

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора, професора кафедри неврології та нейрохірургії Стоянова Олександра Миколайовича на дисертаційну роботу аспіранта кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Одеського національного медичного університету Савицького Володимира Івановича на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при антифосфоліпідному синдромі та способи їх корекції» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації

Аспірантом Савицьким Володимиром Івановичем спільно з науковим керівником - заслуженим діячем науки і техніки України, доктором медичних наук, професором Якименко Оленою Олександрівною за результатами попередніх досліджень встановлено актуальність дисертаційної роботи, що зумовлена зростанням поширеності антифосфоліпідного синдрому (АФС), високим ризиком розвитку тромботичних ускладнень та недостатньою вивченістю механізмів ендотеліальної дисфункції як ключової ланки його патогенезу.

Антифосфоліпідний синдром є одним із найбільш актуальних системних аутоімунних захворювань сучасної медицини, що перебуває на стику ревматології, гематології, кардіології, неврології, акушерства та інтенсивної терапії. Особливого значення АФС набуває для сучасної неврології, оскільки є однією з провідних причин артеріальних і венозних церебральних тромбозів у пацієнтів молодого та середнього віку, асоціюється з розвитком ішемічного інсульту, транзиторних ішемічних атак, когнітивних порушень, мігрені, епілептичних нападів та інших неврологічних проявів. Захворювання характеризується персистуючою продукцією антифосфоліпідних антитіл, розвитком артеріальних і венозних

тромбозів, акушерських ускладнень та поліорганного ураження, що суттєво погіршує прогноз, якість життя і працездатність пацієнтів.

Незважаючи на значні досягнення у вивченні імунологічних аспектів АФС, залишаються недостатньо з'ясованими механізми розвитку ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, порушень системи гемостазу та їх взаємозв'язок із клінічним перебігом захворювання.

Ендотеліальна дисфункція розглядається як один із провідних механізмів розвитку цереброваскулярних уражень при АФС, однак її роль у *формуванні неврологічних проявів захворювання*, а також можливості використання відповідних біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозування перебігу залишаються недостатньо вивченими.

Більшість сучасних алгоритмів діагностики ґрунтується переважно на визначенні антифосфоліпідних антитіл, тоді як роль біомаркерів функціонального стану ендотелію, системи оксиду азоту, прозапальних цитокінів та показників оксидативного стресу залишається недостатньо визначеною.

Особливого значення проблема набуває у зв'язку зі зростанням частоти серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень, розвитком мікроциркуляторних порушень та необхідністю персоналізації лікування пацієнтів із АФС. Незважаючи на застосування сучасної антитромботичної терапії, ризик рецидивів тромбозів залишається високим, що свідчить про необхідність пошуку нових патогенетично обґрунтованих підходів до медикаментозної корекції.

Вивчення взаємозв'язку між ендотеліальною дисфункцією, системою гемостазу, процесами перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та системного запалення дозволить поглибити сучасні уявлення про патогенез антифосфоліпідного синдрому, визначити нові діагностичні маркери прогресування захворювання та науково обґрунтувати оптимізацію комплексної терапії.

Таким чином, дослідження патогенетичних механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при антифосфоліпідному синдромі, її ролі у формуванні цереброваскулярних і неврологічних проявів захворювання, а також розробка патогенетично обґрунтованих підходів до їх корекції є своєчасним, науково обґрунтованим та має важливе теоретичне і практичне значення як для сучасної неврології так і всієї клінічної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Савицького В.І. виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету МОЗ України, а саме НДР кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб на тему «Клінічні та патогенетичні особливості остеопорозу, його діагностика, профілактика та лікування при коморбідній патології», (номер державної реєстрації 0121U113936, термін виконання 2021-2026 р.р.). Дисертант був співвиконавцем зазначеної теми.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковою тематикою кафедри та установи є достатньо обґрунтованим і не викликає зауважень.

Наукова новизна одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи є достатньо високою та підтверджується отриманими автором результатами.

Вперше проведено комплексну оцінку маркерів ендотеліальної дисфункції, встановлено закономірності змін вазоконстрикторно-вазодилатаційного потенціалу судин, системи оксиду азоту, фактора Віллебранда, гомоцистеїну, показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та маркерів системного запалення за умов експериментального антифосфоліпідного синдрому.

Науково обґрунтовано доцільність комплексної патогенетичної корекції із застосуванням антикоагулянтної, імунокоригуючої та ендотелій-протекторної терапії, що суттєво розширює сучасні уявлення про механізми розвитку та можливості лікування антифосфоліпідного синдрому.

Доповнено наукові дані щодо впливу комплексної терапії, яка включає впровадження антикоагулянти, імуноглобуліни та ендотелій-протекторні амінокислоти, на протікання та перебіг антифосфоліпідного синдрому.

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження.

Вперше за експериментальних умов було удосконалену методику відтворення антифосфоліпідного синдрому шляхом підшкірного введення кардіоліпінового антигену, яка дозволила детально вивчити патогенетичні механізми захворювання.

За експериментальних умов обґрунтовано в патофізіологічному аспекті діагностичну цінність ферментів антиоксидантного захисту за умов ймовірного розвитку антифосфоліпідного синдрому.

Вперше за експериментальних умов виявлено ефективність маркерів розвитку ендотеліальної дисфункції при антифосфоліпідному синдромі. З числа перевірених за умов тестованої моделі антифосфоліпідного синдрому маркерів ендотеліальної дисфункції найбільш вагомим з патофізіологічної точки зору виявилось встановлення активності NO-синтази, що висвітлює вагому патогенетичну значущість нітратергічних патогенетичних механізмів за умов досліджуваної патології.

Доповнено уявлення щодо механізмів та особливостей реалізації захисної дії за умов антифосфоліпідного синдрому при запровадженні комплексної терапії, яка включає впровадження антикоагулянти, імуноглобуліни та ендотелій-протекторні амінокислоти

Доповнено уявлення щодо ролі нітратергічної системи у формуванні порушень реологічних властивостей крові та розвитку ендотеліальної дисфункції при антифосфоліпідному синдромі.

Практичне значення наукового дослідження.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у поглибленні сучасних уявлень про патогенез антифосфоліпідного синдрому та визначенні діагностичного значення маркерів ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення і порушень гемостазу. Клінічно при аналізі скарг пацієнтів виявлено значна кількість коморбідної переважно судинної патології. Це дає можливість пропонувати лікарям запровадити алгоритм дій щодо виявлення такого роду патології у хворих з АФС.

Отримані експериментальні результати щодо маркерів розвитку ендотеліальної дисфункції при АФС можуть бути використані для удосконалення лабораторної діагностики, оцінки активності патологічного процесу, прогнозування перебігу захворювання та обґрунтування патогенетично спрямованої терапії.

Практична цінність роботи підтверджується впровадженням її результатів у навчальний процес на кафедрах фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики, біології та медичної хімії, внутрішньої медицини №1 Одеського національного медичного університету, на кафедрах патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Результати дослідження впроваджено у практичну діяльність ревматологічного відділення Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ та кардіологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня №10» Одеської міської ради, що свідчить про їх актуальність, відтворюваність та перспективність для подальшого використання.

Особистий внесок здобувача. Дисертант особисто провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував наукову літературу, разом із науковим керівником визначив мету й завдання, обрав методи дослідження, самостійно розробив дизайн та етапи дослідження, сформував групи пацієнтів, експериментальних лабораторних тварин; здійснив дослідження розділів роботи, обробку отриманих даних та статистичний аналіз. Автор провів аналіз в динаміці отриманих даних та написав всі розділи дослідження, підготував та оформив всі отримані результати до друку. В опублікованих наукових працях у співавторстві дисертанту належить зібраний матеріал. Постановка мети роботи, завдань, обговорення отриманих результатів були проведено разом із науковим керівником.

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

Робота Савицького В.І. є самостійним завершеним науковим дослідженням.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими, логічно послідовними та підтверджуються результатами власних експериментальних досліджень автора.

Високий ступінь достовірності отриманих результатів забезпечується чітко сформульованою метою та завданнями дослідження, адекватним дизайном експерименту, використанням сучасних методів моделювання антифосфоліпідного синдрому, достатнім обсягом експериментального матеріалу, комплексним застосуванням клініко-біохімічних, імунологічних, морфологічних, гемостазіологічних та статистичних методів дослідження. У роботі використано сучасні лабораторні методики визначення показників ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системного запалення та гемостазу, що забезпечує належний рівень доказовості отриманих результатів.

Сформульовані автором висновки повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, логічно впливають із наведених експериментальних даних і є їх закономірним узагальненням. Практичні рекомендації ґрунтуються на результатах власних досліджень, мають патогенетичне обґрунтування та є логічним продовженням встановлених закономірностей розвитку ендотеліальної дисфункції при антифосфоліпідному синдромі.

Достовірність отриманих результатів також підтверджується їх статистичною обробкою із застосуванням сучасних методів математичного аналізу, достатньою апробацією матеріалів дисертації на наукових форумах різного рівня, публікацією основних результатів у фахових наукових виданнях, а також впровадженням результатів дослідження у практичну діяльність та навчальний процес закладів вищої медичної освіти.

Таким чином, робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і представлена одного тому комп'ютерного тексту загальним обсягом 180 сторінок.

Структура дисертації

Матеріал дисертації викладено традиційно, у відповідності до чинних вимог і включає анотації англійською та українською мовами, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, який включає 201 найменування з яких 17 – вітчизняних та 184 – іноземних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 13 таблицями та 14 рисунками.

Вступ висвітлює питання актуальності роботи, містить чітко сформульовану мету дослідження, окремі завдання, матеріал та методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, зв'язок з науково-дослідними роботами ОНМедУ.

Перший розділ роботи викладений на високому науково-методичному рівні. Автором проаналізовано значну кількість сучасних вітчизняних і зарубіжних джерел, висвітлено сучасні уявлення щодо патогенезу антифосфоліпідного синдрому, ролі ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, порушень гемостазу та імунологічних механізмів розвитку захворювання.

Огляд літератури є достатньо інформативним, логічним та послідовним.

Другий розділ матеріалів та методів містить детальний опис дизайну дослідження, проведено клінічний ретроспективний аналіз 54 хворих на АФС, надана характеристика експериментальних моделей з включенням 100 щурів, використаних лабораторних методів, інструментального обстеження та методик статистичного аналізу. Обсяг клінічного та експериментального матеріалу є достатнім для вирішення поставлених завдань. Розділ надрукований на 12 сторінках, містить 2 рисунка.

В **третьому розділі** дисертаційного дослідження ретельно викладена клінічна характеристика пацієнтів. Розроблено протокол дослідження. Пацієнти поділені на 4 групи в залежності від віку. Вивчені імунологічні показники, ретельно викладено клініку АФС, супутня патологія. Виявлено, що неврологічні прояви АФС є найбільш ранніми, частими та різноманітними. Крім цього страждають інші органи та системи. Проаналізовано стан біохімічних показників у пацієнтів. Розділ займає 12 сторінок тексту, містить 5 таблиць та 2 рисунки.

Четвертий розділ дисертації є одним із центральних розділів роботи та займає 17 сторінок (с. 90–106). Він логічно продовжує попередній розділ і присвячений експериментальному обґрунтуванню ролі ендотеліальної дисфункції у патогенезі антифосфоліпідного синдрому та оцінці ефективності різних способів її корекції.

Структурно розділ п'ять взаємопов'язаних підрозділів, у яких автор поступово аналізує основні патогенетичні механізми розвитку ендотеліальної дисфункції. Спочатку наведено результати дослідження імунологічної активності та змін системи гемостазу у щурів із експериментальним АФС, що підтверджує адекватність створеної моделі захворювання. Далі надає вазоконстрикторно-вазодилатаційного потенціал судин шляхом визначення рівнів ендотеліну-1, оксиду азоту та S-нітрозотіолів, після чого аналізує зміни фактора Віллебранда і гомоцистеїну як важливих маркерів ендотеліальної дисфункції.

Безперечною перевагою розділу є комплексний підхід до оцінки функціонального стану ендотелію. Автор дослідив систему взаємопов'язаних маркерів, які характеризують різні ланки ендотеліальної дисфункції.

Розділ добре ілюстрований таблицями та рисунками, а кожен підрозділ завершується коротким аналізом отриманих даних. Автор не лише констатує статистично значущі зміни окремих показників, але й намагається пояснити їх патофізіологічне значення та роль у розвитку антифосфоліпідного синдрому.

Науковий інтерес викликає аналіз ефективності запропонованої патогенетичної корекції. Порівняльне дослідження динаміки біохімічних та гемостазіологічних показників у різних експериментальних групах дозволило автору зробити обґрунтований висновок щодо позитивного впливу комплексної терапії на функціональний стан судинного ендотелію, що має важливе теоретичне та практичне значення.

П'ятий розділ дисертації «Особливості антиоксидантного захисту та системи перекисного окиснення ліпідів в патогенезі антифосфоліпідного синдрому та його корекції» викладено на 15 сторінках (с. 110–124). У розділі наведено результати дослідження стану антиоксидантної системи, процесів перекисного окиснення ліпідів та маркерів системного запалення при експериментальному АФС, а також оцінено ефективність їх фармакологічної корекції.

Матеріал викладено послідовно, результати добре структуровані, підтверджені достатньою кількістю таблиць і статистично оброблені. Автор переконливо демонструє взаємозв'язок оксидативного стресу, порушень антиоксидантного захисту та системного запалення з розвитком ендотеліальної дисфункції, що дозволяє патогенетично обґрунтувати запропоновану схему корекції. Розділ ілюстровано 4 рисунками та 2 таблицями.

Розділ **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** є логічним завершенням дисертаційної роботи, у якому автор узагальнює результати власних експериментальних досліджень та зіставляє їх із даними сучасної вітчизняної і зарубіжної літератури. На основі комплексного аналізу обґрунтовано провідну роль ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, порушень системи гемостазу та запальної відповіді у патогенезі АФС, а також показано ефективність запропонованої патогенетичної корекції.

