

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

кандидата медичних наук, доцента Денисюк Ольги Юрїївни
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», що створена відповідно до наказу ректора ДНП
«Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького» №3883-з від 18.12.2025 року на здобуття ступеня доктора
філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222
«Медицина».

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

Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Кудриля Івана Володимировича присвячена
вирішенню пріоритетного завдання сучасної офтальмології — удосконаленню
алгоритмів ранньої діагностики та прогнозування розвитку проліферативної
діабетичної ретинопатії (ПДР). Вибір теми є цілком обґрунтованим з огляду на
глобальні тенденції поширення цукрового діабету, який за масштабами
ураження населення набув ознак неінфекційної епідемії. Незважаючи на
прогрес у лікуванні, діабетичне ураження сітківки залишається провідною
причиною інвалідизації по зору серед осіб працездатного віку, що зумовлює не
лише медичну, а й вагому соціально-економічну значущість проблеми.

Сучасна офтальмологія досягла успіхів у контролі судинних
ускладнень діабету, насамперед завдяки інгібіторам ангіогенезу. Однак існуючі
діагностичні підходи не завжди дозволяють своєчасно ідентифікувати
пацієнтів із високим ризиком переходу захворювання у проліферативну
стадію, що супроводжується фіброзними змінами. Саме розвиток
вітреоретинального фіброзу є тим критичним моментом патогенезу, який часто
нівелює результати терапії та призводить до незворотної втрати зору.

У цьому контексті науковий пошук дисертанта, спрямований на поглиблене вивчення молекулярних маркерів фіброгенезу, є вкрай актуальним. Автор фокусує увагу на патогенетичній ролі трансформуючого фактора росту-бета 1 (TGF- β 1) та фактора росту сполучної тканини (CTGF). Визначення їхньої прогностичної цінності дозволяє розширити уявлення про механізми прогресування ретинопатії за межами класичних VEGF-залежних шляхів.

Безперечною перевагою роботи, що підкреслює її сучасність, є інтеграція генетичних досліджень у клінічну практику. Вивчення поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1* у хворих на цукровий діабет 2 типу відкриває нові можливості для персоналізованої медицини. Такий підхід дозволяє стратифікувати пацієнтів за групами ризику ще на доклінічних етапах або на ранніх стадіях захворювання, що є необхідною умовою для переходу від стратегії лікування наслідків до превентивної медицини.

Таким чином, дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі, має чітке практичне спрямування та відповідає пріоритетним напрямкам розвитку медичної науки.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими програмами

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.

Ступінь обґрунтованості отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертації

Аргументація наукових положень, висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи Кудриля І.В. знаходиться на високому рівні та не викликає заперечень. Вірогідність отриманих результатів забезпечується коректним дизайном дослідження та достатнім обсягом вибірки, що включала 102 пацієнти з цукровим діабетом 2 типу та контрольну групу, що дозволило досягти необхідної статистичної потужності для виявлення закономірностей прогресування ретинопатії.

Методологічний рівень роботи відповідає сучасним вимогам доказової медицини. Для верифікації клінічних гіпотез автором застосовано комплексний підхід, що поєднує стандартні офтальмологічні обстеження з високотехнологічними методами візуалізації, зокрема оптичною когерентною томографією (ОКТ) для оцінки морфометрії сітківки. Особливої ваги результатам надає використання специфічних лабораторних маркерів — імуноферментного аналізу вмісту трансформуючого фактора росту- β 1 та

фактора росту сполучної тканини у біологічних рідинах, а також молекулярно-генетичного типування за поліморфізмом rs1800470 гена *TGFB1*.

Статистична обробка отриманих даних виконана коректно із застосуванням сучасних ліцензійних пакетів прикладних програм, що підтверджує достовірність виявлених залежностей. Ілюстративний матеріал (таблиці, рисунки) наочно відображає отримані цифрові дані та гармонійно доповнює текст рукопису. Сформульовані висновки логічно впливають з результатів дослідження, є конкретними та повною мірою розкривають поставлену мету.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження

Наукова новизна отриманих результатів є безсумнівною і полягає у комплексному вивченні патогенетичних ланок розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) з акцентом на молекулярно-генетичні чинники фіброзу.

Вперше в українській популяції хворих на цукровий діабет 2 типу досліджено прогностичну роль поліморфізму rs1800470 гена *TGFB1*. Дисертантом доведено, що наявність гомозиготного генотипу А/А є вагомим фактором ризику тяжкого перебігу захворювання. Встановлено, що у таких пацієнтів структурні зміни сітківки є значно вираженішими: товщина макули перевищує показники носіїв генотипу G/G у 2,5 раза, а її об'єм — у 1,4 раза ($p < 0,001$), що свідчить про агресивний характер ремоделювання тканин ока.

Автором отримано нові дані щодо динаміки локального синтезу факторів росту. Доведено, що концентрація TGF- β 1 та CTGF у внутрішньоочній рідині чітко корелює зі ступенем тяжкості ретинопатії. Показано, що при переході від непроліферативної до проліферативної стадії рівень TGF- β 1 зростає п'ятикратно, а рівень CTGF — більш ніж утричі. Це дозволило науково обґрунтувати механізм «ангіо-фіброзного перемикання», який лежить в основі прогресування хвороби.

Важливим науковим здобутком є виявлення сильних кореляційних зв'язків між клінічною стадією ДР та вмістом досліджуваних цитокінів у волозі передньої камери ока ($r=0,870$ та $r=0,828$ відповідно). Доведено, що ці локальні маркери є більш точними індикаторами прогресування патології, ніж традиційні показники, такі як рівень глікемії чи тривалість діабету.

Практичну значущість роботи підкреслює створення оригінальних математичних моделей. Запропоновано спосіб прогнозування стадії ДР, який базується на комплексному врахуванні генетичних, біохімічних та клінічних даних із точністю 97,0%. Розроблена шкала оцінки (де показник $Y > 2,25$ свідчить про проліферативний процес) дає можливість з високою ймовірністю передбачати розвиток ускладнень та своєчасно коригувати тактику лікування.

Практичне значення отриманих результатів

Практична цінність дисертаційної роботи полягає у розширенні діагностичного арсеналу лікарів-офтальмологів та ендокринологів новими об'єктивними критеріями оцінки тяжкості перебігу діабетичної ретинопатії.

Здобувачем розроблено та впроваджено у клінічну практику уніфікований алгоритм прогнозування, який дозволяє з високою точністю ідентифікувати пацієнтів із ризиком прогресування захворювання до проліферативної стадії. Ключовим здобутком є створення автоматизованого інструментарію — програмного калькулятора в середовищі MS Excel, який базується на використанні побудованих автором прогностичних моделей (зокрема, багатофакторної GLM-моделі та нейронної мережі).

Запропонований підхід, що ґрунтується на комплексному аналізі стану компенсації вуглеводного обміну (HbA1c), генетичної схильності (поліморфізм rs1800470 гена *TGFBI*) та активності профіброгенних цитокінів (TGF- β 1, CTGF), забезпечує верифікацію діагнозу та прогнозу з точністю до 100%. Це дає можливість лікарям виявляти патологічний процес на етапі прихованого «ангіо-фіброзного перемикання», коли стандартні офтальмоскопічні ознаки ще можуть бути не вираженими.

Отримані дані дозволяють удосконалити протоколи диспансерного спостереження хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом виділення груп підвищеного ризику (зокрема носіїв генотипу A/A). Застосування розроблених рекомендацій сприяє індивідуалізації лікувальної тактики, попередженню розвитку важких вітреоретинальних ускладнень та збереженню зорових функцій у працездатного населення.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи були представлені на XXIV Міжнародній науково-практичній конференції «Latest theories and technologies for the development of scientific research» (Сапагоса, Іспанія, 2025); на науково-практичній конференції X International Scientific and Theoretical Conference «Sectoral research XXI: characteristics and features» (Чикаго, США, 2025). Основні результати дисертації опубліковані у 7 наукових працях, які відповідають вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зокрема 5 статей, 4 з яких у 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», 1 – в закордонному виданні, з напрямку

якого написано дисертацію, всі 5 статей індексовані в наукометричній базі Scopus; 2 праці – тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

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

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Архітектоніка та технічне оформлення дисертаційного рукопису повністю відповідають нормативним вимогам МОН України та державним стандартам. Анотація, подана українською та англійською мовами, релевантно відображає зміст роботи, акцентуючи увагу на науковій новизні та практичній імплементації результатів. У вступній частині здобувач ґрунтовно аргументує доцільність обраного напрямку досліджень, чітко формулює мету та завдання, визначає об'єкт і предмет наукового пошуку. Також наведено вичерпні відомості про використану методологію, особистий внесок автора, апробацію матеріалів на наукових форумах та публікаційну активність.

Перший розділ є ґрунтовним оглядом сучасної фахової літератури. Автор не просто констатує факти, а проводить критичний аналіз існуючих поглядів на патогенез діабетичної ретинопатії, виокремлюючи прогалини у вивченні ролі факторів росту та генетичних предикторів, що логічно підводить до постановки завдань власного дослідження. Бібліографічний апарат репрезентативний, з домінуванням джерел останніх років.

Другий розділ деталізує методологічну базу роботи. Наведено вичерпну характеристику клінічного матеріалу (дизайн дослідження, критерії селекції пацієнтів, розподіл на групи). Описаний спектр методів — від загальноклінічних офтальмологічних до високоспецифічних імуноферментних та молекулярно-генетичних — є адекватним для вирішення поставлених завдань і відповідає сучасним стандартам доказової медицини.

Третій розділ містить виклад результатів власних клініко-лабораторних спостережень. Здобувачем наведено переконливі докази участі цитокінової ланки (TGF- β 1, CTGF) у прогресуванні ретинальних змін. Вагомим науковим доробком є представлені в цьому розділі результати генотипування за поліморфізмом rs1800470, які вперше демонструють зв'язок генотипу А/А з агресивним перебігом захворювання та специфічними морфометричними змінами макулярної зони сітківки.

Четвертий розділ присвячено поглибленому статистичному аналізу та математичному моделюванню. Автором виявлено та інтерпретовано кореляційні плеяди між біохімічними маркерами та клінічним станом очного дна. Найбільшу цінність становить опис розроблених прогностичних моделей (нейромережових та GLM), валідація яких підтвердила високу чутливість та

специфічність у передбаченні проліферативної стадії, що є новим кроком у діагностиці ДР.

П'ятий розділ присвячений аналізу та узагальненню отриманих результатів, де автор зіставляє власні дані з надбаннями світової науки, інтерпретуючи їх у контексті теорії «ангіо-фіброзного перемикання».

Висновки роботи логічно завершені, конкретні та повною мірою розкривають мету дослідження. Вони базуються на достовірному статистичному матеріалі та не викликають заперечень. Практичні рекомендації мають прикладний характер і містять чіткий алгоритм дій для лікарів щодо прогнозування перебігу ретинопатії та формування груп ризику.

Особистий внесок здобувача

Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел з досліджуваної проблеми, на підставі якого написано розділ «Огляд літератури». Автор особисто проводив набір клінічного матеріалу, виконував офтальмологічне обстеження пацієнтів, інтерпретував дані оптичної когерентної томографії та результати лабораторних тестів, на основі чого сформував валідизовану базу даних. Усі розділи дисертаційної роботи, формулювання наукових положень, висновків та практичних рекомендацій написані автором одноосібно. У спільних наукових публікаціях дисертанту належить провідна роль у зборі матеріалу, його аналізі та підготовці тексту статей.

Зауваження до роботи та до її оформлення

У процесі детального ознайомлення з рукописом дисертації виникли окремі питання та побажання, які переважно носять редакційний та уточнюючий характер. Вони стосуються здебільшого стилістики викладу матеріалу та технічного оформлення окремих фрагментів роботи.

Зазначені недоліки не є принциповими, жодним чином не впливають на вірогідність та наукову цінність отриманих результатів і не знижують загальної високої позитивної оцінки дисертаційного дослідження.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

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

При оцінці роботи виникли питання:

ка роль фактору росту сполучної тканини у патогенезі ДР?

ке практичне значення може мати визначення поліморфізму rs1800470 гена TGFB1?

Інформація про реальний чи потенційний конфлікт інтересів
Конфлікту інтересів не маю.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

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 самостійною науковою працею, яка має важливе значення для медичної галузі. В роботі отримано нове вирішення актуального науково-прикладного завдання — підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу діабетичної ретинопатії шляхом комплексного оцінювання генетичних детермінант та рівнів специфічних ростових факторів (TGF- β 1, CTGF).

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».

Офіційний опонент:
доцент кафедри офтальмології
дорослих та дитячого віку
Національного університету охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика
кандидат медичних наук, доцент


Ольга ДЕНИСЮК
МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
Заступниця
секретар
« 20.26.2022 »

