В

СПИСОК ПРАЦЬ, ЯКІ ОПУБЛІКОВАНІ АВТОРОМ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Zakharevych GYe.** Influence of VEGFA gene polymorphisms rs2010963 and rs699947 on clinical and laboratory indicators in diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes mellitus. East European Scientific Journal. 2019;12(52):36–42.

URL: <https://eesa-journal.com/2020/01/09/influence-of-vegfa-gene-polymorphisms-rs2010963-and-rs699947-on-clinical-and-laboratory-indicators-in-diabetic-retinopathy-among-patients-with-type-2-diabetes-mellitus-36-42/>

2. Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**, Петренко ОП, Луньова ГГ. Прогнозування розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2-го типу. Архів офтальмології України. 2018;6(1):23–30.

URL:

https://docs.wixstatic.com/ugd/680f24_954978fb550341f983fc71325f9730e9.pdf

(Особистий внесок – здобувачем проведено огляд літератури, клініко-лабораторні дослідження, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).

3. Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**, Петренко ОП, Зяблицев СВ, Джорджуа ВС. Зв'язок васкуло-ендотеліального фактору росту (VEGFA) зі стадією діабетичної ретинопатії та тривалістю захворювання при цукровому діабеті II типу. Офтальмол. журн. 2018;2:11–16. (*Scopus*).

URL: <http://www.ozhurnal.com/ru/archive/2018/2/3-abstract> *(Особистий внесок – здобувачем проведено клініко-лабораторні та генетичні дослідження, статистична обробка результатів, проаналізовано отримані дані та підготовлено статтю до друку).*

4. Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Факторы риска прогрессирования диабетической ретинопатии у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Архів офтальмології

України. 2017;5(2):22–27.

URL:https://docs.wixstatic.com/ugd/680f24_d58f34e463354a66ab5b769d0ced7402.pdf (*Особистий внесок – здобувачем проведено клініко-лабораторні дослідження, статистичний аналіз та підготовлено матеріали до друку*).

5. Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Розподіл генотипів та асоціація поліморфізму гена VEGF (RS2010963 та RS69994) з діабетичною ретинопатією і цукровим діабетом 2 типу. Архів офтальмології України. 2017;5(1):16–20.

URL:https://docs.wixstatic.com/ugd/680f24_31575896d22a41879d406eb1629251cb.pdf (*Особистий внесок – здобувачем проведено огляд літератури, клініко-лабораторні дослідження, статистична обробка та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку*).

6. Риков СО, Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Поліморфні варіанти гена VEGF rs 6921438 та rs 2010963 при діабетичній ретинопатії. Архів офтальмології України. 2015;3(1):36–40.

URL:https://docs.wixstatic.com/ugd/680f24_18554822e8944589a1ae1acbb7be89c.pdf

(*Особистий внесок – здобувачем проведено збір клінічного та біологічного матеріалу, лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження, статистична обробка результатів, аналіз отриманих даних і підготовлено матеріал до друку*).

7. Риков СО, Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Зв'язок рівня васкулоендотеліального чинника росту судин (VEGF) з генотипом поліморфізму гена VEGFA у хворих на катаракту та діабетичну ретинопатію. Сучасні аспекти військової медицини: збірник наукових праць Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. 2016;23:69–71. (*Особистий внесок – здобувачем проведено збір клінічного та біологічного матеріалу, лабораторні дослідження, статистичну обробку результатів, аналіз отриманих даних та підготовлено статтю до друку*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Значення поліморфізмів rs2010963 та rs6921438 гена VEGFA у розвитку діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції «Шевальовські читання '19»; 2019 Черв. 20–21; Запоріжжя, 2019. С.13–14. *(Особистий внесок – здобувачем проведено клініко-лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження, статистичний аналіз та підготовлено матеріали до друку).*
9. Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Математичне прогнозування діабетичної ретинопатії. Матеріали XIV з'їзду офтальмологів України; 2018 Трав. 23–25; Одеса, 2018. С. 167–168. *(Особистий внесок – здобувачем проведено клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження, статистичний аналіз та підготовлено матеріали до друку).*
10. Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Клініко-лабораторна характеристика хворих з діабетичною ретинопатією. Збірник праць науково-практичної конференції офтальмологів і дитячих офтальмологів України з міжнародною участю; 2017. С. 50–52. *(Особистий внесок – дисертантом проведено клінічні та молекулярно-генетичні дослідження, статистичний аналіз та підготовлено матеріали до друку).*
11. Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Васкуло-ендотеліальний фактор росту (VEGFA) у внутрішньо очній рідині та прогресування діабетичної ретинопатії. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів Чернівецької, Івано-Франківської, Тернопільської, Хмельницької областей України «Актуальні питання офтальмології»; 2017 Вер. 20–21; Чернівці, 2017. С. 84–85. *(Особистий внесок – дисертантом проведено клініко-лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження, статистичний аналіз та підготовлено матеріали до друку).*

12. Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Вплив поліморфізмів гена VEGFA на рівень у внутрішньоочній рідині васкулоендотеліального фактору росту при діабетичній ретинопатії. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2017»; 2017 Трав. 25–26; Одеса, 2017. С. 138–139. *(Особистий внесок – дисертантом проведено клінічні та молекулярно-генетичні дослідження, статистичний аналіз та підготовлено матеріали до друку).*

13. Риков СО, Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Поліморфізм гена VEGF при діабетичній ретинопатії – вплив на глікемію та рівень VEGF у внутрішньоочній рідині. Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів Полтавської, Кіровоградської, Сумської, Черкаської, Чернігівської, Харківської областей України «Актуальні питання офтальмології»; 2016 Жовт. 5–6; Полтава, 2016. С. 145–147. *(Особистий внесок – здобувачем проведено клінічні та молекулярно-генетичні дослідження, статистичний аналіз і підготовлено матеріали до друку).*

14. Риков СО, Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Асоціація поліморфізми гена VEGF rs2010963 та rs6921438 з діабетичною ретинопатією у хворих з катарактою. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування вітреоретинальної патології»; 2016 Черв. 16–17; Львів, 2016. С. 83–84. *(Особистий внесок – здобувачем проведено клініко-лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження, статистичний аналіз і підготовлено матеріали до друку).*

15. Риков СО, Гудзь АС, **Захаревич ГЄ**. Розподілення генотипів та алелей поліморфізму rs2010963 гена VEGFA у хворих на діабетичну ретинопатію за умов цукрового діабету II типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Філатовські читання – 2016», присвяченої 80-річчю з дня заснування Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України та XIV конгресу офтальмологічного товариства країн Причорномор'я; 2016 Трав. 19–20; Одеса, 2016. С. 143–144. *(Особистий внесок – здобувачем*

проведено клінічні та молекулярно-генетичні дослідження, статистичний аналіз і підготовлено матеріали до друку).

16. Рыков СА, Зяблицев СВ, **Захаревич ГЕ**. Связь полиморфизма - 634G>C rs2010963 гена VEGF и проявлений диабетической ретинопатии (предварительные данные). Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів Запорізької, Херсонської та Дніпропетровської областей України «Актуальні питання офтальмології»; 2015 Жовт. 7–8; Запоріжжя, 2015. С. 195–196. *(Особистий внесок – здобувачем проведено клінічні, лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження, статистична обробка результатів і підготовлено матеріали до друку).*