

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету

**Костіцької Ірини Олександрівни,**

на дисертацію **Боровець Мирослави Олегівни**

на тему: **«Ураження гепатобіліарної системи у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: клінічний перебіг, діагностика, підходи до лікування»**,

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.120, яка

створена згідно до наказу ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 3526-з від 20.12.2024 року

на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

*Актуальність теми дисертаційної роботи* обґрунтована необхідністю удосконалення вчасної діагностики та надання медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом (ЦД) та захворюваннями гепатобіліарної системи. Ураження гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД 2 типу охоплюють широкий спектр захворювань, таких як метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), жовчнокам'яна хвороба, холецистит та інші порушення, що виникають на фоні хронічних метаболічних розладів, змін мікробіоти кишківника, адипокінового та цитокінового дисбалансу. Отже, дослідження цих механізмів є надзвичайно важливим для поглиблення розуміння патогенезу коморбідних станів та вдосконалення терапевтичних підходів до їх лікування.

Своєчасність дисертаційного дослідження підкреслюється стрімким зростанням поширеності ЦД 2 типу, МАСХП серед української популяції. Тому дисертаційна робота Боровець Мирослави Олегівни, спрямована на вивчення головних чинників ризику та механізмів розвитку захворювань гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД 2 типу, є актуальною та має важливе значення, як для ранньої діагностики, удосконалення персоналізованих підходів лікування та профілактики цієї коморбідної патології.

***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.***

Дисертаційна робота Боровець Мирослави Олегівни виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки» (2022-2025; № держреєстрації 0122U00016). Дисертантка є співвиконавицею даної теми.

***Наукова новизна отриманих результатів*** полягає у комплексному аналізі стану гепатобіліарної системи у пацієнтів із ЦД 2 типу. Авторка вперше здійснила детальне дослідження патогенетичних механізмів розвитку уражень гепатобіліарної системи, враховуючи такі ключові аспекти, як порушення ліпідного обміну, цитокіновий дисбаланс, зміни мікробіоти кишківника та їхній взаємозв'язок із прогресуванням ЦД.

У дисертаційній роботі встановлено, що у 92,56% обстежених пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігаються зміни печінки, зокрема посилення ехогенності та гепатомегалія, а у 73,45% пацієнтів – патології жовчного міхура, такі як біліарний сладж, холелітіаз, хронічний холецистит. Ці результати значно перевищують середні показники в популяції, що підкреслює високий ризик уражень гепатобіліарної системи у даної категорії пацієнтів.

Авторка звернула увагу на поєднання ЦД 2 типу з патологіями гепатобіліарної системи, що характеризуються значним погіршенням ліпідного профілю, зокрема підвищенням рівня тригліцеридів, зростанням співвідношення ТГ/ХС-ЛПВЩ та підвищенням тригліцеридоглюкозного індексу. Встановлено, що зазначені зміни демонструють статистично значимий кореляційний зв'язок із чоловічою статтю, наявністю абдомінального ожиріння та активізацією системного запалення.

У дисертаційному дослідженні вперше запропоновано нову формулу оцінки цитокінового дисбалансу у хворих на ЦД 2 типу з ураженнями гепатобіліарної системи: лептин (+3), резистин (0), селектин (-1), ІЛ-2 (+1), ІЛ-6 (0), тумор-некротичний фактор-альфа (ТНФ-α) (+1). Ця формула підкреслює провідну роль лептину, інтерлейкіну-2 та ТНФ-α у прогресуванні коморбідних станів.

В науковому дослідженні, проведеному Боровець Мирославою Олегівною, вперше продемонстровано, що поєднання ЦД 2 типу з ураженням гепатобіліарної системи супроводжується суттєвими якісними та кількісними змінами мікробіоти кишківника. Встановлено зростання загальної бактеріальної маси у 200 разів, підвищення рівнів *Bacteroidetes* та співвідношення *Bacteroides fragilis group* до *Faecalibacterium prausnitzii*, а також появу патологічних мікроорганізмів, таких як *Clostridium difficile*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* і *Candida spp.* Виявлено також значне збільшення кількості *Escherichia coli* у 100 разів та *Faecalibacterium prausnitzii* у 5 разів, *Klebsiella spp.* та *Proteus spp.* у сотні разів.

У дисертаційній роботі доведено, що максимальна активність трансаміназ асоціюється з високими рівнями інтерлейкіну-2 та тригліцерид-глюкозного індексу. Мінімальні значення індексу де Рітца відзначаються при підвищеному рівні лептину та знижених концентраціях селектину і ТНФ- $\alpha$ .

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в обґрунтуванні необхідності цілеспрямованого оцінювання стану печінки та жовчного міхура, а також у врахуванні діагностованих патологічних змін при розробці комплексного медикаментозного алгоритму лікування.

На основі отриманих результатів дослідження запропоновано модифіковане індивідуалізоване медикаментозне лікування поєданого перебігу ЦД 2 типу з ураженням гепатобіліарної системи. Воно включає постійний суворий контроль рівня глікемії з обережністю щодо агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 у випадках біліарного сладжу та холелітіазу; постійну корекцію ліпідного обміну, а також курсове застосування пробіотиків або пребіотиків. Модифіковане лікування показало достатню клінічну ефективність.

Підтверджена доцільність і необхідність оцінки стану кишкової мікробіоти, що сприяє вибору пробіотика або пребіотика. Нормалізація флори може знижувати активність синдрому системного запалення та ендогенної

інтоксикації, покращувати ліпідний профіль і сприяти нормалізації артеріального тиску, що підтверджується кореляційним аналізом.

Доведена необхідність зниження маси тіла та ІМТ, оскільки це може призвести до зменшення рівня лептину. У пацієнтів з підвищеним вмістом лептину спостерігаються суттєво більші ІМТ (35,29 кг/м<sup>2</sup> та 30,42 кг/м<sup>2</sup>) і співвідношення лептину до тригліцеридів (15,65 та 5,95), лептину до ІМТ (1,00 та 0,36) та ін.

***Обґрунтованість і вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.*** З метою виконання дисертаційних завдань та досягнення поставленої мети дисертантська робота проведена відповідно до обраного дизайну дослідження. Дисертаційне дослідження вирішує важливу науково-практичну задачу вивчення уражень гепатобіліарної системи у пацієнтів з ЦД 2 типу та визначення ролі основних патогенетичних механізмів їх прогресування для вдосконалення діагностики та лікування. Методологічні підходи, застосовані у дисертаційному дослідженні, є оптимальними та достатніми для вирішення мети та поставлених завдань. Сучасний статистичний аналіз підтверджує достовірність отриманих результатів на достатньому клінічному матеріалі, що підтверджує обґрунтованість наведених даних у висновках дисертаційної роботи.

***Апробація результатів роботи, повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях.*** Здобувачкою опубліковано достатню кількість наукових праць. За результатами дисертації видано 15 наукових праць, зокрема 8 статей та 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій. Одна стаття опублікована у фаховому виданні України, 6 статей - у виданнях, які індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus, а також одна закордонна фахова публікація.

***Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертаційної роботи.*** Дисертаційна робота Боровець Мирослави Олегівни побудована за традиційним планом, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів

власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків.

Список використаних джерел літератури налічує 223 посилання, серед яких 11- кирилицею і 212 - латиницею.

В *розділі 1* дисертаційної роботи здобувачка традиційно проводить аналіз літературних джерел, які обґрунтовують важливість і актуальність наукового дослідження. В підпунктах цього розділу детально описані особливості ураження травної системи у хворих на ЦД 2 типу; провідні механізми розвитку та прогресування гепатобіліарних порушень й порушень мікробіоти кишківника за умов ЦД 2 типу, а також обговорюються дискусійні питання щодо підходів до діагностики та лікування у пацієнтів з ЦД 2 типу та гепатобіліарними ураженнями.

В *розділі 2* дисертантка послідовно описує етапи наукової роботи, наводить дані про джерела отримання інформації, а також інформує про бази виконання обох частин роботи. Крім того, у цьому розділі зазначено критерії включення та виключення пацієнтів із дослідження. Також дисертантка надає детальну клінічну характеристику обстежених пацієнтів залучених до дослідження.

У *розділі 3* здобувачка наводить структурно-функціональну характеристику стану печінки, жовчного міхура та результати функціональних печінкових проб у пацієнтів із ЦД 2 типу.

В *розділі 4* авторка описує отримані результати та діагностичну цінність скринінгових і розрахункових показників ліпідного метаболізму у пацієнтів із коморбідністю гепатобіліарних уражень та ЦД 2 типу. Окремий підрозділ присвячений тригліцеридоглюкозному індексу, як комплексному маркеру порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму, а також гепатобіліарних уражень.

У *розділі 5* дисертантка аналізує роль адипокінового та цитокінового дисбалансу у прогресуванні гепатобіліарних порушень і ЦД 2 типу. Вона

наводить результати дослідження вмісту трансаміназ за умов цитокінового дисбалансу в обстежених групах пацієнтів.

**6 розділ** присвячений дослідженню стану кишкової мікробіоти у пацієнтів із ЦД 2 типу та гепатобіліарними порушеннями.

У **розділі 7** наведено обґрунтування модифікованого комплексного індивідуалізованого лікування із врахуванням результатів виконаного наукового дослідження.

В **розділі «Аналіз та узагальнення результатів»** авторка методично і послідовно узагальнює результати власного дослідження, критично порівнює їх із близькими за тематикою. Виклад даного розділу підтверджує високий рівень обізнаності здобувачки з темою дисертаційної роботи.

Дисертація написана стилістично правильною українською мовою, з використанням загальноприйнятої термінології, викладена на 174 сторінках, основний текст займає 129 сторінок, ілюстрований 24 таблицями та 18 рисунками. Список використаних джерел оформлений згідно існуючих вимог, налічує 223 посилання, з них 11- кирилицею та 212 - латиницею.

**Висновки** логічно випливають із матеріалів дисертації, є обґрунтованими та конкретними, підкреслюють клінічне значення роботи і наукову новизну отриманих даних, повністю відображають виконання поставлених завдань.

**Практичні рекомендації** ґрунтуються на основних положеннях дисертації і можуть бути рекомендовані для впровадження у лікувально-профілактичних закладах України.

Публікації Боровець Мирослави Олегівни відображають суть дисертаційної роботи та представляють результати дослідження згідно з поставленими завданнями. Робота була апробована на репрезентативних конференціях, з'їздах і конгресах в Україні та за кордоном.

**Впровадження в практику результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджені у роботу КНП Лікарні Князя Лева 2ТМО «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги» м. Львова, клініки ДУ «ІПЕП ім. В.Я.Данилевського НАМН України», ОКНП «Чернівецька

обласна клінічна лікарня». Основні наукові результати впроваджені до навчального процесу на кафедрах внутрішньої медицини №2; пропедевтики внутрішньої медицини; ендокринології; терапії №1; медичної діагностики та гематології і трансфузіології у ЛНМУ ім. Данила Галицького; на кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету; в ДУ «ІПЕП ім. В.Я.Данилевського НАМН України».

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувачки.** Слід зазначити, що принципових та серйозних зауважень щодо змісту та оформлення результатів дисертаційної роботи не виявлено.

В порядку наукової дискусії прошу дисертантку відповісти на наступні питання:

1. Які, на Вашу думку, є найбільш актуальні обґрунтування переваг дослідження впливу змін мікробіоти кишківника на прогресування цукрового діабету 2 типу?

2. Чи досліджувалися Вами позитивні плейотропні ефекти сучасних класів цукрознижувальної терапії, зокрема агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (ліраглутид) та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (дапагліфлозин) на склад кишкового мікробіоцинозу у пацієнтів з поєднанням цукрового діабету 2 типу та гепатобіліарних уражень? Якщо ні, то які патогенетичні механізми їх впливу Вам відомі з наукових джерел?

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.** Порушень авторкою правил академічної доброчесності, автоплагіату, фальсифікації не виявлено. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням Боровець Мирослави Олегівни.

***Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам***

Дисертаційна робота Боровець Мирослави Олегівни «Ураження гепатобіліарної системи у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу: клінічний перебіг, діагностика, підходи до лікування», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною, завершеною науковою працею, яка містить новітні

наукові положення, що обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу наукову задачу медицини – удосконалення діагностики та лікування гепатобіліарних уражень у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу шляхом вивчення їх поширеності та клінічної характеристики залежно від стану ліпідного дисметаболізму, адипокінового та цитокінового дисбалансу й змін мікрогеному кишкової флори.

За методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, повнотою публікацій матеріалів дослідження, їх апробації на наукових конференціях дисертаційне дослідження відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а здобувачка Боровець Мирослава Олегівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії.

**Офіційний опонент:**

*доктор медичних наук, професор  
професор кафедри ендокринології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету*

*Укач*

**Ірина КОСТИЦЬКА**

