

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, доцента **Жмудь Тетяни Михайлівни**
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

Цукровий діабет 2 типу залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності, а його ускладнення є провідною причиною інвалідизації пацієнтів працездатного віку. Серед них особливе місце займає діабетична ретинопатія, яка є однією з основних причин незворотної втрати зору у світі. Незважаючи на значний прогрес у вдосконаленні контролю глікемії, лазерних методів лікування та застосуванні анти-VEGF терапії, проблема прогнозування перебігу та раннього виявлення прогресування проліферативної діабетичної ретинопатії залишається остаточно не вирішеною.

Сучасні уявлення про патогенез діабетичної ретинопатії суттєво змінилися: сьогодні це захворювання розглядається не лише як мікросудинне ураження, а як складне нейроvasкулярне порушення, у розвитку якого важливу роль відіграють процеси системного низькоінтенсивного запалення, нейрозапалення, гліальної активації та нейродегенерації сітківки. Особливого значення набуває вивчення взаємозв'язку між генетично детермінованими порушеннями фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемією, цитокіновим дисбалансом, змінами

метаболізму заліза та дефіцитом вітаміну D₃, які можуть визначати індивідуальний ризик прогресування ретинопатії.

Актуальність дисертаційної роботи Цибульського В.С. не викликає сумнівів.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики та прогнозування діабетичної ретинопатії на підставі вивчення діагностичної, прогностичної та патогенетичної ролі маркерів низькоінтенсивного запалення (інтерлейкіну-1бета, інтерлейкіну-10), маркеру гліюзу (ненейрональної енолази, NNE), феритину та концентрації вітаміну D при цукровому діабеті 2 типу.

Для реалізації встановленої мети, автором були вирішені завдання дослідження:

1. Проаналізувати вміст сироваткових концентрацій цитокінів (інтерлейкіну-1бета та інтерлейкіну-10) та NNE як ознак розвитку системного запалення у пацієнтів із ДР та ЦД2 в залежності від поліморфних варіантів генів *MTHFR*, *MTRR* і *MTR*.

2. Вивчити кореляцію гіпергомоцистеїнемії із маркерами системного та нейрозапалення у пацієнтів з ДР та ЦД2 для характеристики патогенетичного зв'язку вказаних факторів у перебігу захворювання.

3. Проаналізувати вміст феритину у плазмі пацієнтів із різною стадією ДР та ЦД2 у співставленні із еритроцитарними показниками гемограми для визначення ролі маркера у перебігу запалення.

4. Вивчити плазмову концентрацію вітаміну D₃ як модулятора ліпідного профілю, запалення та нейродегенерації у пацієнтів із ДР та ЦД2.

5. Обґрунтувати роль факторів метаболічно-індукованого персистуючого низькопродуктивного запалення у пацієнтів з ДР та ЦД2 як підґрунтя антизапальної терапії та персоналізованого спостереження за пацієнтами.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика і була фрагментом кафедральної 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. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертації.

Дисертаційна робота Цибульського В.С. характеризується високим ступенем обґрунтованості наукових положень, достовірністю отриманих результатів та логічністю сформульованих висновків, що забезпечено комплексним методологічним підходом до проведення дослідження.

Для досягнення поставленої мети автором використано сучасний комплекс клінічних, офтальмологічних, молекулярно-генетичних, біохімічних, імуноферментних та статистичних методів дослідження. Офтальмологічне обстеження пацієнтів проводилося із застосуванням високотехнологічного обладнання, включаючи автоматизовану периметрію Humphrey, фундус-фотографування за стандартами ETDRS, спектральну оптичну когерентну томографію та ультразвукову сонографію, що дозволило об'єктивно оцінити структурно-функціональні зміни сітківки на різних стадіях діабетичної ретинопатії.

Особливої уваги заслуговує проведення молекулярно-генетичного аналізу поліморфізмів генів фолатного циклу (MTHFR, MTR), який виконувався методом SNP-аналізу із застосуванням сучасних тест-систем TaqMan Mutation Detection Assays та ампліфікації ДНК у режимі Real-Time PCR. Це забезпечило високу точність генотипування та достовірність отриманих результатів щодо генотип-асоційованих механізмів прогресування діабетичної ретинопатії.

В роботі використано сучасні методи імуноферментного аналізу для визначення концентрацій IL-1 β , IL-10, ненеурональної ендолази, феритину, гомоцистеїну та вітаміну D₃ у плазмі крові пацієнтів. Використання високочутливих ELISA-наборів та стандартизованого лабораторного протоколу дозволило отримати достовірні біохімічні й імунологічні показники, що стали основою для аналізу взаємозв'язків між системним запаленням, нейродегенерацією та метаболічними порушеннями.

Статистична обробка результатів проведена на високому методичному рівні із застосуванням сучасних параметричних та

непараметричних методів аналізу, кореляційного та регресійного аналізу, а також оцінкою діагностичної значущості моделей за допомогою ROC-аналізу. Використання програм IBM SPSS Statistics 23 та MedStat забезпечило коректність статистичної інтерпретації результатів та підтвердило достовірність сформульованих висновків.

Наукові положення дисертації логічно впливають із отриманих результатів, є взаємопов'язаними та повністю відповідають поставленій меті й завданням дослідження. Практичні рекомендації мають достатнє клінічне підґрунтя, базуються на результатах власних досліджень автора та можуть бути використані у практичній діяльності офтальмологів і ендокринологів.

Робота виконана з дотриманням принципів доказової медицини, біоетики та належної клінічної практики, що додатково підтверджує достовірність і наукову цінність представлених результатів.

4. Наукова новизна одержаних результатів дисертаційного дослідження.

Дисертаційна робота Цибульського В.С. характеризується високим рівнем наукової новизни та присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної офтальмології — визначенню ролі маркерів низькоінтенсивного системного та нейрозапалення у розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу.

У дисертаційному дослідженні отримано нові наукові результати, які суттєво розширюють сучасні уявлення про патогенез діабетичної ретинопатії як складного нейроваскулярного та метаболічно-індукованого захворювання. Автором уперше комплексно обґрунтовано патогенетичну роль маркерів системного та нейрозапалення (IL-1 β , IL-10, ненейрональної енолази), феритину та вітаміну D₃ у формуванні та прогресуванні проліферативної діабетичної ретинопатії з урахуванням генетично детермінованих порушень фолатного циклу.

Вперше встановлено генотип-асоційовану стратифікацію ризику розвитку діабетичної ретинопатії залежно від поліморфізмів генів фолатного циклу. Доведено, що поліморфізм CC rs1801133 асоціюється з активацією системного запалення та глікозу, тоді як поліморфізм TT rs1801133 має протекторний характер через підвищення рівня IL-10. Встановлено, що поліморфізм GG rs1805087 є фактором високого ризику розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії та супроводжується

формуванням вираженого прозапального профілю. Крім того, доведено ризик-асоційовану роль поліморфізму CC rs1801131 у прогресуванні нейрозапальних процесів.

Автором уперше встановлено патогенетичний взаємозв'язок між гіпергомоцистеїнемією та маркерами системного й нейрозапалення через кореляційні зв'язки L-гомоцистеїну з IL-1 β , IL-10 та ненейрональною ендолазою. Отримані результати підтверджують важливу роль метаболічних порушень фолатного циклу у підтриманні хронічного низькоінтенсивного запалення та нейродегенеративних змін сітківки при цукровому діабеті 2 типу.

Суттєво уточнено сучасні наукові уявлення про роль феритину у пацієнтів із діабетичною ретинопатією. Доведено, що підвищення рівня феритину відображає не дефіцит або перевантаження залізом, а прояви хронічного системного запалення та імунометаболічної перебудови. Встановлено його незалежність від анемічного статусу та прогресивне зростання зі збільшенням тяжкості ретинопатії.

Наукову новизну становлять також результати дослідження ролі вітаміну D₃ у розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії. Автором обґрунтовано диференційовану інформативність маркерів запалення залежно від рівня вітаміну D₃: при його дефіциті найбільш інформативними виявилися феритин та IL-10, тоді як IL-1 β не відображав повною мірою активність запального процесу. Доведено взаємозв'язок дефіциту вітаміну D₃ з порушеннями ліпідного профілю у пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією.

Особливу наукову цінність має запропонована автором концепція метаболічно-індукованого персистуючого низькопродуктивного мікрогліального запалення як ключового механізму нейродегенерації при діабетичній ретинопатії. Запропонована модель інтегрує генетичні, метаболічні та запальні фактори в єдину патогенетичну систему та дозволяє пояснити індивідуальні особливості прогресування ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Отримані результати мають не лише фундаментальне наукове значення, але й створюють підґрунтя для подальшого розвитку персоналізованих підходів до прогнозування, профілактики та лікування діабетичної ретинопатії.

5. Практичне значення отриманих результатів

Результати проведеного дисертаційного дослідження мають важливе практичне значення для сучасної офтальмології та ендокринології, оскільки спрямовані на удосконалення ранньої діагностики, прогнозування перебігу та персоніфікованого ведення пацієнтів із діабетичною ретинопатією (ДР) при цукровому діабеті 2 типу.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці комплексного підходу до прогнозування прогресування ДР на основі оцінки генетичних поліморфізмів фолатного циклу, маркерів системного та нейрозапалення (IL-1 β , IL-10, NNE), показників обміну заліза та рівня вітаміну D₃. Запропонована модель дозволяє здійснювати стратифікацію пацієнтів за ризиком прогресування ретинопатії та формувати групи підвищеного ризику розвитку проліферативних змін сітківки.

Обґрунтовано доцільність використання генотип-орієнтованого підходу в клінічній практиці. Встановлено, що окремі поліморфізми генів фолатного циклу асоціюються з активацією прозапальних механізмів, нейродегенеративних процесів та прогресуванням ДР, що створює підґрунтя для персоніфікованого моніторингу пацієнтів із ЦД2.

Практичну цінність мають результати щодо застосування лабораторних біомаркерів запалення. Доведено інформативність IL-1 β як маркера активності системного запалення на ранніх стадіях ДР, NNE — як показника нейродегенеративних змін сітківки, IL-10 — як індикатора компенсаторної протизапальної відповіді, а феритину — як маркера хронічного низькоінтенсивного запалення. Встановлено, що підвищення феритину у пацієнтів із ДР та ЦД2 не може розцінюватися як ізольований показник порушення обміну заліза, що має важливе значення для правильної клінічної інтерпретації лабораторних даних.

Отримані результати також дозволили обґрунтувати доцільність контролю рівня вітаміну D₃ у пацієнтів із ДР. Показано, що дефіцит вітаміну D₃ асоціюється з більш вираженими метаболічними та запальними порушеннями, особливо у пацієнтів із проліферативною ДР, що має значення для оптимізації лікувальної тактики та визначення показань до гіполіпідемічної й метаболічної терапії.

Запропоновані автором підходи можуть бути використані для удосконалення алгоритмів лабораторного моніторингу пацієнтів із ЦД2 та ДР, раннього виявлення осіб із високим ризиком прогресування ретинопатії, а також для розробки індивідуалізованих профілактичних і терапевтичних заходів, спрямованих на попередження нейродегенеративних уражень сітківки.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність лікувально-діагностичних закладів та використовуються у навчальному процесі закладів вищої медичної освіти, що підтверджує їх актуальність і практичну значущість.

6. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.

Основні положення та результати дисертаційного дослідження опубліковані у 6 наукових працях, що повністю відповідають вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 р. та вимогам МОН України щодо апробації результатів дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Серед них — 3 статті у наукових фахових виданнях України, індексованих у міжнародній наукометричній базі Scopus, а також 3 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та симпозіумів.

У наукових публікаціях достатньо повно висвітлені основні результати дисертації, зокрема питання ролі маркерів системного та нейрозапалення у патогенезі діабетичної ретинопатії, значення генетично детермінованої гіпергомоцистеїнемії, особливостей метаболізму феритину та впливу вітаміну D₃ на перебіг захворювання у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Наукові праці характеризуються актуальністю тематики, сучасним методичним рівнем виконання та належною статистичною обробкою отриманих результатів. Представлені публікації повною мірою відображають зміст дисертаційної роботи, її основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Зауважень щодо повноти викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях, кількості публікацій та їх відповідності встановленим вимогам немає.

Матеріали дисертаційної роботи були достатньо повно апробовані на науково-практичних форумах різного рівня та висвітлені у фахових наукових виданнях. Основні результати дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер`23» (Київ, 2023); науково-практичній конференції дитячих офтальмологів та оптометристів з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити 2023» (Київ, 2023); міжнародній науково-практичній міждисциплінарній конференції «Практична офтальмологія. Медичні та екологічні проблеми сучасності» (Київ, 2026).

7. Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи.

У вступі здобувач ґрунтовно обґрунтовує актуальність проблеми, підкреслюючи глобальне зростання поширеності цукрового діабету 2 типу та його ускладнень, серед яких діабетична ретинопатія є провідною причиною втрати зору. Чітко визначено сучасні уявлення про нейроваскулярну природу ураження сітківки, роль нейрозапалення, оксидативного стресу та генетично детермінованих порушень фолатного циклу як ключових ланок патогенезу. Особливу увагу приділено інтеграції системних метаболічних, імунозапальних і генетичних факторів, зокрема ролі гомоцистеїну, феритину та вітаміну D₃ у прогресуванні діабетичної ретинопатії. Сформульована мета роботи логічно випливає з аналізу літературних даних і спрямована на підвищення ефективності діагностики та прогнозування захворювання на основі комплексної оцінки біомаркерів і генетичних поліморфізмів.

Розділ 1 дисертаційної роботи присвячений аналізу сучасної літератури досліджуваної проблеми. У ньому системно проаналізовано ключові ланки патогенезу, зокрема осі AGE–RAGE, NF-κB, NLRP3-інфламасоми та VEGF-залежного ангиогенезу, а також роль оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції. Автор демонструє глибоке розуміння сучасної концепції діабетичної ретинопатії як нейроваскулярного та імунозапального процесу, що поєднує судинні й нейрональні порушення. Окремо розглянуто значення фолатного циклу та гіпергомоцистеїнемії як метаболічного чинника ендотеліальної дисфункції, а також роль нейрозапалення та гліальної активації у прогресуванні ураження сітківки. Проведений аналіз сучасної літератури переконливо

обґрунтовує багатофакторний характер захворювання та необхідність інтегративного підходу до його вивчення.

Зауважень до розділу немає.

У розділі 2 детально описано дизайн дослідження, матеріал та методи дослідження. Чітко наведено проспективний обсерваційний дизайн типу «випадок-контроль», обґрунтовано критерії включення та виключення, сформовано основні клінічні та контрольну групи з детальною їх характеристикою. Окремо та ґрунтовно висвітлено дотримання етичних принципів проведення дослідження, включаючи інформовану згоду пацієнтів та захист персональних даних. У підрозділах послідовно й достатньо повно описано всі використані методи дослідження: офтальмологічні обстеження із застосуванням сучасного діагностичного обладнання, молекулярно-генетичні дослідження поліморфізмів генів, імуноферментний аналіз біомаркерів, а також гематологічні та біохімічні тести. Методи викладено детально, з зазначенням технічних характеристик та лабораторних підходів. Окрему увагу приділено методам статистичної обробки даних, які є коректно підібраними відповідно до характеру розподілу вибірки, із застосуванням непараметричних критеріїв, кореляційного аналізу та сучасних підходів до візуалізації результатів.

Зауважень до розділу немає.

У розділі 3 «Рівень маркерів нейрозапалення у пацієнтів на ДР та ЦД 2 типу та генетично детермінованої гіпергомоцистеїнемії» наведено комплексний аналіз молекулярно-генетичних та біохімічних показників у пацієнтів із діабетичною ретинопатією залежно від стадії ураження сітківки та поліморфізмів генів фолатного циклу. Здобувачем детально охарактеризовано частоти розподілу генотипів rs1801133, rs1805087 та rs1801131 у дослідній і контрольній групах, а також встановлено особливості асоціації цих варіантів із рівнем гомоцистеїну, прозапальних (IL-1 β) та протизапальних (IL-10) цитокінів і маркера нейронального ушкодження NNE. Показано статистично значуще підвищення рівня L-гомоцистеїну, IL-1 β , IL-10 та NNE у пацієнтів із ЦД2 та ДР порівняно з контролем, що свідчить про активацію системного та нейрозапального процесів. Виявлено, що інтенсивність змін окремих маркерів залежить від тривалості цукрового діабету та стадії діабетичної ретинопатії, при цьому

найбільш виражені відмінності характерні для ранніх стадій щодо прозапальної відповіді з подальшою модифікацією показників у прогресуючих формах захворювання. Особливу увагу приділено аналізу генотип-асоційованої варіабельності, яка продемонструвала зміну патернів експресії цитокінів та NNE залежно від стадії патологічного процесу. Встановлено наявність кореляційних зв'язків між рівнем гомоцистеїну та маркерами запалення і нейродегенерації, що підтверджує їх взаємопов'язану участь у патогенезі діабетичної ретинопатії. Отримані результати дозволили обґрунтувати роль окремих генотипів як потенційних факторів ризику розвитку та прогресування ДР на тлі ЦД2, зокрема при носійстві варіантів rs1801133, rs1805087 та rs1801131. Матеріал розділу викладено послідовно, логічно структуровано, проілюстровано таблицями та рисунками, що забезпечує повноту сприйняття отриманих результатів.

Зауважень до розділу немає.

У розділі 4 представлено результати дослідження вмісту феритину у плазмі пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та різними стадіями діабетичної ретинопатії у порівнянні з контрольною групою, а також його взаємозв'язок з показниками еритроцитарної ланки гемограми та маркерами запалення. Автором встановлено підвищення рівня феритину у пацієнтів основних груп відносно контролю з його поступовим зростанням у міру прогресування стадії ретинопатії: у групі ПДР₁ показник перевищував контрольні значення на 23%, у ПДР₂ — на 26%. Виявлено виражені гендерні відмінності, зокрема вищі значення феритину у чоловіків, які при НПДР перевищували показники жінок у 1,6 раза, а в групах із проліферативною діабетичною ретинопатією — у 1,1–1,3 раза. Аналіз еритроцитарних показників показав зниження кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну у чоловіків порівняно з жінками, а також відносно контрольної групи, де зменшення становило 10–26%, що може свідчити про формування анемічного синдрому. При цьому встановлено, що підвищення феритину спостерігалось незалежно від наявності вихідного анемічного стану, що обмежує його діагностичну цінність як маркера залізодефіциту у даній категорії пацієнтів. Додатково виявлено статистично значиму позитивну кореляцію між рівнем феритину та ІЛ-10 ($R=0,235$; $p \leq 0,05$), тоді як кореляційних зв'язків із ІЛ-1 β та ненеурональною ендолазою не встановлено, що дозволяє розглядати феритин як маркер хронічного низькоінтенсивного запалення у пацієнтів із ЦД2 та діабетичною ретинопатією. Резюме до розділу логічно узагальнює отримані результати,

базується на достатньому клінічному матеріалі та узгоджується з основними положеннями дослідження.

Зауважень до розділу немає.

У розділі 5 представлено результати дослідження плазмової концентрації вітаміну D₃ у пацієнтів із діабетичною ретинопатією на тлі цукрового діабету 2 типу, а також її взаємозв'язок із показниками ліпідного профілю, маркерами запалення та нейродегенерації. Автором продемонстровано тенденцію до зниження рівня вітаміну D₃ у пацієнтів із ДР порівняно з контрольною групою з найбільш вираженим дефіцитом у групі ПДР_2, а також встановлено стадієзалежний характер змін ліпідного профілю з переважанням атерогенних порушень у міру прогресування ретинопатії. Виявлено асоціацію між прийомом гіполіпідемічних препаратів та вищими значеннями вітаміну D₃, особливо при пізніх стадіях захворювання. Показано залежність рівня вітаміну D₃ від тривалості цукрового діабету з варіабельністю змін залежно від стадії ДР. У ході кореляційного аналізу встановлено слабкі, але статистично значущі зв'язки між вітаміном D₃, феритином, ІЛ-10, маркерами нейродегенерації та показниками ліпідного обміну, що підтверджує участь вітаміну D₃ у регуляції запальних і метаболічних процесів при ДР. Показано, що при дефіциті вітаміну D₃ посилюються ознаки системного та мікрогліального запалення, що може бути пов'язано з прогресуванням нейродегенеративних змін. Отримані результати обґрунтовують доцільність розгляду вітаміну D₃ як потенційного біомаркера тяжкості перебігу діабетичної ретинопатії та асоційованих метаболічних порушень. Розділ викладено логічно, послідовно, із достатньою ілюстративною базою та належним статистичним аналізом.

Зауважень до розділу немає.

У розділі 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» здобувач здійснив ґрунтовний та системний аналіз отриманих даних щодо ролі хронічного низькоінтенсивного запалення у патогенезі цукрового діабету 2 типу та діабетичної ретинопатії. Детально розглянуто системні та органоспецифічні механізми запальної відповіді, її взаємозв'язок з оксидативним стресом, порушеннями фолатного циклу, метаболізмом заліза та нейродегенеративними процесами. Проведено порівняння отриманих результатів із сучасними науковими даними, що дозволило обґрунтувати концепцію багатовимірної, полімодальної та частково

автономної природи запалення при ЦД2. Окрему увагу приділено ролі біомаркерів (IL-1 β , IL-10, феритин, NNE, вітамін D3) та генетичних поліморфізмів як потенційних предикторів ризику і прогресування діабетичної ретинопатії. На основі отриманих результатів запропоновано підхід до персоніфікованої антизапальної терапії з урахуванням індивідуальних патогенетичних ланок. Побудова розділу є логічною, послідовною та відповідає вимогам до узагальнення результатів наукового дослідження.

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.

8. Особистий внесок здобувача.

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором особисто виконано аналіз наукової літератури. Також ним проведено формування груп спостереження. Особисто описано і проаналізовано результати дослідження, а також здійснено статистичну обробку отриманих даних. Автором особисто написано всі розділи дисертації. Наукові положення, розробки прикладного характеру, висновки та практичні рекомендації, що виносяться на захист, одержані автором самостійно і висвітлені в опублікованих працях.

9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Під час виконання дисертації аспірант Цибульський Владислав Сергійович дотримувався принципів академічної доброчесності. За

результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації мною не було виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації.

10. Питання та зауваження.

Дисертаційна робота Цибульського Владислава Сергійовича є ґрунтовною науковою працею, проте в порядку наукової дискусії доцільно зупинитися на наступних питаннях:

1. В Вашому дослідженні приймали участь пацієнти з ЦД 2 типу. Чи можна екстраполювати Ваші дані щодо ролі поліморфізмів фолатного циклу на пацієнтів із ЦД 1 типу, чи там механізми нейрозапалення будуть принципово іншими?^[P]_[SEP]
2. Які рекомендації Ви давали пацієнтам при дефіциті вітаміна D₃?

В роботі є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки. Також, на мою думку, дисертація дещо перенасичена статистичними даними. Але мої запитання та зауваження не є принциповими та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Цибульського Владислава Сергійовича «Діагностична, прогностична та патогенетична роль маркерів низькоінтенсивного запалення у розвитку проліферативної діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу», подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним самостійним науковим дослідженням.

Робота містить нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують важливе науково-практичне завдання сучасної офтальмології — підвищення ефективності діагностики, прогнозування та профілактики діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу шляхом встановлення ролі хронічного низькоінтенсивного системного та органоспецифічного запалення, оксидативного стресу, порушень фолатного циклу та метаболізму заліза, а також ідентифікації генетичних поліморфізмів і біохімічних маркерів (IL-1 β , IL-10, NNE, феритин, гомоцистеїн, вітамін D₃), що визначають індивідуальні патогенетичні особливості перебігу захворювання та формують основу для розробки

персоніфікованих антизапальних терапевтичних стратегій.

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 галузь знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент,
доцент кафедри очних хвороб
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова
доктор медичних наук, доцент

Тетяна ЖМУДЬ