

ВІДГУК

офіційної опонентки, докторки медичних наук, професорки, професорки кафедри сімейної медицини Державного некомерційного товариства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

АБРАГАМОВИЧ Уляни Орестівни

на дисертацію **Степанюк Тетяни Володимирівни** на тему: «Психоневрологічні порушення у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з рівнями мозкового нейротрофічного фактора, ендогліну та перебігом захворювання», що подана до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.175 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, створену відповідно до наказу ректора ЗВО ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 10 від 30 квітня 2026 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 74 від 01 травня 2026 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Системний червоний вовчак (СЧВ) належить до найскладніших автоімунних захворювань людини, характеризується хронічним рецидивним перебігом, мультиорганним ураженням і значним негативним впливом на якість життя. Незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенезу СЧВ та впровадження сучасних методів лікування, недуга залишається важливою медико-соціальною проблемою через переважне ураження людей молодого працездатного віку, високий ризик інвалідизації, зниження соціальної адаптації і передчасної смерті.

Особливе місце серед клінічних виявів СЧВ посідають психоневрологічні порушення. Ураження центральної і периферійної нервової системи належать до найтяжчих виявів хвороби, що суттєво погіршує прогноз

і якість життя хворих. Частота психоневрологічних виявів у хворих на СЧВ, за результатами різних досліджень, коливається у широких межах, що зумовлено складністю діагностики та різноманітністю клінічних виявів.

Психоневрологічні вияви можуть виникати на різних етапах хвороби, часто передують класичним клінічним ознакам СЧВ або їх недооцінюють упродовж тривалого часу. Їхнє виникнення асоціюють із комплексною взаємодією імунзапальних, судинних, тромбозних і нейродегенеративних механізмів. Водночас питання патогенезу нейропсихіатричних порушень у разі СЧВ вивчені недостатньо, що обмежує можливості ранньої діагностики, прогноз перебігу хвороби та своєчасної корекції цих станів.

Із огляду на це, особливого значення набуває пошук нових біологічних маркерів, які могли б відображати ступінь ураження нервової системи, активність патологічного процесу та ризик психоневрологічних порушень. Одним із перспективних напрямів є дослідження мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), який відіграє ключову роль у процесах нейропластичності, виживання нейронів, формування пам'яті й когнітивних функцій. Зміни показника BDNF виявлені за наявності багатьох неврологічних і психіатричних хвороб, проте його значення у формуванні психоневрологічних виявів у разі СЧВ є предметом активних наукових дискусій. Наявні результати досліджень є неоднозначними, що вимагає подальшого поглибленого вивчення ролі цього нейротрофіну у пацієнтів із СЧВ.

Не менш перспективним біомаркером є ендоглін – трансмембранний глікопротеїн, який бере участь у регуляції функції ендотелію, процесах ангіогенезу, судинного ремоделювання і ендотеліної дисфункції. Відомо, що ушкодження судинної стінки та ендотеліної дисфункція відіграють важливу роль у патогенезі СЧВ, зокрема, у формуванні цереброваскулярних і когнітивних порушень. Водночас зв'язок між показниками ендогліну, активністю хвороби і психоневрологічними виявами у хворих на СЧВ вивчений недостатньо.

Важливість дослідження зумовлена необхідністю з'ясувати проблему раннього виявлення психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ. Визначення взаємозв'язку між психоневрологічними виявами, показниками BDNF та ендогліну, а також клінічно-лабораторними характеристиками СЧВ сприятиме розробці нових алгоритмів стратифікації ризику, моніторингу та персоніфікованого ведення пацієнтів, поглибленню сучасних уявлень про механізми виникнення психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ, пошуку діагностичних і прогностичних маркерів, підвищенню ефективності медичної допомоги пацієнтам, що визначає вагоме теоретичне і практичне значення наукової роботи. Актуальність обраної дисертанткою теми і проведених дисертаційних досліджень є безсумнівною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційне дослідження виконано у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова в межах НДР кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, є комплексним дослідженням і фрагментом планової науково-дослідної роботи «Вивчити клінічні, метаболічні, генетичні та імунізапальні чинники розвитку остеопорозу та саркопенії у хворих на системний червоний вовчак» № 0119U101281.

Представлена дисертанткою робота відповідає основним вимогам до проведення наукових досліджень і виконана з дотриманням вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Мету дослідження сформульовано чітко, поставлені завдання логічно впливають із мети роботи, правильно визначено об'єкт і предмет дослідження. Здійснено ґрунтовний аналіз наукової літератури, використано адекватні методи дослідження, виконано належну статистичну обробку й узагальнення отриманих результатів, на підставі яких сформульовано наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, які відображають основні результати дослідження і підтверджують їхню наукову новизну й достовірність. Серед них — 5 статей у фахових наукових виданнях України, у тому числі у виданнях, що індексуються в наукометричних базах Scopus, а також 5 публікацій у вигляді тез у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

3. Новизна представлених теоретичних і/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

У дисертаційній роботі поглиблено сучасні уявлення про особливості психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ, їхній взаємозв'язок із активністю хвороби, ступенем органного ушкодження, а також показниками мозкового нейротрофічного фактора та ендогліну. Визначено структуру та поширеність психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ, визначено зв'язок психоневрологічних виявів із показниками активності хвороби за SLEDAI та індексом органного ушкодження SLICC/ACR DI, що уможливило продемонструвати зростання частоти й вираженості нейропсихіатричних порушень зі збільшенням активності та кумулятивного ушкодження за наявності СЧВ.

Уперше констатовано значне підвищення показника ендогліну в сироватці хворих на СЧВ порівняно зі здоровими людьми, доведено його зв'язок із активністю хвороби, показниками прозапальних цитокінів TNF- α і IL-1 β , а також тривалістю перебігу недуги; зафіксовано порогове значення ендогліну (>3,29 нг/мл), за якого суттєво підвищується ризик ураження периферійної нервової системи та виникнення цереброваскулярних уражень у хворих на СЧВ. За результатами дослідження найвища концентрація ендогліну характерна для пацієнтів із ураженням центральної нервової системи та антифосфоліпідним синдромом.

Уперше встановлено зниження показника мозкового нейротрофічного

фактора в сироватці крові хворих на СЧВ та визначено його асоціацію з окремими виявами психоневрологічних порушень. Уперше доведено прогнозне значення BDNF щодо депресивних виявів і зафіксовано його критичний показник ($<9,97$ нг/мл), який супроводжується більш ніж п'ятикратним зростанням ризику депресивних розладів.

Основні результати дослідження повністю відображено у 10 наукових публікаціях, які висвітлюють зміст роботи, засвідчують апробацію її результатів і відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії. Серед них — статті у фахових наукових виданнях України, в тому числі індексованих у наукометричних базах Scopus, а також публікації у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

4. Наукова обґрунтованість і відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні, дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. Для реалізації поставленої мети використано комплекс сучасних клінічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження відповідно до завдань дисертаційної роботи.

Результати отримані на якісно й кількісно репрезентативному матеріалі спостережень. Дисертантка ретельно відібрала обстежених пацієнтів для формування дослідних і контрольних груп. У роботі проаналізовано результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження 7 чоловіків і 89 жінок, хворих на СЧВ, а також використано показники 29 практично здорових людей контрольної групи, що забезпечує достатню інформативність і достовірність отриманих результатів.

Для їх статистичної обробки застосовано сучасні методи математичного аналізу, що уможливило визначити достовірні відмінності між досліджуваними групами.

Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації відповідають меті й завданням дослідження, ґрунтуються на отриманих результатах, є належно науково обґрунтованими, оприлюдненими в наукових публікаціях і апробованими на науково-практичних конференціях.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Аналіз дисертаційної роботи й наукових публікацій за її матеріалами свідчить, що поставлене наукове завдання дисертантка виконала повністю й на належному науково-методичному рівні.

Під час виконання дослідження здобувачка продемонструвала належне володіння методологією наукової діяльності. Вона провела інформаційно-аналітичний пошук наукових джерел, чітко сформулювала мету й завдання дослідження, обрала адекватні методи їхньої реалізації. Дисертантка виконала клінічні, лабораторні, інструментальні дослідження, здійснила статистичну обробку отриманих результатів із застосуванням сучасних методів математичного аналізу.

Авторка підготувала аналітичний огляд літератури, виклала результати власних досліджень, сформулювала висновки та практичні рекомендації, оформила додатки до дисертації. Аналіз і узагальнення отриманих результатів, а також формулювання висновків здійснено за участю наукового керівника.

Основні результати дослідження відображені в наукових публікаціях, виконаних у співавторстві з науковим керівником.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Отримані дисертанткою результати мають важливе теоретичне значення для клінічної ревматології, неврології і суміжних медико-біологічних дисциплін. У роботі наведено вдосконалену методологію ранньої діагностики, прогнозування та моніторингу психоневрологічних порушень у хворих на

СЧВ. Результати дослідження обґрунтовують доцільність включення до комплексного обстеження хворих на СЧВ, поряд із традиційними клінічно-лабораторними показниками, визначення показників ендогліну, мозкового нейротрофічного фактора та їхнього співвідношення, що уможливило підвищити ефективність раннього виявлення пацієнтів із ризиком психоневрологічних порушень.

Практичну цінність мають визначені прогностичні критерії погіршення ментального здоров'я у хворих на СЧВ. Показано, що показник вмісту BDNF у плазмі крові нижче 9,97 нг/мл і/або значення індексу «lg BDNF /ENG» менше 0,60 можуть бути використані як додаткові лабораторні предиктори тривожних і депресивних проявів, когнітивної дисфункції та інсомнії.

Результати дослідження можуть бути використані у практичній діяльності лікарів: ревматологів, терапевтів, неврологів і в навчальному процесі закладів вищої медичної освіти.

7. Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Представлена дисертаційна робота викладена державною мовою, має чітку логічну структуру, оформлена відповідно до чинних вимог. Дисертація викладена на 181 сторінці друкованого тексту. Структурно робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу й узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Основний текст дисертації викладено на 137 сторінках. Робота ілюстрована 13 рисунками та 36 таблицями. Список використаних джерел літератури включає 250 найменувань, із них 11 – кирилицею, 239 – латиницею.

В анотації українською та англійською мовами дисертантка надає основні відомості щодо об'єктів, методів дослідження і представляє основні результати, отримані вперше, вказує ключові слова та бібліографію своїх наукових праць за темою дисертаційної роботи.

У *Вступі*, на 8 сторінках обґрунтовано актуальність теми, зазначено зв'язок роботи з науковою тематикою, сформульовано мету й завдання дослідження, визначено об'єкт і предмет, наведено використані методи. Подано наукову новизну та практичне значення результатів, особистий внесок здобувачки, а також відомости про апробацію результатів і наукові публікації.

Перший розділ дисертації «Огляд літератури» має аналітичний характер і відображає сучасний стан досліджуваної проблеми. У трьох підрозділах дисертантка, із залученням значної кількості наукових джерел, висвітлює сучасні уявлення про етіологію, патогенез та клінічні особливості психоневрологічних виявів у хворих на СЧВ, а також аналізує дані літератури щодо зв'язку цих виявів із особливостями перебігу хвороби. Матеріали розділу викладено на 21 сторінці і відображені в науковій публікації у фаховому журналі України.

У розділі *«Матеріал і методи дослідження»*, що складається із двох підрозділів, дисертантка докладно описує загальну методикку дослідження і характеристику обстеженого контингенту, що забезпечує обґрунтованість формування груп дослідження та достатність вибірки для реалізації мети й завдань роботи. У дослідженні проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження 7 українських чоловіків і 89 жінок (19–55 років), хворих на СЧВ, а також 29 осіб аналогічного віку контрольної групи. Дисертантка наводить висновок комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова щодо відповідності проведених досліджень основним біоетичним нормам Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідним положенням ВООЗ та чинному законодавству України. Детально описані використані під час виконання дисертаційної роботи загальноклінічні методи дослідження, оцінка психоневрологічного статусу, імуноферментний аналіз, а також методи математичної статистики, застосовані для обробки отриманих результатів. Матеріали розділу викладено на 12 сторінках.

У *третьому розділі*, викладеному на 24 сторінках, представлено результати власних досліджень дисертантки щодо спектра й частоти психоневрологічних порушень у українських чоловіків і жінок, хворих на СЧВ. За результатами дослідження серед уражень ЦНС переважають когнітивна дисфункція, біль голови, тривожні та депресивні вияви, серед уражень периферійної нервової системи – полінейропатія. Зареєстровано статеві відмінності в частоті нейропсихічних порушень. У жінок частіше виявляли біль голови, когнітивну дисфункцію, тривожні розлади, у чоловіків – ішемічний інсульт, транзиторну ішемічну атаку, депресивні розлади, полінейропатію. Спектр неврологічних порушень не виявляв залежності від віку хворих, проте частота виявлення цефальгічного синдрому, тривожних розладів, когнітивної дисфункції, полінейропатії зростала пропорційно до збільшення тривалості хвороби. Нейропсихіатричні маніфестації (біль голови, когнітивна дисфункція, тривожні та депресивні розлади, полінейропатія) достовірно асоціюються з індексом ушкодження SLICC/DI й активністю хвороби за SLEDAI.

Розділ викладено логічно, містить достатню кількість таблиць, які відображають результати дослідження, та є підґрунтям для формулювання основних положень і висновків дисертації.

У *четвертому розділі* дисертації викладено результати проведеного лабораторного аналізу з визначенням показників ендогліну та мозкового нейротрофічного фактора у хворих на СЧВ та осіб контрольної групи. У розділі визначено клінічно-демографічні показники, показники активності захворювання, частоту коморбідних станів залежно від квартильного розподілу рівня ендогліну та BDNF у сироватці крові хворих на СЧВ, визначено коефіцієнти кореляції показників активності захворювання з сироватковим рівнем ендогліну та BDNF у хворих на СЧВ. Здійснено оцінку стану психічного здоров'я залежно від квартильного розподілу рівня ендогліну та BDNF. Проведено ROC-аналіз індексу «lg BDNF/ENG» як можливого предиктора ураження ЦНС у хворих на СЧВ.

Аналізуючи результати цього розділу, можна зробити висновок про існування доволі складного характеру зв'язків між показниками ендогліну та BDNF з особливостями перебігу захворювання і спектром психоневрологічних виявів. Зокрема, у хворих на СЧВ реєструється підвищення показника ендогліну і навпаки – зниження показника BDNF. Розділ містить 31 сторінку тексту та інформативні таблиці з кількісними показниками. За результатами, наведеними у цьому розділі, сформульовано відповідні положення та висновки дисертаційної роботи.

У п'ятому розділі дисертантка здійснює системний аналіз отриманих результатів, зіставляє їх із даними сучасної наукової літератури. Узагальнено відомості про значну поширеність уражень центральної та периферійної нервової системи у хворих на СЧВ. Доведено, що психоневрологічні порушення у хворих на СЧВ тісно асоціюються з індексом ушкодження SLICC/ACR DI та активністю хвороби за SLEDAI. Засвідчено, що у хворих на СЧВ реєструється підвищення (на 90,4 %, $p < 0,001$) показника ендогліну в сироватці крові порівняно з групою контролю. Цей показник демонструє високу діагностичну цінність як предиктор ураження нервової системи, цереброваскулярних хвороб у хворих на СЧВ. Зафіксовано, що у хворих на СЧВ відбувається зниження показника BDNF (на 44,7 %, $p < 0,001$) в сироватці крові порівняно з групою контролю. Серед психоневрологічних виявів лише маркери погіршення ментального здоров'я (розлади пам'яті, депресивні вияви) асоціювались зі зниженням показника BDNF в крові.

Розділ, викладений на 20 сторінках, демонструє здатність здобувачки до узагальнення і наукового осмислення отриманих результатів.

Узагальнювальний та п'ять окремих висновків дисертації сформульовані чітко, відповідно до отриманих результатів, ґрунтовні, відповідають поставленим завданням дослідження.

Вагомим позитивним здобутком дисертаційної роботи є наявність окремого підрозділу «Практичні рекомендації», що підкреслює її клінічну спрямованість. У ньому авторка описує доцільність використання

опитувальників для виявлення порушень ментального здоров'я у хворих на СЧВ, а з метою раннього виявлення хворих із психоневрологічними порушеннями до лабораторно-діагностичного комплексу обстеження рекомендує включити, поряд із дослідженням традиційних чинників ризику, визначення показників ендогліну, BDNF та їхнього співвідношення. Запропонований алгоритм може бути використаний у практичній діяльності лікарів – ревматологів, терапевтів, неврологів.

Список використаних джерел містить 250 публікацій, із яких 11 викладені кирилицею, а 239 – латиницею.

У додатках наведено наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертаційного дослідження; наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації, а також публікації, які додатково відображають її наукові результати й наукові форуми, на яких були представлені результати дослідження (Додаток А), акти впровадження (Додаток В).

Дисертаційну роботу в цілому слід вважати завершеною самостійною науковою працею.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження рекомендуються для використання у навчальному та науковому процесах кафедр закладів вищої медичної освіти України, насамперед внутрішньої медицини, неврології, а також у практичній діяльності лікарів – терапевтів, ревматологів, неврологів під час оцінювання особливостей і клінічних виявів СЧВ та прогнозування перебігу хвороби.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Під час розгляду дисертації виникло декілька зауважень, які не є

принциповими й не знижують загальної високої оцінки роботи, зокрема: у тексті дисертації зрідка трапляються орфографічні та друкарські помилки.

Крім цього, хотілося б почути відповідь дисертантки на такі запитання:

1. Згідно з результатами Вашого дослідження у понад 40,0 % хворих на СЧВ реєстрували тривожні розлади, а вияви депресії у понад 32,3 %. Чи отримували лікування такі пацієнти? Якщо так, то що саме і чи відрізнявся показник BDNF і «lg BDNF/ENG» залежно від лікування?
2. Чи доступне сьогодні визначення показників ендогліну (ENG) та мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) в акредитованих в Україні лабораторіях? Якщо так, чи відомо Вам у яких і яка орієнтовна вартість?
3. Чи співставні результати Вашого дослідження з результатами інших дослідників щодо спектру й частоти найбільш виражених психоневрологічних порушень?
4. Поряд зі звичайними статистичними методами, Ви використовували ROC-аналіз? Яка причина? Чи є якісь переваги?
5. Чому для дослідження обрали саме ці біомаркери?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесности

Під час аналізу представлених матеріалів дисертації і наукових публікацій дисертантки не виявлено ознак порушення принципів академічної доброчесности. Перевірка тексту дисертації на плагіят із використанням програмного засобу «StrikePlagiarism.com» показала оригінальність рукопису на 91,43 %. Наявні збіги в тексті дисертації стосувалися лише фраз власних публікацій здобувачки, термінології та загальноновживаних фраз.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Степанюк Тетяни Володимирівни на тему: «Психоневрологічні порушення у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з рівнями мозкового нейротрофічного фактора, ендогліну та перебігом

захворювання», подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в якій наведено нові науково обґрунтовані результати досліджень, спрямовані на поліпшення діагностики психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ. У роботі визначено частоту і спектр психоневрологічних порушень у хворих на СЧВ, зв'язок із віком, статтю, тривалістю, активністю хвороби. Визначено показники ендогліну та мозкового нейротрофічного фактора, їхній зв'язок із особливостями перебігу хвороби та асоціативні зв'язки з окремими психоневрологічними порушеннями.

Вважаю, що за актуальністю, науковою новизною, науково-методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів для медицини, вагомістю опублікованих за матеріалами дисертації наукових праць та оформленням дисертація відповідає усім вимогам відповідно до Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та «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 січня 2022 року № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 341 від 21 березня 2022 року, № 502 від 19 травня 2023 року та № 507 від 3 травня 2024 року, а її авторка Степанюк Тетяна Володимирівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційна опонентка:

докторка медичних наук, професорка ЗВО

кафедри сімейної медицини

ДНТ «Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького»

Уляна АБРАГАМОВИЧ