

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Саковича Василя Микитовича
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.

1.Актуальність обраної теми дисертації

Сучасна офтальмологія та ендокринологія стикаються зі стрімким зростанням кількості пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що супроводжується підвищенням частоти його ускладнень. Одним із найбільш тяжких проявів діабетичного ураження органа зору є проліферативна діабетична ретинопатія, яка залишається провідною причиною незворотної втрати зору серед осіб працездатного віку. Механізми прогресування діабетичної ретинопатії залишаються недостатньо вивченими, особливо в аспекті взаємодії системного запалення, нейродегенерації та генетичних факторів.

Актуальність дослідження Цибульського В.С. обумовлена необхідністю переходу від традиційного уявлення про діабетичну ретинопатію як виключно мікросудинне ураження до розуміння її як складного нейроваскулярного процесу, у розвитку якого важливу роль відіграють низькоінтенсивне системне запалення, активація гліальних клітин, порушення фолатного обміну та метаболічні зміни. Особливого значення набуває пошук нових діагностичних і прогностичних маркерів, які дозволять своєчасно виявляти пацієнтів із високим ризиком прогресування

проліферативної діабетичної ретинопатії та формувати персоніфіковані підходи до їх лікування.

Особливої уваги заслуговує комплексний підхід автора до вивчення взаємозв'язку між поліморфізмами генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемією, цитокиновим профілем, рівнем ненеурональної енлази, феритину та вітаміну D₃. Дослідження ролі маркерів системного та нейрозапалення у поєднанні з генетичними та метаболічними чинниками суттєво розширює сучасні уявлення про патогенез діабетичної ретинопатії та відкриває перспективи для розробки нових підходів до ранньої діагностики, прогнозування перебігу й персоніфікованої профілактики прогресування захворювання.

Таким чином, тема дисертаційної роботи є своєчасною, науково обґрунтованою та має важливе практичне значення для сучасної офтальмології, ендокринології та персоналізованої медицини.

2.Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами.

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 є співвиконавцем.

3. Наукова новизна та теоретичне значення одержаних результатів дослідження.

У дисертаційному дослідженні отримано нові наукові результати, які суттєво розширюють та систематизують сучасні уявлення про роль низькоінтенсивного системного та нейрозапалення у патогенезі проліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Робота комплексно висвітлює взаємозв'язок між генетично

детермінованими порушеннями фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемією, цитокіновим дисбалансом, маркерами гліюзу, порушенням метаболізму заліза та дефіцитом вітаміну D₃ у формуванні нейродегенеративних і судинних змін сітківки.

Автором вперше проведено комплексний аналіз взаємозв'язку поліморфізмів генів фолатного циклу (MTHFR, MTR) із маркерами системного та нейрозапалення у пацієнтів із різними стадіями діабетичної ретинопатії. Встановлено генотип-асоційовані закономірності прогресування ретинопатії: показано, що поліморфізм CC rs1801133 супроводжується активацією системного запалення та гліюзу, тоді як поліморфізм TT rs1801133 характеризується більш вираженою протизапальною відповіддю за рахунок підвищення IL-10. Доведено, що поліморфізм GG rs1805087 асоціюється з високим ризиком розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії та формуванням вираженого прозапального профілю.

Уперше встановлено патогенетичний взаємозв'язок між гіпергомоцистеїнемією та активацією системного й нейрозапалення при діабетичній ретинопатії. Виявлено достовірні кореляційні зв'язки між рівнем L-гомоцистеїну, інтерлейкіном-1 β , інтерлейкіном-10 та ненеурональною енлазою, що підтверджує роль метаболічних порушень фолатного циклу у підтриманні персистуючого низькоінтенсивного запалення та нейродегенеративних змін сітківки.

Суттєво доповнено сучасні уявлення про роль феритину у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією. Встановлено, що підвищення його концентрації не залежить від анемічного статусу та прогресивно зростає відповідно до тяжкості ретинопатії. Виявлений взаємозв'язок між феритином та IL-10 дозволив розглядати феритин не лише як показник порушення метаболізму заліза, а і як маркер хронічного імунометаболічного запалення.

