

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, завідувача кафедри фізіології  
ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету**

**МОЗ України ТКАЧУК Світлани Сергіївни**

**на дисертаційну роботу Горечої Марти Юріївни «Імунні предиктори  
діабетичної ретинопатії на тлі метаболічного синдрому», подану в разову  
спеціалізовану вчену раду ДФ35.600.071 при Львівському національному  
медичному університеті імені Данила Галицького, створену на здобуття  
ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за  
спеціальністю 222 Медицина  
(наказ № 2998-з від 28.09.2023 року)**

### **1. Ступінь актуальності обраної теми.**

На цукровий діабет на теперішній час у світі страждають 463 мільйони людей. За прогнозами фахівців до 2040 року їх кількість зросте до 642 мільйонів. За даними Міжнародної діабетичної федерації кількість людей з діабетом (20-79 років) в Україні складає 2 млн 325 тис. Діабет є основною причиною серцево-судинних захворювань, ретинопатії, ниркової недостатності та ампутації нижніх кінцівок. Враховуючи надзвичайно швидкі темпи поширення цукрового діабету в усьому світі, можна прогнозувати і суттєве зростання кількості ускладнень діабету, зокрема, ретинопатії.

Протягом останніх десятиліть спостерігається висока поширеність тригерів захворювань на цукровий діабет, у тому числі – серед осіб працездатного віку. До них належать ожиріння та інсулінорезистентність, причинами яких є відсутність фізичної активності та неправильне харчування. Зокрема, за останні 40 років захворюваність на ожиріння зросла майже втричі: з 3,2 % до 10,8 % у чоловіків і з 6,4 % до 14,9 % – у жінок. Метаболічний синдром вважають одним із предикторів виникнення цукрового діабету та суттєвим коморбідним чинником, який істотно збільшує кількість ускладнень діабету та смертність від них. Тому вивчення

патогенезу ускладнень цукрового діабету на тлі метаболічного синдрому є важливою проблемою, вирішення якої дасть змогу покращити ранню діагностику цих ускладнень, розробити напрямки їх профілактики та підвищити ефективність методів лікування, що підтверджує актуальність дисертаційного дослідження Горечої Марти Юріївни «Імунні предиктори діабетичної ретинопатії на тлі метаболічного синдрому».

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертаційна робота виконана в межах планової науково-дослідної теми кафедри офтальмології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення нових біохімічних, молекулярно-генетичних, біофізичних та клінічних механізмів захворювань ока і розробка нових методів профілактики, лікування і прогнозування очних хворіб» 2018р.-2022р. (державний реєстраційний номер 0118U000103), співвиконавцем якої є дисертантка.

Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Використані автором методи дослідження сучасні, дозволяють вирішити поставлені завдання, а статистичний аналіз забезпечив достовірність отриманих результатів. Усі наукові положення роботи, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані та відповідають меті й завданням дослідження.

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць: 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 статті у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus та 3 публікації у матеріалах наукових конференцій.

У працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок.

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

Авторкою уперше продемонстровано, що зміни імунного статусу при діабетичній ретинопатії у хворих із коморбідним перебігом цукрового діабету та

метаболічного синдрому відрізняються у групах інсулінозалежних та інсулінонезалежних хворих, а також пов'язані з компенсацією цукрового діабету, про що свідчать зміни показників як клітинного, так і гуморального імунітету. Показано, що імунна дизрегуляція у хворих із діабетичною ретинопатією за умов поєднання цукрового діабету та метаболічного синдрому більш виражена в групі інсулінозалежних пацієнтів. Хворим цієї групи притаманні також переважання змін Т-ланки імунітету, а саме – Т-клітинний імунодефіцит на тлі активації кілерної та В-ланки імунітету.

Комплексне дослідження показників вираженості запальної реакції у пацієнтів досліджуваних груп дозволило встановити, що вміст прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  вищий у сироватці крові інсулінонезалежних хворих, натомість вміст IL-8 переважає у крові інсулінозалежних осіб, незважаючи на те, що у пацієнтів обох груп ці цитокіни перевищують показники контрольної групи, як і вміст TNF- $\alpha$ . Водночас, С-реактивний протеїн підвищений лише у хворих на діабетичну ретинопатію з декомпенсованим цукровим діабетом, що характеризує різний ступінь запальних процесів у хворих груп спостереження.

Уперше оцінка коефіцієнту CRP/IL-1 $\beta$  у хворих різних груп показала переважання гострого запального процесу у групі інсулінозалежних хворих, водночас у інсулінонезалежних хворих виявлено ознаки переважання хронічного запального процесу.

В опублікованих працях належним чином і в повному обсязі представлені дані біохімічних, імуноферментних, імунологічних досліджень, що завершуються закономірними науковими висновками, аргументованими узагальненнями.

#### **4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Сформульовані здобувачем наукові положення роботи базуються на достатньому фактичному матеріалі (130 пацієнтів). У 70 пацієнтів верифіковано декомпенсований діабет II типу, діабетичну ретинопатію, метаболічний синдром, у 60 пацієнтів верифіковано компенсований діабет II типу, діабетичну ретинопатію,

метаболічний синдром. До контрольної групи ввійшли 40 практично здорових осіб чоловічої та жіночої статі без супутньої патології. Для обстеження використані сучасні інформативні біохімічні, імуноферментні, імунологічні методи дослідження; отримані цифрові дані детально опрацьовані статистично, що дозволило обґрунтувати ряд тверджень, які мають важливе практичне і теоретичне значення.

Робота виконана із застосуванням принципів доказової медицини. Достатня для статистичної обробки кількість спостережень дозволяє вважати отримані результати достовірними. Виявлені імунологічні та метаболічні порушення у пацієнтів груп дослідження базуються на вивченні показників клітинного та гуморального імунітету, цитокинового профілю, маркерів вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові.

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

Автор демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, уміння конкретизувати, планувати та вирішувати наукові завдання. Здобувач якісно володіє методикою обстеження, алгоритмами класичних та сучасних методів дослідження (біохімічних, імуноферментних, імунологічних, статистичних).

Тому вважаю, що поставлені наукові завдання автором виконані на високому методологічному рівні, а Гореча Марта є зрілим науковцем, що оволоділа необхідними компетентностями рівня доктора філософії.

#### **6. Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.**

Отримані автором на підставі виконаних досліджень результати дозволяють розширити та поглибити сучасні уявлення про обтяжуючу роль метаболічного синдрому у розвитку діабетичної ретинопатії. Виявлені особливості імунологічних та метаболічних еквівалентів перебігу діабетичної ретинопатії за умов метаболічного синдрому можуть бути використані для розробки заходів із запобігання чи сповільнення прогресування цього ускладнення цукрового діабету,

позаяк окреслюють ланки патогенезу, які можуть стати мішенями терапевтичного впливу з метою корекції встановлених порушень. Продемонстрована залежність ступеня імунної дисфункції від компенсації цукрового діабету підтверджує важливість корекції порушень вуглеводного обміну для запобігання та терапії ускладнень діабету, особливо при його коморбідності з метаболічним синдромом.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології, кафедрі клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, кафедрі функціональної та лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Відповідні акти впровадження представлені у додатку.

#### **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертаційна робота Горечої Марти побудована та оформлена згідно з чинними рекомендаціями наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 110 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел (всього 267 бібліографічних описів), додатків.

Робота містить анотації українською та англійською мовами, список друкованих праць із зазначенням особистої участі здобувача, перелік умовних позначень.

У *вступі* автором викладена актуальність роботи, чітко сформульована мета дослідження, яка полягала у вивченні особливостей імунної дисфункції, активності маркерів запалення та цитокінового статусу, обміну ліпідів, вуглеводів у хворих із цукровим діабетом, ускладненим діабетичною ретинопатією та метаболічним синдромом.

Сформульовані здобувачем завдання дослідження виконані повністю, що дозволило досягти мети. Автором визначена наукова новизна і практичне значення



отриманих результатів, наведені дані щодо особистого внеску у виконання наукового дослідження, апробації отриманих результатів та публікацій за темою дослідження.

Перший розділ *«Прогностичне значення імунних предикторів діабетичної ретинопатії на тлі метаболічного синдрому»* (огляд літератури) складається з трьох підрозділів, викладений на 21 сторінці. У цьому розділі здобувач здійснює аналіз літературних даних, які висвітлюють основні напрямки досліджень із проблеми, що вивчається. Матеріали розділу викладені в доступній формі. Дисертант використала сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела, аналіз яких доводить актуальність обраної теми дослідження.

Другий розділ *«Матеріали та методи дослідження»* складається з трьох підрозділів, викладений на 14 сторінках. У ньому представлено дизайн дослідження, описані принципи формування груп спостереження, методика. Автор наводить характеристику, обґрунтування обраних методик, опис етапів їх виконання. Обрані методи дослідження (біохімічні, імуноферментні, імунологічні) адекватні меті і завданням дослідження, а застосовані методи статистичного аналізу цифрових даних не викликають сумніву у достовірності висновків роботи.

Третій розділ *«Показники гомеостазу інсулінозалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому»* складається з чотирьох підрозділів, викладений на 20 сторінках, ілюстрований 11 таблицями, 7 рисунками. У ньому представлено фактичний матеріал із вивчення показників клітинного та гуморального імунітету, маркерів запалення, показників вуглеводного та ліпідного обміну в інсулінозалежних хворих на цукровий діабет, ускладнений діабетичною ретинопатією на тлі метаболічного синдрому.

Четвертий розділ *«Показники гомеостазу інсулінонезалежних хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому»* також включає чотири підрозділи, висвітлений на 26 сторінках, ілюстрований 11 таблицями та 4 рисунками. Він містить результати вивчення показників клітинного та гуморального імунітету, маркерів запалення, показників вуглеводного та ліпідного

обміну в інсулінонезалежних хворих на цукровий діабет, ускладнений діабетичною ретинопатією на тлі метаболічного синдрому.

П'ятий розділ «*Аналіз та обговорення результатів дослідження*» викладений на 21 сторінці та є традиційним логічним завершенням дисертаційної роботи. У даному розділі дисертант підводить підсумок наведених у роботі результатів дослідження, детально, доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, співставляє їх із відомими даними вітчизняної та іноземної літератури, доводить актуальність наукової роботи та показує важливість проведених наукових досліджень, подальшу їх перспективу.

**Висновки** відповідають завданням дослідження, обгрунтовані, конкретні, містять кількісні показники та загалом є квінтесенцією виконаного дослідження.

**Список використаних джерел** літератури налічує 274 праці (26 – кирилицею, 248 – латиницею), абсолютна більшість яких опублікована впродовж останніх п'яти років.

Робота містить додатки, в яких представлені опубліковані наукові праці за темою роботи, відомості про апробацію результатів дослідження та акти впровадження результатів дослідження у навчальний процес.

## **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дослідження.**

Дисертаційна робота Горечої Марти Юріївни «Імунні предиктори діабетичної ретинопатії на тлі метаболічного синдрому» має вагоме практичне значення. Встановлені авторкою патогенетичні аспекти імунологічної дизрегуляції, особливості проявів запального процесу, метаболічної дисфункції у хворих на цукровий діабет, поєднаний із метаболічним синдромом та ускладнений діабетичною ретинопатією з урахуванням наявності чи відсутності інсулінозалежності заслуговують на увагу клініцистів у контексті оптимізації терапії метаболічних та імунологічних порушень при зазначеній патології. Такий диференційований, патогенетично обгрунтований підхід до корекції різних форм цукрового діабету (інсулінозалежного та інсулінонезалежного), поєднаного з

метаболічним синдромом, дозволить скоротити тривалість лікування та сповільнити прогресування ускладнень, зокрема, діабетичної ретинопатії.

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

За змістом і оформленням дисертація Горечої Марти відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Принципових зауважень при рецензуванні роботи не виникло, є побажання, які не принципові щодо суті роботи та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому, а також дискусійні запитання.

1. На наш погляд, не зовсім коректним є вираз «...хворі на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому», яке доволі часто зустрічається у тексті дисертації, оскільки мова йде про ускладнення цукрового діабету, мабуть доречнішим було б наступне формулювання: «хворі на цукровий діабет, ускладнений ретинопатією на тлі метаболічного синдрому».

2. Не зовсім вдалим є заголовки розділів 3 та 4 «Показники гомеостазу інсулінонезалежних (інсулінозалежних) хворих на діабетичну ретинопатію на тлі метаболічного синдрому», вони потребували б уточнення, оскільки показників гомеостазу є безліч, а дисертантка досліджувала окремі імунологічні та метаболічні параметри.

3. У дисертаційній роботі наявні орфографічні та стилістичні погрішності.

4. Чи можете Ви на підставі отриманих результатів виділити імунологічні маркери, специфічні для діабетичної ретинопатії за умови метаболічного синдрому?

5. Які зі встановлених Вами кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками Ви вважаєте найважливішими?

**10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

На основі експертного висновку про перевірку на наявність академічного плагіату, унікальність дисертаційної роботи станом на 11.09.2023 року становить 93 % і відповідно до п. 2.3. «Положення про первинну експертизу наукових праць



на наявність академічного плагіату у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького» робота допускається до захисту.

### **11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Горечої Марти Юріївни «Імунні предиктори діабетичної ретинопатії на тлі метаболічного синдрому» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій отримані науково обгрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову задачу зі встановлення особливостей патогенезу імунної дисфункції у хворих на цукровий діабет, ускладнений ретинопатією, на тлі метаболічного синдрому.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, рівнем проведених досліджень, обгрунтованістю наукових положень і обсягом роботи дисертація повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №40, а її автор заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент:  
завідувачка кафедри фізіології  
ім. Я.Д. Кіршенבלата  
Буковинського державного медичного  
університету МОЗ України  
докторка медичних наук, професорка



Світлана ТКАЧУК

Підпис професорки Світлани ТКАЧУК засвідчую  
Вчений секретар



Мирослава ПОВАР

