

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора **Карлійчук Марини Аксентіївни**,
професора кафедри дитячої хірургії, отоларингології та офтальмології
Буковинського державного медичного університету МОЗ України
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», створену за
наказом ректора ДНП «Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького» №3883-з від 18.12.2025 року для захисту 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» МОЗ України,
Гудзь Андрій Степанович; проректор з науково-педагогічної та наукової
роботи, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології ДНП
«Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
МОЗ України, Сергієнко Вікторія Олександрівна.

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційне дослідження Івана Володимировича Кудриля присвячене одній із найбільш гострих медико-соціальних проблем сучасної офтальмології — діагностиці та прогнозуванню перебігу діабетичної ретинопатії (ДР). Актуальність роботи зумовлена невпинним зростанням захворюваності на цукровий діабет, який набув характеру неінфекційної пандемії. За даними світової статистики, ДР залишається основною причиною незворотної втрати зору серед населення працездатного віку, що завдає значних економічних збитків суспільству та знижує якість життя пацієнтів.

Сучасні стратегії лікування ДР, зокрема анти-VEGF терапія, досягли значних успіхів у боротьбі з макулярним набряком та неоваскуляризацією. Проте, питання прогнозування переходу захворювання у проліферативну стадію та розвитку вітреоретинального фіброзу залишаються недостатньо вивченими. Саме фіброваскулярна проліферація є тим критичним етапом, що

часто призводить до тракційного відшарування сітківки та сліпоти, резистентної до консервативного лікування.

У цьому аспекті робота дисертанта є надзвичайно своєчасною, оскільки фокусується на вивченні молекулярних механізмів фіброгенезу. Автор детально розглядає роль трансформуючого фактора росту-бета 1 (TGF- β 1) та фактора росту сполучної тканини (CTGF). Дослідження балансу цих цитокінів дозволяє по-новому поглянути на механізм «ангіо-фіброзного перемикання», що є ключем до розуміння прогресування патології.

Особливої наукової ваги роботі надає впровадження генетичного аспекту — аналізу поліморфізму rs1800470 гена TGFB1. Це відповідає сучасному вектору розвитку медицини — переходу до персоніфікованих стратегій. Виявлення генетичної схильності до важкого перебігу ретинопатії дозволяє виокремити групи високого ризику ще до появи клінічно значущих ускладнень.

Робота викликає неабиякий інтерес та відповідає сучасним вимогам медицини загалом.

2. 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.

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

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі І.В. Кудриля, не викликає сумнівів і базується на достатньому обсязі клінічних та лабораторних досліджень, проведених на високому методичному рівні. Репрезентативність вибірки забезпечена залученням до дослідження 102 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу різного ступеня тяжкості ретинопатії та відповідної контрольної групи, що дозволило отримати статистично значущі дані та виявити достовірні закономірності перебігу захворювання. Достовірність первинних матеріалів підтверджується використанням комплексу сучасних високоточних методів діагностики, зокрема оптичної когерентної томографії для детальної візуалізації морфологічних змін

сітківки, імуноферментного аналізу для кількісного визначення рівнів специфічних факторів росту (TGF- β 1, CTGF), а також молекулярно-генетичного аналізу поліморфізму rs1800470 гена TGFB1. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, коректно. Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні і підтверджуються результатами дослідження.

4. Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження

Наукова новизна отриманих результатів є беззаперечною і полягає у поглибленні розуміння молекулярно-генетичних механізмів прогресування діабетичної ретинопатії (ДР) у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Вперше в українській популяції проведено комплексний аналіз асоціації поліморфізму rs1800470 гена TGFB1 із тяжкістю перебігу ДР. Автором доведено, що носійство мутантного генотипу A/A є генетичним предиктором несприятливого прогнозу: у таких пацієнтів при проліферативній стадії центральна товщина сітківки у 2,5 раза ($p < 0,001$), а об'єм сітківки — у 1,4 раза перевищують аналогічні показники носіїв предкового генотипу G/G.

Суттєво доповнено наукові дані про динаміку профіброгенних цитокінів. Встановлено, що рівень TGF- β 1 у внутрішньоочній рідині прогресивно зростає залежно від стадії: при непроліферативній ДР він перевищує контроль у 1,2 раза, при препроліферативній — у 2,2 раза, а при проліферативній — у 5,0 разів ($p < 0,001$). Аналогічну тенденцію виявлено для фактора росту сполучної тканини (CTGF), концентрація якого зростає відповідно у 1,6, 2,2 та 3,2 раза. Це дозволило автору математично обґрунтувати феномен «ангіо-фіброзного перемикання» при переході до проліферативної стадії.

Вперше встановлено сильні прямі кореляційні зв'язки між стадією ретинопатії та вмістом у внутрішньоочній рідині TGF- β 1 ($r = 0,870$; $p < 0,001$) і CTGF ($r = 0,828$; $p < 0,001$), що значно перевищують силу зв'язку з традиційними маркерами, такими як рівень глікемії чи тривалість діабету.

Практичну цінність роботи значно підсилює розробка нових математичних моделей прогнозування. Автором запропоновано трифакторну модель (на основі компенсації діабету, генотипу rs1800470 та рівня TGF- β 1), яка дозволяє прогнозувати стадію захворювання з точністю 97,0%. Визначено чіткі кількісні критерії прогресування: значення розрахункового показника $Y < 1,45$ вказує на непроліферативну стадію, діапазон 1,45–2,25 — на препроліферативну, а значення $Y > 2,25$ свідчить про високий ризик переходу в

проліферативну форму, що відкриває нові можливості для високоточної діагностики.

5. Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення отриманих результатів дисертаційного дослідження І.В. Кудриля є вагомим для сучасної офтальмології та ендокринології, оскільки автором розроблено та запропоновано до використання нові високоефективні інструменти для прогнозування перебігу діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Найважливішим здобутком роботи є створення комплексу математичних моделей прогнозування ризику розвитку проліферативної стадії захворювання, які базуються на інтегральній оцінці клінічних, біохімічних та генетичних показників і реалізовані у вигляді зручних для практичного лікаря програмних калькуляторів у середовищі Microsoft Excel. Зокрема, запропоновані автором багатофакторні моделі, що враховують рівень глікованого гемоглобіну, концентрацію трансформуючого фактора росту-бета 1 у внутрішньоочній рідині та сироватці крові, а також генотип пацієнта за поліморфізмом rs1800470 гена TGFB1, демонструють надзвичайно високу діагностичну точність (від 97% до 100%), дозволяючи з високою ймовірністю передбачити перехід непроліферативної ретинопатії у проліферативну форму. Обґрунтування доцільності генетичного скринінгу та визначення специфічних ростових факторів (TGF- β 1, CTGF) надає клініцистам чіткі критерії для формування груп високого ризику та своєчасного виявлення феномену «ангіо-фіброзного перемикання», що сприяє оптимізації тактики моніторингу пацієнтів, персоналізації лікування та профілактиці незворотної втрати зору.

6. 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» (Сарагоса, 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 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», 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.

7. Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Дисертація оформлена відповідно до Державних стандартів та діючих вимог МОН України. Анотація викладена двома мовами та цілком висвітлює основні результати проведеного дослідження із зазначенням їх наукової новизни та практичного значення. Вступ містить аргументацію щодо актуальності обраної теми досліджень, чітко сформульовану мету та завдання дослідження відповідно до об'єкта та предмета дослідження, перераховано застосовані наукові методи, відображено наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, а також наведено інформацію про структуру й обсяг дисертації та її зв'язок з науковими програмами, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та особистий внесок автора, надано список публікацій.

У першому розділі автором представлений сучасний огляд літератури, який містить проміжні висновки і чітко окреслює коло невирішених та дискусійних питань, які необхідно дослідити. Обсяг даного розділу є достатнім. Більшість посилань складають роботи останніх 5 років.

У другому розділі наведені дизайн, матеріали та методи дослідження. Розділ містить характеристику пацієнтів, включених у дослідження, критерії включення та виключення для пацієнтів. Методи, використані у дослідженні, сучасні та відповідають завданням роботи. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій розділ присвячений викладенню результатів власних клініко-лабораторних досліджень. Автором переконливо продемонстровано пряму залежність між прогресуванням діабетичної ретинопатії та зростанням концентрації факторів росту (TGF- β 1, CTGF) у внутрішньоочній рідині. Особливу цінність становлять дані молекулярно-генетичного аналізу: вперше в українській популяції встановлено асоціацію мутантного генотипу за поліморфізмом rs1800470 гена TGFB1 з тяжким перебігом захворювання та вираженими структурними змінами сітківки.

У четвертому розділі проведено поглиблену аналітичну обробку отриманих даних. Дисертант виявив сильні кореляційні зв'язки між рівнями досліджуваних біомаркерів та клінічною стадією ретинопатії. Ключовим здобутком розділу є розробка та валідація (за допомогою ROC-аналізу) математичних моделей прогнозування, які дозволяють з високою точністю ідентифікувати пацієнтів із ризиком переходу в проліферативну стадію, що має важливе значення для клінічної практики.

У п'ятому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» подано стислий аналіз отриманих результатів. Висновки є обґрунтованими, повністю впливають зі змісту роботи, відповідають поставленим меті та завданням дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу з урахуванням статистичної достовірності отриманих результатів, тому не викликають сумнівів.

Практичні рекомендації чітко викладені і підкреслюють практичну спрямованість роботи та важливість її для прогнозування прогресування та лікування проліферативної діабетичної ретинопатії.

8. Особистий внесок здобувача

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

9. Зауваження до роботи та до її оформлення

Всі відповіді на питання та зауваження були отримані та враховані під час рецензування роботи. Зазначені зауваження і питання не носили принципового характеру (друкарські помилки) та не вплинули на наукову цінність дисертації.

10. 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 такі питання:

1. Яка роль TGF- β у патогенезі діабетичної ретинопатії?

2. Ваші висновки ґрунтуються на математичних розрахунках, а які моделі Ви використовували?

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

12. 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», 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 — удосконалити діагностику та прогнозування перебігу діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом визначення патогенетичної ролі факторів росту та генетичних предикторів.

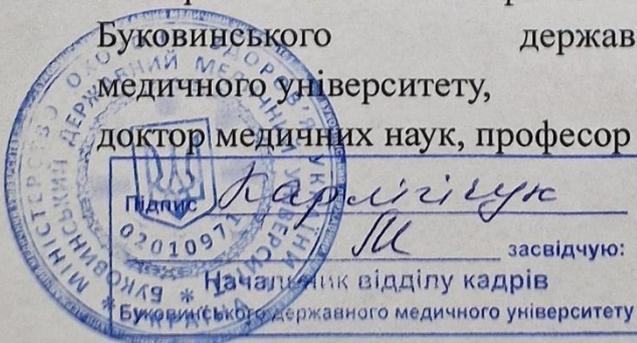
Виходячи з актуальності, обсягу та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Кудриля Івана Володимировича «Патогенетична, діагностична 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:

професор закладу вищої освіти
кафедри дитячої хірургії,
отоларингології та офтальмології

Буковинського державного
медичного університету,

доктор медичних наук, професор



Марина КАРЛІЧУК

Dr. Anna Francesca Scaramia 7