

ВІДГУК

офіційного опонента

завідувача кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора **ГИЧКИ Сергія Григоровича** на дисертаційну роботу **ЛАБ'ЯК Ірини Геннадіївни** на тему «Клініко-патоморфологічні особливості пошкодження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні», подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 20.601.114, що утворена згідно з наказом ректора Івано-Франківського національного медичного університету від 29.04.2026 р. № 541-д для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

Обґрунтування обраної теми дисертації

Обрана тема дисертаційного дослідження є актуальною як з наукової, так і з практичної точки зору, що зумовлено значним поширенням коронавірусної хвороби та цукрового діабету 2 типу, а також високою частотою їх поєднання в клінічній практиці. Відомо, що обидві патології асоціюються з ураженням печінки, однак механізми формування структурних змін при їх коморбідному перебігу залишаються недостатньо вивченими, особливо на морфологічному та ультраструктурному рівнях.

Сучасні наукові дані свідчать про багатофакторний характер ушкодження печінки при COVID-19, що включає вірус-індуковані, імунзапальні та мікроциркуляторні механізми. Водночас при цукровому діабеті 2 типу вже існує хронічний метаболічний фон, який знижує адаптаційні можливості печінки. Поєднання цих станів створює складну патогенетичну ситуацію, яка потребує комплексного вивчення з позицій клініко-морфологічної інтеграції.

Актуальність роботи також визначається відсутністю уніфікованих підходів до інтерпретації морфологічних змін печінки при зазначеній коморбідності, а також недостатнім рівнем узгодження між лабораторними та структурними показниками. У цьому контексті виконане дослідження спрямоване на систематизацію морфологічних проявів ураження печінки, встановлення їх зв'язку з біохімічними показниками та формування узагальнених морфологічних фенотипів.

Таким чином, обрана тема є своєчасною, науково обґрунтованою та має вагоме значення для поглиблення уявлень про патогенез ураження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні, а також для вдосконалення діагностичних підходів у патологоанатомічній та клінічній практиці.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного медичного університету та є складовою частиною комплексної науково-дослідної теми кафедри патологічної анатомії «Підвищення ефективності морфологічної діагностики захворювань у дорослих та дітей за наявності коморбідної патології» (номер державної реєстрації 0121U110770, термін виконання – 2021-2026 рр.).

Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, представлені у дисертаційній роботі, характеризуються високим рівнем обґрунтованості та базуються на значному обсязі власного фактичного матеріалу, отриманого в результаті комплексного дослідження. Вибірка є репрезентативною, сформована із дотриманням принципів порівнянності, із чітким розподілом на клінічні групи, що дозволило провести коректний міжгруповий аналіз і мінімізувати вплив випадкових чинників. Такий підхід забезпечує належну статистичну силу дослідження та підвищує достовірність отриманих результатів.

Методологія виконання роботи є сучасною, системною та логічно структурованою. Автором застосовано комплекс взаємодоповнюючих методів дослідження, включаючи клініко-патоморфологічний аналіз, гістологічні та ультраструктурні методи, а також лабораторно-біохімічні дослідження. Поєднання різнорівневих підходів дозволило не лише описати окремі зміни, а й простежити їх взаємозв'язки, що є принципово важливим для розуміння патогенезу ураження печінки при досліджуваних станах. Інтегративний характер дослідження значно підсилює його доказову базу та забезпечує багатовимірну інтерпретацію отриманих результатів.

Доказовість представлених даних підтверджується якісною ілюстративною базою: мікрофотографіями гістологічних препаратів, електронно-мікроскопічними зображеннями, а також численними таблицями та графічними матеріалами, що містять статистично опрацьовані результати. Така візуалізація не лише полегшує сприйняття матеріалу, а й виступає вагомим документальним підтвердженням достовірності наведених положень.

Отримані результати є статистично обґрунтованими, що забезпечено застосуванням адекватних методів аналізу даних, коректною оцінкою достовірності відмінностей та належною інтерпретацією показників. Важливо відзначити узгодженість результатів, отриманих на різних рівнях дослідження: морфологічному, ультраструктурному та лабораторному. Така конкордантність свідчить про внутрішню логічну цілісність роботи, відсутність суперечностей між її окремими розділами та підтверджує обґрунтованість зроблених висновків.

Висновки дисертації є чітко сформульованими, структурованими та повністю відповідають поставленій меті і завданням дослідження. Вони логічно впливають із отриманих результатів, не містять декларативних або недостатньо підтверджених положень і відображають основні наукові здобутки автора. Практичні рекомендації мають прикладний характер, є конкретними та орієнтованими на впровадження у патологоанатомічну та клінічну практику, зокрема в аспекті підвищення об'єктивності та стандартизації морфологічної діагностики.

Наукова новизна роботи є переконливою і полягає як у встановленні нових клініко-патоморфологічних та ультраструктурних особливостей ураження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні, так і у концептуальному узагальненні отриманих результатів. Запропоноване виділення морфологічних фенотипів ураження печінки має не лише описовий, але й узагальнюючий характер, що дозволяє по-новому інтерпретувати патогенетичні механізми розвитку змін. Особливого значення набуває встановлення узгодженості між морфологічними, ультраструктурними та лабораторними показниками, що формує цілісне уявлення про перебіг патологічного процесу при коморбідності.

Отримані результати суттєво доповнюють наявні наукові дані, розширюють сучасні уявлення про патоморфогенез ураження печінки та мають як фундаментальне, так і прикладне значення для медицини.

Основні положення дисертації знайшли належне відображення у наукових публікаціях автора. Опубліковані роботи охоплюють ключові результати дослідження, відповідають тематиці дисертації та забезпечують їх апробацію у фаховому науковому середовищі. Загальний обсяг публікацій (14), включаючи статті у фахових виданнях України та матеріали науково-практичних конференцій і конгресів із міжнародною участю, є достатнім і відповідає сучасним вимогам до дисертаційних досліджень.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані в дисертаційній роботі результати мають вагомe теоретичне та практичне значення і суттєво розширюють сучасні уявлення про клініко-патоморфологічні особливості летальних випадків при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні.

Теоретична цінність роботи полягає у поглибленні розуміння патогенетичних механізмів мультиорганної дисфункції за умов вірусного, метаболічного та коморбідного ураження, а також у формуванні цілісного уявлення про взаємозв'язок морфологічних, ультраструктурних і лабораторних змін. Запропоноване виділення лабораторно-біохімічних профілів критичного перебігу – цитолітичного (при COVID-19), метаболічно-диспротеїнемічного (при цукровому діабеті 2 типу) та синергічного запально-коагуляційного (при їх поєднанні) – є важливим узагальнюючим підходом, що відображає різні варіанти патогенезу.

Практичне значення дослідження полягає у можливості використання отриманих результатів у клінічній та патологоанатомічній практиці. Виділення

трьох морфологічних фенотипів ураження печінки (токсико-метаболічного, судинно-тромботичного та метаболічно-адаптивного) сприяє підвищенню точності морфологічної діагностики, дозволяє уточнювати патогенетичний варіант ураження та може бути застосоване при аналізі як секційного, так і біопсійного матеріалу.

Встановлені взаємозв'язки між біохімічними показниками (маркерами цитолізу, холестазу, системної запальної відповіді та коагуляції) і морфологічними змінами печінки створюють підґрунтя для ранньої ідентифікації пацієнтів із підвищеним ризиком тяжкого ураження печінки та мікросудинних порушень. Це має важливе значення для оптимізації клініко-лабораторного моніторингу та обґрунтування терапевтичної тактики, зокрема в умовах інтенсивної терапії.

Практична значущість роботи підтверджується впровадженням отриманих результатів у діяльність патологоанатомічних та діагностичних установ, а також їх використанням у навчальному процесі провідних медичних закладів вищої освіти України. Це свідчить про прикладну спрямованість дослідження та його відповідність сучасним потребам медичної науки і практики.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та основних положень дисертації

Дисертація Лаб'як Ірини Геннадіївни оформлена відповідно до чинних вимог до дисертаційних робіт МОН України. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 231 сторінці комп'ютерного тексту, з них 153 сторінок – основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису об'єкту і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків.

Анотація (подана, згідно вимог, на українській та англійській мовах) відображена актуальність проблеми, основні результати дослідження, перелік опублікованих праць.

Вступ викладено на 9 сторінках, у якому автор обґрунтовує актуальність обраної теми, описує зв'язок роботи з науковими програмами, висвітлює мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, висвітлює наукову новизну та особистий внесок, апробацію результатів дисертації, кількість публікацій, а також обсяг і структуру дисертаційної роботи. Мета дослідження сформульована чітко, відповідає спеціальності та поставленій темі дослідження.

Розділ 1 «Патогенетичні та морфологічні аспекти пошкодження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні (огляд літератури)», викладений на 20 сторінках (стор. 27–47), має чітку структуру і складається з трьох логічно взаємопов'язаних підрозділів: 1.1. «Етіопатогенетичні та морфологічні особливості коронавірусної хвороби (COVID-19)», 1.2. «Сучасні уявлення про морфологічні прояви пошкодження

печінки при цукровому діабеті 2 типу» та 1.3. «Перехресні механізми та клініко-патоморфологічні особливості при поєднанні COVID-19 і цукрового діабету 2 типу». У розділі послідовно та системно узагальнено сучасні наукові дані щодо ключових ланок патогенезу і морфологічних змін печінки при кожному з досліджуваних станів, а також при їх коморбідному перебігу. Особливу увагу приділено аналізу механізмів вірус-індукованого ушкодження, метаболічних порушень, мікроциркуляторних змін та імунозапальних реакцій, що формують складний характер ураження печінки. Важливим є те, що автор не обмежується описом окремих аспектів, а підкреслює їх взаємозв'язок і взаємопідсилення при поєднанні COVID-19 і цукрового діабету 2 типу. Розділ створює ґрунтовне теоретичне підґрунтя для виконання власного дослідження, чітко окреслює наявні наукові прогалини та обґрунтовує актуальність обраного напрямку. Розділ доповнений 1 таблицею.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» справляє цілісне та методично виважене враження і свідчить про високий рівень наукової організації виконаного дослідження.

Автором чітко визначено дизайн роботи, який базується на формуванні трьох клінічно обґрунтованих груп спостереження. Такий підхід дозволяє не лише здійснювати коректні порівняльні аналізи, але й розкривати особливості ураження печінки в умовах різних патогенетичних сценаріїв — вірусного, метаболічного та коморбідного.

Важливо підкреслити, що дослідження має виражений інтегративний характер: поєднання клінічних даних, біохімічних та коагуляційних показників із результатами світлооптичного та електронно-мікроскопічного аналізу забезпечує багаторівневу оцінку патологічного процесу. Такий підхід є сучасним і повністю відповідає принципам доказової медицини та морфологічної верифікації.

Методичний інструментарій, використаний у роботі, є достатнім і адекватним для досягнення поставленої мети. Опис морфологічних та ультраструктурних методів поданий послідовно, з акцентом на відтворюваність і стандартизацію дослідження. Використання валідованих напівкількісних шкал оцінки дозволяє підвищити об'єктивність аналізу та забезпечує можливість порівняння результатів із даними інших досліджень.

Слід також відзначити коректний підхід до статистичної обробки результатів, що базується на використанні адекватних методів аналізу залежно від типу розподілу даних. Це забезпечує достовірність встановлених взаємозв'язків між морфологічними та лабораторними показниками.

Окремої уваги заслуговує прагнення автора до максимальної об'єктивізації результатів шляхом стандартизації морфологічних критеріїв та врахування чинників, що можуть впливати на інтерпретацію змін.

У цілому розділ є логічно вибудованим, інформативно насиченим та достатнім для відтворення дослідження. Використаний комплекс методів повною мірою відповідає меті та завданням дисертаційної роботи і забезпечує належний рівень достовірності отриманих результатів.

У Розділі 3 (стор. 59-67), представленому на 8 сторінках, узагальнено результати клініко-патологоанатомічного аналізу летальних випадків у пацієнтів із COVID-19, цукровим діабетом 2 типу та їх поєднанням. У розділі подано структуру вибірки, клінічні характеристики, супутню патологію, а також безпосередні причини смерті з їх морфологічним підтвердженням. Особливу увагу приділено порівнянню досліджуваних груп, що дозволило окреслити відмінності перебігу захворювання, зокрема при коморбідності, яка асоціюється з більш тяжким перебігом і системністю ураження. Представлений матеріал виконує важливу функцію описово-аналітичної бази дослідження, забезпечуючи клінічний контекст для подальшої інтерпретації морфологічних та лабораторних змін. Розділ є логічно побудованим, інформативним та органічно інтегрованим у загальну структуру дисертації. Даний розділ представлений 3 таблицями, завершується узагальненим підсумком та переліком праць здобувача, в яких опубліковано дані результати.

У Розділі 4 (стор. 68-87) дисертаційної роботи представлено результати комплексного аналізу біохімічних і коагуляційних показників крові у пацієнтів із COVID-19, цукровим діабетом 2 типу та їх поєднанні, що дозволяє розкрити системні метаболічні та гемостазіологічні порушення, характерні для досліджуваних груп. Автором охоплено ключові лабораторні маркери, які відображають основні ланки патогенезу: показники цитолітичного синдрому, пігментного обміну, вуглеводного гомеостазу, системної запальної відповіді а також параметри коагуляційної системи. Такий підхід є методично виваженим і забезпечує всебічну оцінку функціонального стану печінки та системних реакцій організму. Суттєвою перевагою розділу є використання статистичних методів аналізу, що дозволило обґрунтувати достовірність виявлених відмінностей та уникнути описового підходу. Матеріал викладено послідовно, із логічним переходом від окремих показників до узагальненого висновку. Розділ органічно вписується в загальну структуру дисертації, формуючи необхідну основу для подальшого зіставлення лабораторних даних із морфологічними змінами печінки, що розглядаються в наступних розділах. Розділ містить 18 таблиць та 13 рисунків. Наприкінці розділу наведені праці здобувача, в яких висвітлені результати даного дослідження.

