РЕЦЕНЗІЯ

доктора філософії, доцента **Захаревич Галини Євгенівни**

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, утворену у ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» за наказом ректора ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» №3883-з від 18.12.2025 року та на підставі рішення 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».

Однією із значущих медико-соціальних проблем сучасного суспільства є прогресуюче зростання кількості людей, хворих на цукровий діабет, хворобу, яку Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародна діабетична федерація та Сент-Вінсентська декларація визначила її як епідемічне захворювання неінфекційного характеру. Прогнози щодо зростання захворюваності на цукровий діабет у світі на найближчі десятиліття є негативними. Так, за прогнозами ряду дослідників, кількість хворих на діабет зросте з 366 млн у 2011 році до 552 млн до 2030 року. При цьому зазначається, що поширеність цієї руйнівної хвороби буде більшою в країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Водночас зазначається, що основна причина пандемії цукрового діабету 2 типу в економічно розвинених країнах Європи та Північної Америки пов'язана зі зростанням поширеності ожиріння. Автори підсумовують, що епідемія діабету продовжує зростати, і останні дослідження показують, що попередні оцінки рівня захворюваності були дуже консервативними. Так, у Міжнародній діабетичній федерації вважають, що до 2030 року кожна 10-та людина на планеті буде хворіти на діабет.

Одним із важких специфічних уражень органа зору при цукровому діабеті є діабетична ретинопатія, особливо її проліферативна форма, яка вважається найбільш прогностично несприятливим офтальмологічним ускладненням цукрового діабету, що може призвести до сліпоти та інвалідності, що переводить ДР в розряд не тільки медичних, а й соціальних проблем. Прояви, пов'язані з розвитком цієї патології, включають повторні внутрішньоочні крововиливи, фіброз сітківки і склоподібного тіла, тракційне відшарування сітківки, атрофію зорового нерва і багато іншого, що призводить до розвитку необоротної сліпоти.

Таким чином, дослідження механізмів прогресування ДР та ростових факторів, що безпосередньо беруть участь у цьому процесі, зокрема TGF-β1 і CTGF, є актуальним дослідженням, яке дозволить обґрунтувати новий можливий напрямок діагностики та прогнозу прогресування ДР.

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-β1 і CTGF з прогресуванням ДР за стадіями. Встановлено, що вміст у крові TGF-β1 був збільшеним у порівнянні з контролем у 1,4-1,55 раза ($p<0,001$). Вміст у ВОР TGF-β1 у порівнянні з контролем був більшим при НПДР у 1,2 раза, при ППДР – у 2,2 раза 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 раза, при ППДР – у 2,2 раза та при ПДР – у 3,2 раза ($p<0,001$).

Вперше доведено значення для прогресування ДР компенсації ЦД 2 типу та збільшення вмісту у крові і внутрішньоочній рідині TGF-β1. 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-β1 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 спостерігалося у носіїв генотипу A/A, могли бути обумовлені більшим внутрішньоочним вмістом TGF-β1 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-β1, вміст у внутрішньоочній рідині TGF-β1, а також поліморфізм rs1800470 гена TGFB1. При цьому найбільше значення мали 3 незалежні змінні: компенсація діабету, генотип поліморфізму rs1800470 гена TGFB1 та вміст TGF-β1.

Було уточнено механізми розвитку та прогресування ДР з урахуванням значення TGF-β1 і CTGF, а також поліморфізму rs1800470 гена TGFB1. На підставі цього було запропоновано та обґрунтовано методологію діагностики і математичного прогнозування ДР.

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.

Всі публікації за матеріалами роботи відповідають вимогам МОН України. В цілому робота виконана на високому методологічному рівні. Принципових зауважень немає.

Всі зауваження були отримані та враховані під час рецензування роботи. Висловлені зауваження не були суттєвими та не вплинули на наукову цінність дисертації.

Питання:

1. Який з вивчених Вами факторів мав за результатами дослідження найбільше значення?

2. Яка роль гена TGFB1, і яке значення його поліморфізм може мати при ДР?

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.

Аспірантом Кудрилем Іваном Володимировичем здобуто необхідні теоретичні знання, уміння, навички та інші компетентності, достатні для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі професійної та дослідницько-інноваційної діяльності, він оволодів методологією наукової та педагогічної діяльності, а також провів власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Дисертаційна робота Кудриля Івана Володимировича подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», присвячена актуальній проблемі сучасної офтальмології, є закінченим науковим дослідженням, містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – оптимізувати діагностику та прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії шляхом вивчення ролі трансформуючого фактора росту-бета 1, фактора росту сполучної тканини та генетичного поліморфізму rs1800470 гена TGFB1.

Ґрунтуючись на актуальності теми, достовірності та новизні результатів, їхній теоретичній і практичній цінності, а також враховуючи особистий внесок дисертанта, 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 офтальмології
факультету післядипломної освіти
ДНП «Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького»
доктор філософії, доцент Галина ЗАХАРЕВИЧ

Підпис
ЗАСВІДЧУЮ
Учений секретар
ДНП "Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького"