

## РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента Гоцко Марти Євстахіївни  
на дисертаційну роботу Кудриля Івана Володимировича

«Патогенетична, діагностична та прогностична роль факторів росту в розвитку та прогресуванні проліферативної діабетичної ретинопатії», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ35.600.142 ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», утворену за наказом ректора ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» №3883-з від 18.12.2025 року і затверджену на засіданні Вченої ради № 11-ВР від 17.12.2025 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

**Наукові керівники:** доктор медичних наук, професор Гудзь Андрій Степанович, завідувач кафедри офтальмології ФПДО ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; доктор медичних наук, професор Сергієнко Вікторія Олександрівна, проректор з науково-педагогічної та наукової роботи ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

Цукровий діабет (ЦД) став справжньою хворобою цивілізації, яка вражає мільйони людей у всьому світі. Згідно з останніми даними, зібраними в рамках Collaborative Study of Risk Factors for Non-Infectious Diseases, кількість пацієнтів із цією хворобою досягла 828 мільйонів, причому понад 95% із них мають діабет 2 типу (ЦД2). Прогнози тривожні: очікується, що до 2050 року поширеність захворювання зросте до 10,8%, хоча фактичні цифри можуть бути вищими, враховуючи розрізненість даних про поточний рівень захворюваності. ЦД2 є складним і багатогранним метаболічним розладом, основною ознакою якого є підвищений рівень глюкози в крові. Цей стан часто виникає внаслідок прогресуючої недостатності секреції інсуліну або резистентності клітин до цього гормону. Крім того, це захворювання демонструє широку варіабельність ступеня дисфункції бета-клітин і рівня резистентності до інсуліну, що робить його не тільки поширеним, але й гетерогенним серед пацієнтів.

Одним з важких специфічних уражень органа зору при цукровому діабеті є діабетична ретинопатія (ДР). В даний час патогенез діабетичної ретинопатії розглядається як багатфакторний процес, а його патогенетичну основу становлять системні та локальні судинні, а також метаболічні

порушення, що призводять до виникнення ураження органа зору. Прийнята за робочу схему теорія виникнення та розвитку діабетичної ретинопатії, ключовими етапами якої є розвиток дифузної гіпоксії сітківки, посилення анаеробного метаболізму сітківки з виникненням локального ацидозу, мікроангіопатій, венозного застою з елементами глибокої гіпоксії, що призводить до формування проліферативних процесів на фоні активації запальних процесів і аутоімунних реакцій, які замикають порочне коло розвитку патологічного процесу, видається логічною і виправданою.

Сучасний етап розвитку офтальмології характеризується поглибленим вивченням патогенезу ДР на клітинному та молекулярно-генетичному рівнях. Це пов'язано з неповною задоволеністю результатами використання існуючих анти-VEGF препаратів, а також нових даних про наявність негативних ефектів від їх застосування.

Це зумовлює актуальність подальшого пошуку патогенетично обґрунтованих молекул-мішеней для розробки нових ліків, а також нових методів прогнозування виникнення, ранньої діагностики та профілактики цього страшного захворювання.

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом кафедральної науково-дослідної роботи «Вивчення клінічних, біофізичних, генетичних та біохімічних аспектів офтальмопатології та розробка методології прогнозування та лікування очних захворювань», номер державної реєстрації 0122U201992, в якій дисертант є співвиконавцем.

Уточнено наукові дані щодо зв'язку поступового збільшення вмісту TGF- $\beta$ 1 і CTGF з прогресуванням ДР за стадіями. Встановлено, що вміст у крові TGF- $\beta$ 1 був збільшеним у порівнянні з контролем у 1,4-1,55 рази ( $p < 0,001$ ). Вміст у ВОР TGF- $\beta$ 1 у порівнянні з контролем був більшим при НПДР у 1,2 рази, при ППДР – у 2,2 рази та при ПДР – у 5,0 разів ( $p < 0,001$ ). Вміст у ВОР CTGF у порівнянні з контролем був більшим при НПДР у 1,6 рази, при ППДР – у 2,2 рази та при ПДР – у 3,2 рази ( $p < 0,001$ ).

Вперше доведено значення для прогресування ДР компенсації ЦД 2 типу та збільшення вмісту у крові і внутрішньоочній рідині TGF- $\beta$ 1. Методом нейромережевого моделювання було створено трифакторну модель класифікації, яка з точністю 100% прогнозувала ПДР.

Вперше встановлено, що поліморфізм rs1800470 гена *TGFB1* обумовлював гірший перебіг ДР: носії мутантного генотипу *A/A* мали нижчу гостроту зору ( $p = 0,016$ ) та більші центральну товщину і об'єм сітківки ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з носіями предкового генотипу *G/G*.

Вперше показано, що у пацієнтів з ДР та ЦД 2 типу вміст у

внутрішньоочній рідині TGF- $\beta$ 1 і CTGF був більшим у носіїв генотипів *G/A* і *A/A* у порівнянні з предковим генотипом *G/G*, тобто – за умов носійства мутантного алеля *A* rs1800470. Гірша гострота зору та більше пошкодження структури сітківки, що спостерігалось у носіїв генотипу *A/A*, могли бути обумовлені більшим внутрішньоочним вмістом TGF- $\beta$ 1 і CTGF.

Вперше визначені прогностичні фактори (біомаркери) прогресування ДР, застосування яких у багатофакторних лінійних моделях (GLM) дозволило прогнозувати стадію ДР із 100% точністю ( $p < 0,001$ ). До цих факторів належали компенсація діабету, вміст у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c) і TGF- $\beta$ 1, вміст у внутрішньоочній рідині TGF- $\beta$ 1, а також поліморфізм rs1800470 гена *TGFB1*. При цьому найбільше значення мали 3 незалежні змінні: компенсація діабету, генотип поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1* та вміст TGF- $\beta$ 1.

Було уточнено механізми розвитку та прогресування ДР з урахуванням значення TGF- $\beta$ 1 і CTGF, а також поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1*. На підставі цього було запропоновано та обґрунтовано методологію діагностики і математичного прогнозування ДР.

Наукові положення дисертації були впроваджені в навчальний процес на кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, на кафедрі офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Практичні розробки впроваджені в діяльність медичного центру ТОВ «Офтальмологічна клініка «Візекс» (м. Львів), медичного центру ТОВ «Медичний центр «ОЧІ КЛІНІК» (м. Київ), офтальмологічного центру ТОВ «ЮКРЕНІАН ВІЖН ЦЕНТР» (м. Київ) та на кафедрі офтальмології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, на кафедрі офтальмології дорослих та дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Матеріали дисертаційної роботи були представлені та заслухані на XXIV міжнародній науково-практичній конференції «Latest theories and technologies for the development of scientific research» (2025, Сарагоса, Іспанія); на X International scientific and theoretical conference «Sectoral research XXI: characteristics and features» (2025, Чикаго, США).

Основні результати роботи описані в 7 наукових публікаціях, зокрема 5 – статті в журналах відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора

філософії», всі 5 статей індексовані у наукометричній базі Scopus; 2 праці – тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел за темою дисертації, на підставі якого написано розділ «Огляд літератури». Автор особисто створив базу даних пацієнтів та проводив клінічні дослідження. Дисертант особисто написав всі розділи дисертації. Наукові положення, розробки прикладного характеру, висновки та практичні рекомендації, що виносяться на захист, одержані автором самостійно і висвітлені у наукових публікаціях.

Зауважень принципового характеру немає, методологічний рівень виконання — високий, а всі публікації відповідають чинним вимогам МОН України.

При аналізі дисертаційної роботи не виявлено суттєвих недоліків, які б принципово впливали на оцінку теоретичної та практичної цінності результатів. Зауваження переважно стосуються окремих орфографічних та стилістичних помилок, були враховані дисертантом та мають рекомендаційний характер.

В ході рецензування роботи виникли наступні питання до дисертанта:

1. Як Ви проводили визначення стану компенсації ЦД?
2. Обґрунтуйте, будь ласка, використання Вами у якості маркерів ДР саме трансформуючого фактору росту-бета і фактору росту сполучної тканини.
3. Яка роль гіпоксії в розвитку ПДР?

При виконанні дисертації аспірант Кудриль Іван Володимирович дотримувався принципів академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації.

Аспірант Кудриль Іван Володимирович повною мірою оволодів методологією науково-педагогічної роботи та сформував систему компетентностей, необхідних для вирішення складних фахових завдань і генерування інноваційних ідей. Проведене ним самостійне дослідження вирізняється науковою новизною, а його результати становлять вагомий теоретичний та практичний цінність.

Дисертаційна робота Кудриля Івана Володимировича подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, що присвячена актуальним питанням сучасної офтальмології. Робота містить нові положення та науково обґрунтовані результати, які сукупно дозволяють

вирішити важливе науково-практичне завдання: оптимізацію діагностики та прогнозування перебігу діабетичної ретинопатії через визначення ролі трансформуючого фактора росту-бета 1, фактора росту сполучної тканини, а також генетичного поліморфізму rs1800470 гена TGFB1.

Зважаючи на актуальність обраної теми, обсяг і високий науковий рівень проведених досліджень, новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, а також обґрунтованість висновків та особистий внесок здобувача, можна стверджувати, що дисертаційна робота Кудриля Івана Володимировича «Патогенетична, діагностична та прогностична роль факторів росту в розвитку та прогресуванні проліферативної діабетичної ретинопатії» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 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 від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

доцент кафедри ендокринології  
ДНП «Львівський національний  
медичний університет імені Данила Галицького»  
кандидат медичних наук, доцент

Марта ГОЦКО



Підпис

ЗАСВІДЧУЮ  
Учений секретар

ДНП "Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького"