

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувачки кафедри морфології, клінічної патологічної та судової медицини
Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
доктора медичних наук, професора **Дядик Олени Олександрівни** на
дисертаційну роботу **Семко Марти Ростиславівни**
«Патоморфологічні зміни легень при коронавірусній хворобі»,
представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду PhD 143, що
створена відповідно до рішення Вченої ради від 17 грудня 2025 року та наказу
ректора ДНП «Львівський національний університет імені Данила
Галицького» від 18 грудня 2026 року № 3883 - з правом прийняття до розгляду
та проведення разового захисту дисертації в галузі знань
22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації

Коронавірусна хвороба COVID-19, незважаючи на значний обсяг накопичених клінічних, морфологічних та експериментальних досліджень, і дотепер залишається однією з найскладніших і недостатньо з'ясованих проблем сучасної медицини, зокрема в галузі патологічної анатомії. Провідне місце серед органних уражень при цій патології належить легеням, зміни в яких становлять основний патоморфологічний субстрат тяжкого перебігу захворювання та розвитку летальних наслідків.

Актуальність обраної теми обумовлена високими показниками смертності при тяжких формах COVID-19, що перебігають із розвитком дифузного альвеолярного пошкодження, гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності. Саме патоморфологічне дослідження легеневої тканини створює передумови для поглибленого розуміння патогенетичних механізмів виникнення ускладнень, визначення стадійності ушкоджень і виявлення морфологічних маркерів несприятливого перебігу хвороби

Відповідно до останніх даних вітчизняних і зарубіжних наукових досліджень, ураження легень при COVID-19 характеризується чітко вираженою стадійністю та охоплює ексудативну, проліферативну й організаційну фази. Разом із тим низка аспектів, зокрема імуногістохімічні та ультраструктурні зміни легеневої тканини, досі залишаються недостатньо

вивченими. Показано, що домінування макрофагальної запальної відповіді у поєднанні з низькою проліферативною активністю альвеолоцитів II типу призводить до обмеження репаративного потенціалу легень, сприяє хронізації патологічного процесу та формуванню постковідного інтерстиціального фіброзу.

Особливий науковий інтерес становить дослідження ролі нейтрофільних позаклітинних пасток у розвитку синдрому активації коагуляції, ендотеліальної дисфункції та мікротромбозів, які розглядаються як ключові патоморфологічні механізми тяжкого перебігу COVID-19. Зазначені патогенетичні процеси не лише поглиблюють ушкодження легеневої тканини, але й формують підґрунтя для пошуку нових, патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів.

Актуальність дослідження додатково підсилюється зростанням кількості пацієнтів із постковідним синдромом (long-ковід), у структурі якого провідне місце займає інтерстиціальний фіброз легень, що зумовлює тривалу дихальну недостатність, зниження якості життя та обмеження соціальної адаптації хворих. У цьому контексті комплексне вивчення патоморфологічних, гістохімічних, імуногістохімічних та ультраструктурних змін легеневої тканини є необхідним для розуміння механізмів формування віддалених наслідків коронавірусної інфекції.

З огляду на викладене, дисертаційна робота, присвячена комплексному дослідженню патоморфологічних та імуногістохімічних особливостей ураження легень при коронавірусній хворобі COVID-19, є своєчасною та безперечно актуальною. Отримані результати мають вагоме теоретичне значення для поглиблення уявлень про патогенез захворювання, а також практичну цінність для удосконалення діагностики, прогнозування перебігу та оптимізації ведення пацієнтів із тяжкими формами COVID-19.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота Семко Марти Ростиславівни, є фрагментом науково–дослідних робіт кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0118U000100) «Вивчення патогенетичних механізмів та патоморфологічних особливостей захворювань ендокринної, серцево–судинної, дихальної, нервової, травної, сечовидільної та репродуктивної систем з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0123U201668). Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої Ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №2 від 25 жовтня 2022 року).

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

В дисертаційній роботі досліджено адекватну кількість матеріалу: 250 парафінових блоків зі зразками легеневої тканини, з них аутопсійних випадків з коронавірусною хворобою – 30, посмертних експрес-некропсій – 10 випадків.

На матеріалі аутопсійних випадків та контрольної групи (n = 40) було виконано комплексне патоморфологічне дослідження. Зразки тканин, отримані під час посмертних експрес-некропсій, піддавали ультрамікроскопічному дослідженню.

Для патогістологічного дослідження використано забарвлення гематоксилін-еозин (на 250 парафінових блоках), гістохімічне дослідження: трихром Массон та метод Зербіно-Лукаевич (на 30 парафінових блоках),

імуногістохімічну панель (ІГХД) з 12 антитіл на 10 випадках, з оцінкою експресії маркерів запалення, проліферації та судинних маркерів.

Морфологічні дослідження проаналізовані з використанням відповідних статистичних методів, які використовуються в медицині - програми R Commander (version 2.7-2, GNU General Public License) на базі операційної системи Windows та MICROSOFT Exel 2000, де було застосовано як параметричні, так і непараметричні методи аналізу результатів.

Результати роботи ілюстровані таблицями та рисунками. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації аргументовано впливають із отриманих результатів дослідження, є достатньо обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дослідження. Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю української мови.

Робота узгоджена з комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», виконана на метрологічно повіреному обладнанні.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

В Україні вперше виконано масштабний ретроспективний аналіз летальних наслідків COVID-19 у великій популяційній когорті, що включала 3744 померлих. Було встановлено фазоспецифічні фактори ризику та оцінено їхню роль у патогенезі захворювання. Встановлено статистично достовірні взаємозв'язки між віком, статтю, наявністю супутньої патології та ризиком ранньої або пізньої смерті. Продемонстровано роль «ПЛР-позитивності» як маркера тривалої вірусної реплікації, що виступає предиктором розвитку респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності. Визначено провідні причини летальності: респіраторний дистрес-синдром ($93,70 \pm 0,40\%$), некроз епітелію ниркових каналців ($82,96 \pm 0,61\%$), поліорганна недостатність

(66,96±0,77%), а також генералізовані порушення мікроциркуляції з формуванням синдрому активації коагуляції та ДВЗ-синдрому (64,50±0,78%).

Виявлено фазоспецифічні особливості перебігу захворювання: при ранній смерті достовірно частіше відзначався некроз епітелію канальців нирок (83,96±0,70%), тоді як у випадках пізньої смерті його частота була нижчою (77,97±2,04%; $p=0,002$). Альтеративні зміни внутрішніх органів та генералізовані мікроциркуляторні розлади найбільш часто спостерігалися у пацієнтів із середньою тривалістю госпіталізації 15–21 день.

Уперше встановлено фактори ризику летального перебігу COVID-19 в українській популяції: імовірність ранньої смерті достовірно зростала у осіб похилого віку ($RR=1,20$; $p=0,002$) та у чоловіків ($RR=1,11$; $p=0,047$). Найвищий ризик асоціювався з наявністю гіпоксичної енцефалопатії, набряку легень, стеатозу печінки з масивними некрозами гепатоцитів, некрозу епітелію канальців нирок, ожиріння III–IV ступеня та ішемічного інсульту. Вперше доведено фазоспецифічний зв'язок між «ПЛР-позитивністю» та летальністю: у середню фазу (15–21 доба) вона супроводжувалася зростанням ризику смерті на 10,29% ($RR=1,10$; $p=0,001$), тоді як у пізню фазу (>22 доби) асоціювалася з підвищеною частотою розвитку респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності, що підтверджує патогенетичну роль тривалої вірусної реплікації.

Систематизовано та доповнено уявлення про фазоспецифічні морфологічні та імуногістохімічні характеристики дифузного альвеолярного пошкодження в ексудативну, проліферативну та організаційну стадії, що дало змогу виокремити прогностично значущі патоморфологічні маркери тяжкого перебігу COVID-19. Встановлено специфічне поєднання масивної макрофагальної інфільтрації з низькою проліферативною активністю альвеолоцитів II типу та обмеженими процесами епітеліальної регенерації, що пояснює морфологічний субстрат COVID-19-асоційованої коагулопатії та формування постковідного пневмофіброзу.

Виявлено гіперекспресію α -SMA у гладком'язових клітинах судин легень, що відображає їх контрактильний фенотип та свідчить про розвиток мезенхімально-мезенхімальної трансформації. Отримані результати підтверджують активне ремоделювання судинної стінки та розкривають патогенетичні механізми формування постковідної легеневої гіпертензії й інтерстиціального фіброзу.

Комплексне електронно-мікроскопічне дослідження дозволило встановити тотальний некроз альвеолоцитів II типу у ранні терміни захворювання, появу синцитіальних структур і гігантських клітин у проліферативну фазу, а також незворотні перебудови альвеолярної архітектоніки у пізню фазу. Виявлені судинні зміни — стаз, мікротромбози, ендотеліїт, тромбоваскуліт - у поєднанні з персистуючою імунною активацією формують патоморфологічну основу розвитку респіраторного дистрес-синдрому, синдрому активації коагуляції та прогресуючого інтерстиціального фіброзу.

Визначено критичний часовий інтервал 15–21 доба, протягом якого поєднання альтеративних змін у мікросудинах і легеневій паренхімі формує «порочне коло» прогресування патологічного процесу. Запропоновано концепцію ультраструктурного субстрату нейтрофільних позаклітинних пасток як патоморфологічної основи синдрому активації коагуляції, що поєднує активацію нейтрофілів, тромбоцитів і фібрину. Доведено прямий цитопатичний вплив SARS-CoV-2 на альвеолоцити II типу та ендотеліоцити, підтверджений наявністю віріоноподібних структур у цитоплазмі клітин.

Сформовано нову концептуальну модель COVID-19-асоційованої пневмонії, яка інтегрує результати світлооптичних, імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних досліджень і пояснює багаторівневий патогенез захворювання - від тканинних імунних реакцій до внутрішньоклітинних ушкоджень.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані результати мають вагомим практичним значенням для удосконалення патологоанатомічної діагностики та прогнозування перебігу COVID-19-асоційованої пневмонії. Встановлені фазоспецифічні патоморфологічні та імуногістохімічні особливості дифузного альвеолярного пошкодження можуть слугувати додатковими діагностичними критеріями та уточнювати стадійність патологічного процесу.

Виявлені ультраструктурні зміни альвеолоцитів, ендотеліоцитів і формених елементів крові, а також запропонована концепція нейтрофільних позаклітинних пасток як морфологічної основи синдрому активації коагуляції відкривають можливості для впровадження патогенетично обґрунтованих терапевтичних стратегій, спрямованих на корекцію ендотеліальної дисфункції, модуляцію імунної відповіді та профілактику тромботичних ускладнень.

Ідентифікація факторів ризику летального перебігу, зокрема віку, статі та супутніх захворювань, дозволяє стратифікувати пацієнтів за прогнозом, оптимізувати тактику інтенсивної терапії та своєчасно впроваджувати профілактичні заходи у групах високого ризику.

Результати дослідження можуть бути використані у практичній діяльності лікарів-патологоанатомів, пульмонологів та інфекціоністів, інтегровані в освітній процес медичних закладів вищої освіти та створюють наукове підґрунтя для вдосконалення клінічних протоколів ведення пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Повнота викладення матеріалу дисертаційної роботи в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: 4 статті у журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus та Web of Science, 2 статті – у фахових наукових виданнях рекомендованих МОН України, 1 стаття – в інших виданнях, а також 8 тез у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій України та

закордону. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертаційного дослідження у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулювання мети, завдань, методології досліджень, статистичній обробці та аналізі результатів.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Під час рецензування дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

Структура та зміст дисертації

Дисертація Семко Марти Ростиславівни викладена державною мовою на 266 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналізу та обговоренню отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 76 рисунками та 8 таблицями. Список літератури містить 278 джерел (з яких 6 - кирилицею, 272 – латиницею).

Анотація написана українською та англійською мовами, оформлена згідно з вимогами та містить інформацію про основні результати дисертаційного дослідження.

У **вступі** дисертанткою обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та завдання, визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено використані методи, висвітлено наукову новизну, практичне значення, впровадження результатів, власний внесок здобувача та апробацію роботи.

У **першому розділі**, присвяченому огляду літератури, систематизовано та критично проаналізовано сучасні наукові дані щодо епідеміології, класифікацій, механізмів розвитку, гістологічних і імуноморфологічних характеристик коронавірусної хвороби. Особливу увагу приділено фазоспецифічним проявам ураження легень, ендотелію та мікроциркуляторного русла, а також складності інтерпретації електронно-

мікроскопічних даних та необхідності комплексного підходу до вивчення патогенезу COVID-19.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» детально представлено дизайн і методологію роботи, принципи формування дослідних груп, охарактеризовано застосовані гістологічні, імуногістохімічні та статистичні методи, а також наведено використане обладнання, реактиви й алгоритм морфологічної діагностики.

Третій розділ дисертаційного дослідження присвячено ретроспективному аналізу клініко-патологоанатомічних особливостей летальних випадків коронавірусної інфекції у Львівській області у 2020–2021 роках, з оцінкою летальності залежно від віку, статі, тривалості захворювання та наявності супутньої патології.

У четвертому розділі висвітлено патогістологічні особливості легеневої тканини при COVID-19-пневмонії з визначенням фазоспецифічних змін у різні періоди перебігу захворювання та аналізом імуногістохімічного профілю клітинних популяцій.

П'ятий розділ дисертаційного дослідження присвячений вивченню ультраструктурних змін легень при коронавірусній хворобі. Виявлено, що у ранню фазу COVID-19-пневмонії розпочинається деструкція альвеолоцитів II типу та ендотелію, порушення ламелярних тілець, мітохондрій, цитоскелету та ядерної структури, формування гіалінових мембран. У проліферативну фазу відзначалася реактивна гіперплазія альвеолоцитів, синцитіальні та багатоядерні клітини, дезорганізація ендоплазматичного ретикулуму та формування фіброзних структур. У фазу організації домінували плоскоклітинна метаплазія, цитомегалія, порушення органел і бар'єрної функції, активна фібробластна проліферація, щільні колагенові пучки, судинний ендотеліт і мікротромбози, що свідчить про прогресуючий інтерстиціальний фіброз і хронічне запалення.

У шостому розділі, який було присвячено аналізу та узагальненню результатів дослідження, представлено аналіз отриманих дисертанткою результатів. Проведений підсумок основних результатів власного дослідження та аналіз їх у порівнянні з даними літератури.

Розділи написано науковою українською мовою, спираючись на результати сучасних наукових досліджень.

Роботу завершують **сім висновків**, які повністю відповідають меті та поставленим задачам, вони обґрунтовані та логічно впливають із отриманих результатів дисертаційного дослідження.

Перелік використаних джерел складено згідно з наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року, їх загальна кількість є цілком достатньою.

У додатках містяться копії актів впровадження здобутих результатів, список публікацій, підготовлених за темою дисертації, а також дані про апробацію виконаного дослідження.

Усе вищенаведене дає можливість вважати дисертаційне дослідження Семко Марти Ростиславівни завершеною науковою роботою, виконаною особисто дисертанткою на достатньому методичному рівні і оформлену відповідно сучасних вимог.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота Семко Марти Ростиславівни є завершеною науковою роботою та заслуговує позитивної оцінки.

При розгляді тексту дисертаційної роботи принципів зауважень до її змісту та оформлення не виникло. До несуттєвих зауважень можна віднести окремі граматичні, орфографічні та стилістичні помилки.

Зазначені зауваження не є принциповими та не впливають на загальну високу позитивну оцінку роботи. Разом з тим, в процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли декілька запитань:

У порядку наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. У імуногістохімічному дослідженні ви обрали маркер маркери Т-супресорів CD8⁺, але не використовували маркер Т-хелперів CD4⁺. Як ви можете пояснити цей підхід?

2. Відомо, що маркер ACE2 відіграє важливу роль у розвитку коронавірусної інфекції. Яка, на вашу думку, роль ACE2 у розвитку ураження легень та тяжкого перебігу коронавірусної інфекції?

3. У всіх трьох фазах дифузного альвеолярного пошкодження при коронавірусній інфекції ви описуєте експресію α -SMA у гладком'язових клітинах судин. Водночас відомо, що це маркер для ідентифікації міофібробластів, що має вирішальне значення для діагностики міофібробластичної проліферації та розуміння фіброзних процесів, при яких активовані міофібробласти призводять до фіброзу. Як ви можете пояснити експресію α -SMA у гладком'язових клітинах судин?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Семко Марти Ростиславівни на тему «Патоморфологічні зміни легень при коронавірусній хворобі», написана під керівництвом доктора медичних наук, професора Кузик Юлії Іванівни в ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», є завершеним науковим дослідженням, що має наукову новизну та практичну значимість, в якому отримано нові науково обґрунтовані результати. Отримані результати сприяють розв'язанню актуальної проблеми патологічної анатомії - встановленню морфологічних критеріїв тяжкості та прогнозу COVID-19-пневмонії шляхом аналізу гістологічних і ультраструктурних змін альвеолоцитів, ендотелію, міжальвеолярних перетинок і мікроциркуляторного русла легень. Актуальність теми, обсяг

дослідження, наукова новизна, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, їх впровадження в практичну діяльність дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Семко Марти Ростиславівни «Патоморфологічні зміни легень при коронавірусній хворобі» повністю відповідає вимогам, передбаченим «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), та вимогам щодо оформлення дисертацій, визначеними наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри
клінічної патологічної та судової медицини
Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Д. Шупика
доктор медичних наук, професор



E. Dydik

Олена ДЯДИК

S. Semko

[Handwritten signature]