

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Професора кафедри морфології та громадського здоров'я Навчально-наукового медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили, доктора медичних наук Френкеля Юрія Давидовича на дисертаційну роботу Савицького Володимира Івановича «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при антифосфоліпідному синдромі та способи їх корекції», поданої до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.071, що створена згідно з наказом в.о.ректора Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 425-о від 29 червня 2026 року) для присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність теми дисертації

Антифосфоліпідний синдром є системним автоімунно-тромботичним станом, за якого імунна відповідь до фосфоліпідзв'язаних структур поєднується з активацією коагуляції, запаленням і судинним ушкодженням. Наслідками такого поєднання стають повторні артеріальні та венозні тромбози, цереброваскулярні події, акушерські втрати й поліорганні прояви. Саме висока ціна тромботичних ускладнень і непередбачуваність рецидивів визначають актуальність теми дисертації.

Ендотеліальна дисфункція в цій патології заслуговує окремого аналізу, оскільки на поверхні судинної стінки модеруються стан гемостазу, імунного запалення, оксидативного стресу й вазомоторної регуляції. Зміни ендотеліну-1, оксиду азоту та його синтаз, фактора Віллебранда, гомоцистеїну і S-нітрозотіолів дають змогу оцінити не один ізольований процес, а співвідношення вазоконстрикторних, вазодилататорних і протромбогенних впливів.

Дотепер залишається недостатньо з'ясованим, якою мірою ендотеліальні порушення при АФС формуються безпосередньо під дією аутоантитіл, а якою підтримуються цитокіновою активацією та дисбалансом прооксидантної й антиоксидантної систем. Тому дана дисертаційна робота, під час якої досліджувалась взаємодія цих механізмів та їхня динаміка під впливом корекції, є актуальним для вивчення патогенезу цієї патології та розробки патогенетично обґрунтованих методів терапії.

Важливо підкреслити, що у дисертаційній роботі здобувача є поєднання ретроспективного клінічного аналізу та експериментальної частини. Дані 54 пацієнтів окреслюють фенотип захворювання у практичній площині, а дослідження, проведені на 100 щурах дозволяють послідовно порівняти стан піддослідних щурів без корекції та при трьох схемах терапії. Така побудова робить тему дисертації актуальною не лише з точки зору фундаментальних знань, а й з позиції пошуку патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів.

Зв'язок теми з державними і галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Одеського національного медичного університету на тему «Лікування і профілактика соціально значимих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу факторів ризику» (номер державної реєстрації 0115U006646), у виконанні якої здобувач був співвиконавцем.

Отримані результати дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідну роботу кафедр та навчальний процес Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського, Одеського національного медичного університету, Харківського національного медичного університету, Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Оригінальність дисертаційного задуму визначається багаторівневим дослідженням АФС: клінічний фенотип зіставлено з експериментальними змінами гемостазу, функції ендотелію, редокс-рівноваги та цитокинової відповіді. Цінність такого підходу полягає не в простому розширенні переліку маркерів, а у формуванні узгодженого профілю, який охоплює кілька взаємозалежних патогенетичних циклів.

Клінічна частина доповнює характеристику АФС у пацієнтів різної статі та двох вікових діапазонів. Окремо простежено частоту шкірних, суглобових, серцево-судинних, ниркових і неврологічних проявів, тривалість хвороби, повторні звернення, спектр коморбідності та імунологічні результати. Цей матеріал створює підстави для подальшої перевірки статеві-вікових відмінностей у більшій проспективній когорті.

Вперше змодельований АФС підшкірним введенням кардіоліпінового антигену сумарною дозою 0,2–0,4 мг через день упродовж трьох тижнів. Формування патологічного стану підтверджували реакцією мікропреципітації та змінами судинно-тромбоцитарної і коагуляційної систем. Запропонована модель дала змогу оцінити патогенез порушень та ефективність їхньої терапії.

Вперше була дана комплексна оцінка взаємодії ендотеліну-1, артеріального й венозного NO, eNOS, iNOS, S-нітрозотіолів, фактора Віллебранда та гомоцистеїну під час експериментального антифосфоліпідного синдрому.

Вперше виявлено посилення вазоконстрикторного та протромбогенного компонентів поряд із перебудовою NO-залежної регуляції, що конкретизує характер ендотеліальної дисфункції при змодельованому АФС.

Додаткову новизну формує зіставлення судинних показників зі станом супероксиддисмутази, каталази, відновленого глутатіону, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, СРБ, IL-6, TNF- α і TGF- β 1. Односпрямоване погіршення цих систем демонструють, що оксидативне ушкодження та запальна

відповідь не супроводжують ендотеліальну дисфункцію пасивно, а утворюють із нею синергічну мережу.

Вперше були впроваджені в експерименті три схеми терапії: імуноглобуліну з L-аргініном, варфарину з імуноглобуліном та трикомпонентної комбінації з усіма зазначеними засобами. Перевага останньої простежувалася одночасно за ендотеліальними, антиоксидантними, ліпопероксидними й запальними показниками.

Вперше такий дизайн дозволив провести порівняння ефективності застосованих терапевтичних комбінацій.

Теоретичне та практичне значення результатів дисертації

Робота має велике теоретичне значення, оскільки одержані результати вказують на взаємне підсилення трьох ланок патогенезу під час експериментального антифосфоліпідного синдрому : тромбогенної активації, ендотеліальної дисрегуляції та імунозапального редокс-ушкодження. Проведені дослідження пояснюють, чому акцент лише на коагуляцію не завжди дає повну картину всього спектру порушень, і водночас дає патогенетичне підґрунтя для комбінованої терапії.

Клінічний блок окреслює показники, які доцільно включати до наступних проспективних спостережень: титри АФА, тромбоцити, фібриноген, прояви судинного та органного ураження, частоту загострень і тривалість хвороби. Практична користь цих результатів полягає передусім у вдосконаленні фенотипування пацієнтів та формуванні прогнозів для ризик-орієнтованого моніторингу.

Головною перевагою запропонованої трикомпонентної корекції є відповідність різним механізмам АФС. Варфарин спрямований на коагуляційний компонент; імуноглобулін потенційно послаблює аутоантитіло- та цитокін-залежну активацію; L-аргінін забезпечує субстрат для eNOS і підтримує NO-залежну функцію судин. Отже, схема охоплює корекцію стану

гемостазу, імунного запалення та ендотеліального метаболізму, тоді як двокомпонентні схеми залишають одну з цих ланок без цільового впливу.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій

Дизайн охоплює два взаємодоповнювальні масиви. Клінічну частину сформовано за медичними картами 54 пацієнтів, яких обстежували у 2016–2021 роках; експериментальну — за даними 100 щурів-самців, розподілених на п'ять груп. Наявність інтактного контролю, групи із змодельованим АФС та трьох груп із різними варіантами корекції створює логічну основу для порівняння напрямів і виразності ефектів.

У клінічній частині дисертації представлений аналіз анамнезу і скарг, фізикальне обстеження, загальні аналізи крові та сечі, показники гемостазу й біохімії, визначення артеріального тиску та ЕКГ, а також АФА IgG/IgM, антитіл до двоспіральної ДНК і SS-A/Ro. Така широта даних дає можливість розглядати АФС як мультисистемний процес, а не лише як лабораторно підтверджену тромбофілію.

Експериментальний розділ є методично насиченим: описано масу і походження тварин, спосіб моделювання, маршрути та дози засобів, біоетичні рішення, а також широку панель гемостатичних, ендотеліальних, антиоксидантних, ліпопероксидних і цитокінових показників. Трикомпонентна група отримувала варфарин 10 мг/кг, імуноглобулін 0,5 г/кг та L-аргінін 500 мг/кг, що дозволяє відтворити заявлену схему в подальших доклінічних дослідках.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту й оформлення

Дисертаційна робота Савицького Володимира Івановича є самостійним завершеним науковим дослідженням з визначеними і вирішеними метою і завданнями, охоплює всі етапи заявленого дослідження — від клінічного опису

та експериментального моделювання до порівняння коригувальних схем і узагальнення механізмів.

Положення про провідну роль ендотеліальної дисфункції підтверджено сукупністю одержаних результатів. Одночасне вимірювання кінцевих точок демонструє узгоджені асоціації, однак саме по собі не встановлює часової або причинної першості ендотеліального ушкодження перед запаленням і оксидативним стресом.

Редакційного узгодження потребують написання eNOS/iNOS, NO та TGF- β 1, окремі повтори й граматичні конструкції, а також нумерація висновків. Усунення цих недоліків зробить межу між власними результатами, їх механістичним поясненням та клінічною екстраполяцією значно виразнішою.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Рукопис побудований за послідовною академічною схемою: двомовні анотації, перелік скорочень, вступ, літературний огляд, опис об'єктів і методів, клінічний розділ, два експериментальні блоки, узагальнення, висновки, практичні рекомендації, бібліографія та додатки. Розташування матеріалу дозволяє простежити перехід від постановки проблеми до одержаних даних.

У «Вступі» дисертантом висвітлено актуальність дисертаційної роботи, визначено мету і завдання дослідження, наведено новизну та практичну значущість отриманих результатів, особистий внесок дисертанта у виконання та узагальнення результатів досліджень. У першому розділі представлено огляд сучасних даних щодо класифікації, епідеміології, клінічних проявів і методів діагностики антифосфоліпідного синдрому. Детально розглянуто механізми порушення гемостазу, роль антифосфоліпідних антитіл у пошкодженні ендотелію та формуванні тромбозів. Окрему увагу приділено оксидативному стресу, перекисному окисненню ліпідів і системному запаленню як складовим патогенезу АФС. Також проаналізовано наявні підходи до лікування та обґрунтовано необхідність пошуку нових комплексних схем патогенетичної корекції. У другому розділі описано дизайн клінічної та експериментальної

частин роботи. Клінічна частина передбачала ретроспективний аналіз медичної документації 54 пацієнтів з АФС, розподілених за статтю та віком, із дослідженням клінічних, лабораторних та інструментальних показників. Експериментальну частину проведено на 100 щурах, розподілених на п'ять груп, у яких порівнювали перебіг змодельованого АФС без лікування та на тлі різних комбінацій варфарину, імуноглобуліну людини і L-аргініну. Наведено методики визначення показників гемостазу, ендотеліальної дисфункції, антиоксидантного захисту, перекисного окиснення ліпідів, запалення та статистичної обробки даних.

У третьому розділі наведено результати ретроспективного аналізу 54 пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом. Оцінено статеві-віковий розподіл, тривалість захворювання, частоту загострень, супутню патологію, клінічні прояви, імунологічні, біохімічні та гемостазіологічні показники. Встановлено, що серед обстежених АФС значно частіше траплявся у жінок, а спектр проявів залежав від віку та статі: переважали артралгії, поліартрит, шкірні, серцево-судинні й ниркові ураження. Також виявлено лабораторні ознаки активації гемостазу, тромбоцитопенію та підвищення рівнів антифосфоліпідних антитіл.

У четвертому розділі підтверджено розвиток експериментального АФС у щурів за появою антитіл до кардіоліпіну та гіперкоагуляційних змін судинно-тромбоцитарної і коагуляційної ланок гемостазу. Досліджено зміни ендотеліну-1, оксиду азоту, eNOS, iNOS, S-нітрозотіолів, фактора Віллебранда та гомоцистеїну, які засвідчили виражену ендотеліальну дисфункцію й порушення вазоконстрикторно-вазодилататорного балансу. Порівняно ефективність різних схем лікування експериментального АФС. Найбільш виражена нормалізація ендотеліальних маркерів спостерігалася при комплексному застосуванні варфарину, імуноглобуліну людини та L-аргініну.