Уперше обґрунтовано диференційовану діагностичну інформативність маркерів запалення залежно від рівня вітаміну D₃. Показано, що при дефіциті вітаміну D₃ найбільш інформативними маркерами є феритин та IL-10, тоді як IL-1 β не відображає повною мірою активність запального процесу. Доведено взаємозв'язок дефіциту вітаміну

D₃ з порушеннями ліпідного профілю у пацієнтів із проліферативною формою діабетичної ретинопатії.

Отримані результати суттєво доповнюють сучасні уявлення про механізми розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії та формують наукове підґрунтя для створення персоналізованої системи раннього прогнозування, лабораторного моніторингу та метаболічно-орієнтованої профілактики прогресування захворювання.

4. Практичне значення отриманих результатів.

Результати дисертаційного дослідження мають виражену практичну спрямованість та можуть бути безпосередньо впроваджені у клінічну практику офтальмологів, ендокринологів і лікарів суміжних спеціальностей, які здійснюють спостереження пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною ретинопатією.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці комплексного підходу до прогнозування перебігу діабетичної ретинопатії на основі оцінки генетичних поліморфізмів фолатного циклу, маркерів системного та нейрозапалення (IL-1 β , IL-10, NNE), рівня феритину та вітаміну D₃. Запропонований підхід дозволяє виділяти групи пацієнтів із високим ризиком прогресування ретинопатії та формувати персоналізовану тактику клінічного спостереження.

Обґрунтовано доцільність використання генотип-орієнтованої стратифікації ризику розвитку ДР у пацієнтів із ЦД2. Встановлено, що окремі поліморфізми генів фолатного циклу асоціюються з активацією прозапальних механізмів, нейродегенеративних змін та більш тяжким перебігом ретинопатії, що має важливе значення для раннього прогнозування прогресування захворювання.

Практичну цінність мають результати щодо використання лабораторних маркерів запалення та нейродегенерації. Показано, що визначення IL-1 β є доцільним для оцінки активності системного запалення на ранніх стадіях ДР, NNE — для виявлення нейродегенеративних змін сітківки, IL-10 — для оцінки компенсаторної протизапальної відповіді, а феритину — як індикатора хронічного низькоінтенсивного запалення.

Встановлено, що феритин у пацієнтів із ДР та ЦД2 не може використовуватися як самостійний критерій дефіциту заліза, що має важливе значення для правильної інтерпретації лабораторних показників у клінічній практиці.

Отримані результати дозволили обґрунтувати необхідність контролю рівня вітаміну D₃ у пацієнтів із ДР, особливо при проліферативних формах ретинопатії. Виявлений взаємозв'язок дефіциту вітаміну D₃ із порушеннями ліпідного обміну та активністю запального процесу створює підґрунтя для оптимізації метаболічної та гіполіпідемічної терапії у цієї категорії пацієнтів.

Результати дослідження можуть бути використані для удосконалення алгоритмів лабораторного моніторингу, раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком прогресування ДР, а також для розробки індивідуалізованих профілактичних та лікувальних заходів, спрямованих на попередження нейродегенеративного ураження сітківки.

Практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, є клінічно обґрунтованими, логічними та придатними до впровадження у практичну діяльність офтальмологічних і ендокринологічних відділень. Їх використання сприятиме підвищенню ефективності ранньої діагностики та профілактики прогресування діабетичної ретинопатії, що матиме позитивний медико-соціальний та економічний ефект завдяки зменшенню частоти тяжких ускладнень і втрати зору у пацієнтів із ЦД2.

5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими, базуються на сучасних принципах доказової медицини та підтверджені результатами комплексного клініко-лабораторного дослідження.

Обґрунтованість отриманих результатів забезпечується чітко сформованим дизайном дослідження, репрезентативністю клінічного матеріалу та застосуванням сучасних методів офтальмологічного, молекулярно-генетичного й лабораторного аналізу. У роботі використано комплексний підхід до вивчення патогенетичних чинників діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу, що дозволило оцінити

взаємозв'язок між генетичними, метаболічними та запальними чинниками прогресування захворювання.

Методологічна база дослідження є сучасною та достатньо інформативною. Усім пацієнтам проведено повний комплекс офтальмологічних обстежень, включаючи візометрію, рефрактометрію, пневмотонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію, фотографування очного дна за стандартами ETDRS, оптичну когерентну томографію сітківки та ультразвукове дослідження ока. Це дозволило об'єктивно оцінити стадію та клінічні особливості діабетичної ретинопатії.

Високий рівень достовірності результатів забезпечений використанням сучасних молекулярно-генетичних методів дослідження. Аналіз поліморфізмів генів фолатного циклу (rs1801133, rs1805087, rs1801131) виконано методом SNP-генотипування із застосуванням тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays та ампліфікатора Gene Amp® PCR System 7500, що відповідає міжнародним стандартам молекулярної діагностики.

Важливим в роботі є застосування імуноферментного аналізу для визначення маркерів системного та нейрозапалення (IL-1 β , IL-10, NNE), рівня феритину, гомоцистеїну та вітаміну D₃. Використання сертифікованих тест-систем та стандартизованих лабораторних методик забезпечило високу точність і відтворюваність отриманих результатів.

Достовірність наукових положень підтверджується адекватною статистичною обробкою результатів із застосуванням сучасних методів аналізу даних. Для оцінки характеру розподілу використовували критерій Шапиро–Уїлка, міжгрупові порівняння виконували із застосуванням критеріїв Крускала–Уолліса, Манна–Уїтні та Данна з поправкою Бонфероні. Кореляційний аналіз проводили за критеріями Пірсона та Спірмена. Використання програм IBM SPSS Statistics 23 та MedStat забезпечило належний рівень статистичної достовірності результатів

Логічна структура дисертаційної роботи дозволяє послідовно простежити взаємозв'язок між поставленою метою, завданнями дослідження, отриманими результатами та сформульованими висновками. Наукові положення, висновки й практичні рекомендації повністю відповідають меті дисертаційної роботи, є аргументованими, логічно обґрунтованими та мають важливе теоретичне і практичне значення.

6. Аналіз змісту дисертації.

Дисертаційне дослідження Цибульського В.С. виконане українською мовою та характеризується цілісною, послідовною і науково обґрунтованою структурою, що повністю відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Логіка побудови роботи забезпечує поетапне розкриття поставлених завдань — від аналізу сучасних механізмів діабетичної ретинопатії до формування підходів персоніфікованої оцінки ризику її прогресування у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

У вступі автор переконливо обґрунтовує актуальність теми дослідження, акцентуючи увагу на зростанні поширеності цукрового діабету 2 типу та високій медико-соціальній значущості діабетичної ретинопатії як однієї з основних причин інвалідизації через втрату зору. Значну увагу приділено сучасним уявленням про роль хронічного низькоінтенсивного запалення, нейродегенеративних змін, оксидативного стресу та генетично детермінованих порушень фолатного обміну у формуванні уражень сітківки. Автором коректно визначені мета, завдання, об'єкт і предмет дослідження. У вступі наявні всі необхідні підрозділи, відповідно до вимог. Зауважень до вступу немає.

У першому розділі дисертації висвітлено сучасні уявлення щодо молекулярних і клітинних механізмів формування діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Автором проведено ґрунтовний аналіз основних патогенетичних шляхів, пов'язаних із активацією AGE–RAGE-сигналіну, NF-κB-залежних механізмів, NLRP3-інфламасоми, VEGF-опосередкованого ангіогенезу, а також процесів оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції. Розділ демонструє сучасний підхід до розуміння діабетичної ретинопатії як складного нейросудинного та хронічного імунозапального процесу, у розвитку якого поєднуються мікросудинні, нейродегенеративні та метаболічні порушення. Значну увагу приділено ролі порушень фолатного обміну, гіпергомоцистеїнемії, активації гліальних клітин та нейрозапалення у прогресуванні патологічних змін сітківки. Представлений огляд літератури є змістовним, логічно структурованим і переконливо підтверджує актуальність обраного напрямку дослідження. Принципових зауважень до розділу не виникає.

У другому розділі дисертаційної роботи представлено характеристику матеріалів і методів дослідження, а також детально описано

дизайн дисертації та його методологічне забезпечення. Автором чітко визначено тип дослідження, наведено принципи формування основної та контрольної груп, обґрунтовано критерії включення і виключення учасників, що забезпечує достовірність та репрезентативність отриманих результатів. Належну увагу приділено дотриманню біоетичних норм проведення клінічного дослідження, зокрема питанням добровільної інформованої згоди та конфіденційності персональних даних пацієнтів. У розділі послідовно викладено комплекс застосованих методів дослідження, які охоплюють клініко-офтальмологічні, молекулярно-генетичні, імунологічні, біохімічні та лабораторні підходи. Детально описано використані методики визначення поліморфізмів генів фолатного циклу, оцінки рівнів цитокінів, феритину, гомоцистеїну, вітаміну D₃ та інших біомаркерів, а також наведено характеристики застосованого обладнання й лабораторних технологій. Статистична обробка результатів виконана на належному методичному рівні із застосуванням сучасних методів аналізу даних, адекватних поставленим завданням та типу вибірки. Використані підходи до оцінки статистичної значущості, кореляційного аналізу та інтерпретації результатів є коректними та обґрунтованими. Зауважень до розділу не виявлено.

У третьому розділі дисертації наведено результати дослідження маркерів нейрозапалення та генетично зумовлених порушень фолатного обміну у пацієнтів із діабетичною ретинопатією на тлі цукрового діабету 2 типу. Автором проведено детальний аналіз розподілу поліморфізмів rs1801133, rs1805087 та rs1801131 і досліджено їх взаємозв'язок із показниками гіпергомоцистеїнемії, прозапальної та протизапальної цитокінової відповіді, а також маркером нейродегенеративних змін — ненеурональною енолазою. Отримані результати свідчать про наявність виражених змін запального та метаболічного профілю у пацієнтів із діабетичною ретинопатією, що проявляються підвищенням концентрацій гомоцистеїну, IL-1 β , IL-10 та NNE порівняно з контрольною групою. Автором показано залежність інтенсивності цих змін від тривалості перебігу цукрового діабету та стадії ретинопатії, що дозволяє розглядати досліджувані показники як потенційні біомаркери прогресування патологічного процесу. Особливий інтерес становлять дані щодо генотип-асоційованих відмінностей у рівнях цитокінів та NNE, які підтверджують вплив генетичних чинників на характер і вираженість нейрозапальних змін. Проведений кореляційний аналіз продемонстрував взаємозв'язок між

показниками гіпергомоцистеїнемії, системного запалення та нейродегенерації, що поглиблює сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку діабетичної ретинопатії при ЦД2. Отримані дані мають не лише теоретичне, а й практичне значення, оскільки дозволяють виділити генетичні та біохімічні предиктори несприятливого перебігу захворювання. Розділ викладено на високому науковому рівні, матеріал систематизований та добре ілюстрований. Принципових зауважень до розділу немає.

У розділі 4 наведено результати дослідження рівня феритину у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та різними стадіями діабетичної ретинопатії, а також проаналізовано його взаємозв'язок із показниками еритроцитарної ланки та маркерами запалення. Встановлено підвищення рівня феритину у хворих основних груп порівняно з контролем із тенденцією до зростання при прогресуванні ретинопатії. Виявлено гендерні особливості показника — вищі значення у чоловіків незалежно від стадії захворювання. Показано, що підвищення феритину не мало прямого зв'язку з показниками еритроцитарної ланки, що обмежує його використання як ізольованого маркера дефіциту заліза у пацієнтів із ДР. Водночас встановлено статистично значущий взаємозв'язок між феритином та IL-10, що підтверджує його роль як маркера хронічного низькоінтенсивного запалення при ЦД2. Розділ логічно структурований, результати представлені послідовно та достатньо ілюстровані. Зауважень до розділу немає.

У розділі 5 наведено результати дослідження рівня вітаміну D₃ у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною ретинопатією, а також проаналізовано його взаємозв'язок із показниками ліпідного обміну, маркерами запалення та нейродегенерації. Встановлено тенденцію до зниження концентрації вітаміну D₃ у пацієнтів із ДР, найбільш виражену при проліферативних стадіях захворювання, а також асоціацію дефіциту вітаміну D₃ з атерогенними змінами ліпідного профілю. Проведений кореляційний аналіз виявив статистично значущі взаємозв'язки між рівнем вітаміну D₃, феритином, IL-10 та окремими показниками нейродегенерації, що підтверджує його участь у регуляції метаболічних і запальних процесів при діабетичній ретинопатії. Отримані результати свідчать про можливу роль дефіциту вітаміну D₃ у прогресуванні системного та нейрозапального процесів при ЦД2. Розділ викладено послідовно, результати належно

проаналізовані та ілюстровані. Зауважень до розділу немає.

У розділі 6 наведено узагальнення та науковий аналіз отриманих результатів. Здобувач послідовно висвітлює взаємозв'язок між нейрозапаленням, оксидативним стресом, порушеннями фолатного циклу, змінами метаболізму заліза та нейродегенеративними процесами. Проведено зіставлення власних результатів із сучасними літературними даними, що дозволило обґрунтувати значення генетичних, метаболічних та імунозапальних чинників у прогресуванні діабетичної ретинопатії. Окрему увагу приділено ролі IL-1 β , IL-10, феритину, NNE та вітаміну D $_3$ як потенційних біомаркерів перебігу захворювання. Розділ побудований логічно, містить узагальнення основних положень дисертаційної роботи та відповідає вимогам до наукового аналізу отриманих результатів.

Висновки дисертації чітко сформульовані та повністю відповідають встановленій меті та завданням дослідження.

Практичні рекомендації викладені чітко, структуровано та логічно випливають із результатів дослідження. Вони мають виражену практичну спрямованість і підкреслюють клінічну значущість отриманих даних для удосконалення підходів до стратифікації ризику, ранньої діагностики та прогнозування перебігу діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Запропонований комплексний підхід, що включає оцінку генетичних, метаболічних та запальних маркерів, є обґрунтованим та відповідає сучасним тенденціям персоніфікованої медицини.

7. Повнота викладення результатів в опублікованих наукових працях.

Матеріали дисертації висвітлено в 6 наукових публікаціях, зокрема 3 – статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», індексовані у наукометричній базі Scopus; 3 праць – тези у матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі закордонних.

Зауважень до якості та кількості публікацій немає.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Під час виконання дисертації аспірант Цибульський Владислав Сергійович дотримувався принципів академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації.

9. Питання та зауваження.

Під час аналізу дисертаційної роботи не виявлено суттєвих недоліків, які б принципово впливали на оцінку теоретичної та практичної цінності результатів. Дисертація написана літературною українською мовою, є незначні поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

Позитивно оцінюючи дисертаційне дослідження Цибульського В.С. як за актуальністю, так і за рівнем виконання, вважаю за необхідне в межах наукової дискусії зупинитися на таких питаннях:

1. У Вашому дослідженні Ви говорите про нейроваскулярну одиницю. Що Ви маєте на увазі?
2. У Вашому дослідженні Ви проводили вивчення рівня вітаміну D₃ у пацієнтів з ДР та ЦД2. Що дає нам це дослідження?

10. Відповідність роботи вимогам, які висувуються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Цибульського Владислава Сергійовича «Діагностична, прогностична та патогенетична роль маркерів низькоінтенсивного запалення у розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу» є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке вирішує актуальне наукове завдання сучасної офтальмології.

Виходячи з актуальності, об'єму та рівню дослідження, наукової

новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, повноту та якість публікацій, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота 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 галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент,
асистент кафедри неврології,
нейрохірургії і офтальмології
Дніпровського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Василь САКОВИЧ