

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу **Цибульського Владислава Сергійовича**
«Діагностична, прогностична та патогенетична роль маркерів
низькоінтенсивного запалення у розвитку проліферативної діабетичної
ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу»

подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.301, утворену у
Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика і
затверджену на засіданні вченої ради (протокол №7 від 13.05.2026 р.) з
правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на
здобуття ступеня доктора філософії в галузь знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»

Науковий керівник: професор кафедри офтальмології дорослих та
дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені
П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Панченко Юлія Олександрівна

Діабетична ретинопатія (ДР) залишається однією з основних причин
незворотної втрати зору серед осіб працездатного віку та одним із найтяжчих
ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Незважаючи на значний прогрес
у діагностиці та лікуванні ДР, механізми розвитку і прогресування ураження
сітківки при ЦД2 залишаються недостатньо вивченими. Сьогодні особливий
науковий інтерес викликає роль хронічного низькоінтенсивного системного та
нейрозапалення, генетично детермінованих порушень фолатного циклу,
гіпергомоцистеїнемії, порушень метаболізму заліза та дефіциту вітаміну D₃ у
формуванні нейродегенеративних і мікросудинних змін сітківки в розвитку та
прогресуванні ДР.

Сучасні дослідження свідчать про важливе значення прозапальних і
протизапальних цитокінів, зокрема IL-1 β та IL-10, а також маркерів гліальної
активації й нейродегенерації у патогенезі ДР. Водночас питання взаємозв'язку
цих факторів із генетичними поліморфізмами фолатного циклу та
метаболічними порушеннями у пацієнтів із різними стадіями ДР при ЦД2
вивчені недостатньо, а результати окремих досліджень залишаються
суперечливими.

У зв'язку з цим дисертаційна робота Цибульського В.С., присвячена
вивченню патогенетичної, діагностичної та прогностичної ролі маркерів
системного та нейрозапалення, поліморфізмів генів фолатного циклу,
феритину та вітаміну D₃ у пацієнтів із ДР та ЦД2, є актуальною, своєчасною
та має як наукове так і практичне значення для сучасної офтальмології.

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика і була фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» номер державної реєстрації 01200105324, термін виконання 2020-2025 рр., в якій дисертант був співвиконавцем.

Наукова новизна проведеного дослідження.

Дисертантом розширено сучасні наукові уявлення щодо патогенезу діабетичної ретинопатії (ДР) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2). Уперше комплексно обґрунтовано патогенетичну роль маркерів низькоінтенсивного системного та нейрозапалення — ІЛ-1 β , ІЛ-10, нейронспецифічної енолази (NNE), феритину та вітаміну D₃ — у формуванні та прогресуванні ДР з урахуванням генетично детермінованих порушень фолатного циклу, пов'язаних із поліморфізмами генів rs1801133, rs1805087 та rs1801131.

У роботі вперше встановлено генотип-асоційовану стратифікацію ризику розвитку ДР. Доведено, що поліморфізм CC rs1801133 асоціюється з активацією системного запалення та гліюзу, тоді як генотип TT rs1801133 має протекторний характер завдяки підвищенню рівня протизапального цитокіну ІЛ-10. Встановлено, що поліморфізм GG rs1805087 є фактором високого ризику розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії (ПДР) із вираженим прозапальним профілем, а поліморфізм CC rs1801131 асоціюється з прогресуванням нейрозапальних процесів.

Дисертантом уперше доведено патогенетичний зв'язок гіпергомоцистеїнемії з маркерами системного та нейрозапалення через наявність кореляційних взаємозв'язків між рівнем L-гомоцистеїну та показниками ІЛ-1 β , ІЛ-10 і NNE. Отримані результати підтверджують роль метаболічних порушень фолатного циклу у підтриманні персистуючого низькоінтенсивного запалення при ДР та ЦД2.

У роботі уточнено наукові дані щодо ролі феритину як маркера хронічного, а не гострого запалення при ДР та ЦД2. Встановлено його незалежність від анемічного статусу пацієнтів та прогресивне підвищення рівня зі збільшенням стадії ретинопатії. Виявлений зв'язок феритину з ІЛ-10 дозволив розглядати його як індикатор імунометаболічної перебудови при хронічному запаленні.

Також обґрунтовано диференційовану інформативність запальних маркерів залежно від рівня вітаміну D₃. Встановлено, що при дефіциті вітаміну D₃ найбільш інформативними маркерами є феритин та ІЛ-10, тоді як ІЛ-1 β у

цих умовах не повною мірою відображає активність запального процесу. Доведено взаємозв'язок рівня вітаміну D₃ з показниками ліпідного профілю у пацієнтів із ПДР.

Науково обґрунтовано концепцію метаболічно-індукованого персистуючого низькопродуктивного мікрогліального запалення як одного з ключових механізмів нейродегенерації при ДР. Показано, що формування зазначених патологічних змін відбувається під впливом генетичних, метаболічних та гормональних чинників, зокрема гіпергомоцистеїнемії, дисметаболізму заліза та дефіциту вітаміну D₃.

Запропонована дисертантом модель персоніфікованої оцінки комбінованого впливу факторів системного та нейрозапалення на перебіг ДР і розвиток її ускладнень дозволяє пояснити невідповідність між тяжкістю перебігу ЦД2, ступенем ураження сітківки та інтенсивністю запальної відповіді, що має важливе значення для удосконалення прогнозування перебігу захворювання та індивідуалізації підходів до ведення пацієнтів.

Практичне значення.

Проведені дослідження дозволили розробити підхід до прогнозування перебігу діабетичної ретинопатії (ДР) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) на підставі комплексної оцінки генетичних поліморфізмів фолатного циклу, рівнів ІЛ-1β, ІЛ-10, нейронспецифічної енолази (NNE), феритину та вітаміну D₃.

Для прогнозування ризику розвитку та прогресування ДР запропоновано використання генотип-орієнтованої стратифікації, що дозволяє виділяти групи пацієнтів із високою ймовірністю раннього прогресування ретинопатії та розвитку проліферативних змін. Встановлено доцільність визначення ІЛ-1β як маркера активності системного запалення на ранніх стадіях ДР при ЦД2, NNE — як маркера нейродегенеративних змін, феритину — як індикатора хронічного запалення, а ІЛ-10 — як показника компенсаторної протизапальної відповіді.

У роботі доведено, що підвищення рівня феритину у пацієнтів із ДР та ЦД2 не може розглядатися як самостійний критерій дефіциту заліза, що має важливе значення для правильної клінічної інтерпретації лабораторних показників та уникнення діагностичних помилок.

Обґрунтовано доцільність контролю рівня вітаміну D₃ у пацієнтів із ДР та врахування його показників при формуванні тактики ведення хворих. Зокрема, у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією та дефіцитом вітаміну D₃ рекомендовано розширення показань до гіполіпідемічної терапії, а також визначено найбільш інформативні маркери запалення за умов D₃-дефіциту.

Запропоновані дисертантом концептуальні підходи до персоніфікованої антизапальної та метаболічно-орієнтованої терапії пацієнтів із ДР та ЦД2 з урахуванням генетичних і біохімічних особливостей можуть бути використані для індивідуалізації лікувально-профілактичних заходів.

Отримані результати дослідження мають практичне значення для офтальмологів та ендокринологів, оскільки дозволяють удосконалити раннє виявлення груп ризику прогресування ДР, оптимізувати алгоритми лабораторного моніторингу та підвищити ефективність профілактики нейродегенеративних уражень сітківки. Результати роботи також можуть бути впроваджені у навчальний процес при підготовці лікарів-офтальмологів, ендокринологів та науковців.

Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрі офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України.

Практичні розробки впроваджені в діяльність медичного центру ТОВ «ОК Новий Зір» (м. Київ), ТОВ «Ексімер-Київ» (м. Київ), ТОВ «Медичний центр “Очі Клінік”» (м. Київ), ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» (м. Львів), ТОВ «Ексімер-Одеса» (м. Одеса).

Матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити 2023» (Київ, 2023); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`23» (Київ, 2023); міжнародній науково-практичній міждисциплінарній конференції «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності» (2026).

Основні результати дисертації опубліковані у 6 наукових працях, які відповідають вимогам Постанови Кабінету міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та входять до «Переліку наукових фахових видань України, дозволених для публікації результатів дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», зокрема 3 статті в журналах які входять до наукометричної бази SCOPUS та 3 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, симпозіумів, де засвідчена апробація матеріалів дисертації.

Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел за темою дисертації, на підставі якого написано розділ огляд літератури.

Автор особисто створив базу даних пацієнтів та проводила клінічні дослідження.

Дисертант особисто написав всі розділи дисертації.

Наукові положення, розробки прикладного характеру, висновки та практичні рекомендації, що виносяться на захист, одержані автором самостійно і висвітлені у наукових публікаціях.

Зауважень принципового характеру немає, методологічний рівень виконання — високий, а всі публікації відповідають чинним вимогам МОН України.

При аналізі дисертаційної роботи не виявлено суттєвих недоліків, які б принципово впливали на оцінку теоретичної та практичної цінності результатів. Зауваження переважно стосуються окремих орфографічних та стилістичних помилок, були враховані дисертантом та мають рекомендаційний характер.

В ході рецензування роботи виникли наступні питання до дисертанта:

1. Скажіть будь ласка чому Ви досліджували рівень феритину у пацієнтів з ДР та ЦД2 ?

2. Що, на вашу думку, є більш вагомим у патогенезі ПДР при ЦД2: генетично детермінована гіпергомоцистеїнемія, яка запускає низкоінтенсивне запалення, чи дефіцит вітаміну D, який позбавляє тканини захисту від оксидативного стресу?

При виконанні дисертації аспірант Цибульський Владислав Сергійович дотримувався принципів академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, мною не було виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації чи фальсифікації.

Аспірант Цибульський Владислав Сергійович повною мірою оволодів методологією науково-педагогічної роботи та сформував систему компетентностей, необхідних для вирішення складних фахових завдань і генерування інноваційних ідей. Проведене ним самостійне дослідження вирізняється науковою новизною, а його результати становлять вагому теоретичну та практичну цінність.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Таким чином, дисертаційна робота Цибульського Владислава Сергійовича є завершеною науковою працею, що присвячена вирішенню актуального завдання сучасної офтальмології.

Виходячи з актуальності, об'єму та рівня дисертаційного дослідження, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, повноти та якості публікацій, беручи до уваги особистий внесок здобувача, вважаю що дисертація Цибульського Владислава Сергійовича «Діагностична, прогностична та патогенетична роль маркерів низькоінтенсивного запалення у розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 «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 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузь знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

професор кафедри офтальмології

дорослих та дитячого віку

Національному університеті охорони здоров'я

України імені П.Л. Шупика,

доктор медичних наук, професор

Сергій МОГІЛЕВСЬКИЙ