У п'ятому розділі досліджено роль оксидативного стресу та системного запалення в патогенезі експериментального АФС. Встановлено зниження активності супероксиддисмутази, каталази й відновленого глутатіону одночасно

з підвищенням рівнів дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, що свідчило про виснаження антиоксидантного захисту та активацію перекисного окиснення ліпідів. Також зафіксовано підвищення С-реактивного білка, ІЛ-6, ФНП- α і ТФР- β -1, що підтверджувало участь системного запального процесу в пошкодженні ендотелію. Найефективнішою щодо нормалізації всіх досліджених показників виявилася комбінована схема з варфарином, імуноглобуліном та L-аргініном.

Висновки повною мірою відображають результати проведених досліджень, розкривають мету дисертаційної роботи та відповідають поставленим завданням наукового дослідження.

Список літератури оформлений відповідно до рекомендованого "Vancouver style", переважна більшість джерел є сучасними.

Повнота викладу основних результатів у наукових публікаціях

Тематика цих робіт охоплює ключові результати дисертації — ендотеліальну дисфункцію, гемостаз, гомоцистеїн, антиоксидантний захист, ліпопероксидацію та клінічні спостереження.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У тексті дисертації, наукових публікаціях здобувача Савицького Володимира Івановича не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації результатів дослідження.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота Савицького Володимира Івановича «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при антифосфоліпідному синдромі та способи їх корекції» є самостійним завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданням. Суттєвих зауважень до змісту та оформлення немає.

Запитання до автора дисертації в межах наукової дискусії:

Під час рецензування дисертаційної роботи виникли питання, на які варто звернути увагу в дискусійному аспекті.

1. Який механізм, на думку автора, найкраще пояснює поєднання підвищеного сумарного NO з пригніченням eNOS, активацією iNOS та виснаженням пулу S-нітрозотіолів?

2. Як зміниться інтерпретація статеві-вікових відмінностей, якщо частоти клінічних проявів перерахувати всередині кожної підгрупи?

3. Які два або три лабораторні показники з дослідженої панелі автор вважає найбільш перспективними для клінічної валідації та за якими критеріями їх обрано?

4. Які показники геморагічної безпеки, органної токсичності й тривалості ефекту мають бути первинними кінцевими точками перед переходом від тваринної моделі до клінічного дослідження запропонованої корекції?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дослідження Савицького Володимира Івановича поглиблює уявлення про те, як при антифосфоліпідному синдромі поєднуються ендотеліальна дисрегуляція, гіперкоагуляція, оксидативний стрес та системне запалення. Найпереконливішими результатами є комплексна характеристика судинних маркерів і порівняльна демонстрація багатосистемного ефекту трикомпонентної корекції в експерименті.

Дисертаційна робота здобувача Савицького Володимира Івановича «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при антифосфоліпідному синдромі та способи їх корекції» за сукупністю актуальності, обсягу виконаної роботи, новизни й практичної перспективи, може бути оцінена позитивно і є завершеною науковою працею, яка має наукові положення та практичні результати, які розв'язують важливе завдання сучасної терапії, а саме визначає

роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі антифосфоліпідного синдрому та її терапії.

Представлена дисертаційна робота Савицького Володимира Івановича «Патогенетичні механізми дисфункції ендотелію при антифосфоліпідному синдромі та способи їх корекції» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів повністю відповідає вимогам п.6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року (редакція від 12.07.2019 р.)

Савицький Володимир Іванович має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22-«Охорона здоров'я» за спеціальністю 222-«Медицина»

Офіційний опонент

д.мед.н, професор кафедри
морфології та громадського
здоров'я Навчально-наукового
медичного інституту Чорноморського
національного університету
імені Петра Могили
ФРЕНКЕЛЬ

Юрій

Підпис професора кафедри морфології та громадського здоров'я ННУ ім. Петра Могили
/Головний відділ кадрів С. Тюрелов