Позитивним є те, що автор не обмежується констатацією отриманих результатів, а намагається пояснити виявлені закономірності, зіставляючи їх із результатами інших дослідників. Це свідчить про належний рівень наукового аналізу та вміння критично оцінювати власні результати.

У **висновках** наведено узагальнення основних результатів, які повністю відповідають поставленим завданням та свідчать щодо досягнення мети роботи. При формулюванні висновків використано лише статистично достовірні дані.

Список літератури оформлено відповідно до чинних вимог.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях.

Всі основні положення дисертаційного дослідження розкрито в опублікованих 19 наукових працях, з числа яких п'ять – статті, з яких 2 статті - у наукометричних базах даних SCOPUS. 4 статті - у наукових фахових виданнях України, що входять до переліку ДАК України, та 1 стаття у закордонному науковому періодичному виданні (Польща), а також 12 тез доповідей на науково-практичних конференціях та конгресі за фахом дисертаційної роботи, одна з яких надрукована в міжнародному виданні, яке індексується наукометричною базою даних SCOPUS (Q1).

Наявність ознак академічного плагіату та порушень академічної доброчесності: при ретельному аналізі із застосуванням сертифікованого програмного забезпечення ознак плагіату, фактів порушення доброчесності дисертанткою не виявлено. Дисертант коректно цитує наукові праці, враховує чинні вимоги щодо захисту прав авторів на інтелектуальну власність.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Принципових зауважень щодо змісту, оформлення та стилю дисертаційної роботи немає. Структура відповідають вимогам МОН. Із зауважень можна відмітити, що робота містить незначну кількість орфографічних помилок.

Зауваження не впливають на науковий рівень дисертаційної роботи. Проте є питання, які носять дискусійний характер та не зменшують її теоретичне та практичне значення.

В процесі рецензування виникли наступні запитання до дисертанта:

1. Чому Ви вважаєте ендотеліальну дисфункцію провідною ланкою патогенезу АФС, а не вторинним наслідком імунного ушкодження?

2. Які переваги та обмеження, на Вашу думку, має використана експериментальна модель антифосфоліпідного синдрому порівняно з клінічними дослідженнями у пацієнтів?

3. Чому серед великої кількості біомаркерів ендотеліальної дисфункції були обрані саме ендотелін-1, оксид азоту, фактор Віллебранда та гомоцистеїн? Який із досліджених показників, на Вашу думку, має найбільшу прогностичну цінність щодо розвитку тромботичних ускладнень?

4. Чим обґрунтований вибір саме такої схеми медикаментозної корекції? Чому не використовувалися інші препарати, які також впливають на функцію ендотелію?

Рекомендації щодо подальшого використання результатів у науковій та практичній діяльності

Результати дисертаційного дослідження доцільно використовувати у практичній діяльності лікарів при діагностиці, оцінці перебігу та патогенетичній корекції АФС. Отримані дані можуть бути впроваджені у навчальний процес закладів вищої медичної освіти, а також слугувати підґрунтям для подальших клінічних досліджень, спрямованих на вдосконалення методів прогнозування і лікування цього захворювання.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота аспіранта кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Одеського національного медичного університету Савицького Володимира Івановича на тему «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при антифосфоліпідному синдромі та способи їх корекції», є завершеною науковою працею, яка дозволяє визначити ефективність корекції та профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції при комплексному лікуванні хворих з антифосфоліпідним синдромом.

В роботі використані сучасні новітні методи дослідження, проведено якісний досконалий статистичний аналіз отриманих даних, на основі визначених достовірних відмінностей обґрунтовано висновки, які свідчать

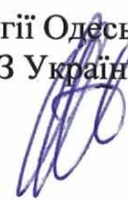
щодо вирішення поставлених в дослідженні завдань та досягнення поставленої мети роботи.

Таким чином, дисертаційна робота Володимира САВИЦЬКОГО, що подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, що має наукову новизну і перспективне рекомендаційне фундаментальне ТА клінічне значення та вирішує актуальне сучасне науково-теоретичне завдання, а саме - визначає ефективність патогенетично обумовленої корекції ендотеліальної дисфункції при комплексному лікуванні хворих з антифосфоліпідним синдромом.

Виходячи з вищезазначеного, дисертаційна робота Савицького Володимира Івановича повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 6-8 «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 за №44 від 12.01.2022 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент:

професор кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету МОЗ України
Заслужений винахідник України,
доктор медичних наук, професор



Олександр СТОЯНОВ

Підпис професора О.М. Стоянова засвідчую:
Вчений секретар Одеського національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Петро АНТОНЕНКО