Розділ 5 (стор. 88–131), обсягом 43 сторінки, присвячений всебічному дослідженню морфологічних змін печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх коморбідності. Структурно розділ складається з двох підрозділів: 5.1 – «Світлооптична характеристика морфологічних змін печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні» та 5.2 – «Ультраструктурні особливості печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні». У першому підрозділі послідовно викладено результати гістологічного аналізу з акцентом на характері стеатозу, вираженості некротичних змін, запальної реакції, ступені фіброзу та особливостях мікроциркуляторних порушень у різних групах спостереження. Другий підрозділ містить результати електронно-мікроскопічного дослідження, що дозволяє деталізувати субклітинні зміни та уточнити механізми ушкодження, зокрема на рівні гепатоцитів і синусоїдального ендотелію. Розділ ілюстровано

41 рисунком та доповнено 7 таблицями, що відображають основні закономірності виявлених змін і забезпечують належний рівень наочності та доказовості. Представлений матеріал викладено послідовно, логічно структуровано, із чітким зіставленням результатів між досліджуваними групами. Розділ завершується узагальнюючим підсумком і переліком наукових публікацій автора.

Розділ 6 (стор. 132–151), обсягом 19 сторінок, присвячений аналізу взаємозв'язків між біохімічними показниками крові та морфологічними змінами печінки. Представлений матеріал суттєво посилює доказовість дисертаційного дослідження, підкреслюючи його інтегративний характер. Розділ добре ілюстрований (7 таблиць, 6 рисунків), логічно структурований і завершується узагальнюючим підсумком, а також переліком наукових публікацій автора.

У розділі *«Аналіз і узагальнення результатів дослідження»* (стор. 152–177), викладеному на 25 сторінках, здійснено глибоке та всебічне обговорення отриманих результатів із залученням сучасних літературних даних. Автор не лише узагальнює власні спостереження, а й проводить їх критичне зіставлення з результатами інших дослідників, що дозволяє чітко окреслити місце виконаної роботи у сучасному науковому дискурсі. Важливою перевагою є простеження причинно-наслідкових зв'язків між морфологічними, ультраструктурними та лабораторними змінами, що забезпечує цілісне розуміння патогенезу ураження печінки при досліджуваних станах. Узагальнення має логічно завершений характер, демонструє послідовність наукового мислення автора та переконливо підводить до сформульованих висновків.

Висновки (6 позицій, стор. 178–182) є обґрунтованими, відповідають поставленій меті та завданням, структурно узгоджені зі змістом роботи та відображають основні наукові здобутки дисертації.

Практичні рекомендації (стор. 183–185) мають прикладну спрямованість, базуються на отриманих результатах і можуть бути ефективно використані в патологоанатомічній та клінічній практиці.

Список використаних джерел подано на 27 сторінках (стор. 186–213) і налічує 223 джерела, серед яких як сучасні, так і фундаментальні праці (25 – кирилицею, 198 – латиницею). Оформлення бібліографії відповідає вимогам ДСТУ 8302:2015 та чинним нормативним документам щодо оформлення дисертацій.

Додатки (стор. 214–231) логічно доповнюють основний текст роботи, містять допоміжні матеріали та оформлені відповідно до встановлених вимог.

Зауваження і побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення.

За актуальністю, обсягом проведених досліджень, новизною отриманих результатів, сформульованих висновків та практичних рекомендацій представлена дисертація заслуговує на позитивну оцінку. При рецензуванні відмічено окремі орфографічні та стилістичні помилки та зауваження, які не впливають на зміст роботи:

1. У роботі зустрічаються окремі стилістичні повтори, зокрема при описі результатів у різних розділах (біохімічних та морфологічних), що частково пов'язано з необхідністю порівняльного аналізу.

2. Графічне представлення результатів є інформативним, проте у деяких випадках доцільнішою була б їх уніфікація щодо підписів них, зокрема щодо використання скорочень та позначень, що покращило б загальне візуальне сприйняття роботи.

Слід відмітити, що зауваження мають дискусійний характер, не впливають на достовірність отриманих результатів і не знижують наукової новизни роботи.

При рецензуванні рукопису, виникли кілька запитань, а саме:

1. Які морфологічні критерії дозволяли верифікувати мікротромбози в синусоїдах печінки?

2. Наскільки репрезентативними були досліджувані зразки печінки з огляду на можливу неоднорідність ураження?

3. Чи спостерігалися ознаки регенераторних процесів у печінці, і як вони інтерпретувалися?

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці.

Отримані в дисертаційній роботі результати заслуговують на впровадження у практику патологоанатомічних установ як такі, що сприяють підвищенню інформативності морфологічної діагностики уражень печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні. Запропонована систематизація морфологічних змін із виділенням фенотипів ушкодження може бути корисною для удосконалення формулювання патологоанатомічного діагнозу та інтерпретації патогенетичних механізмів.

Виявлені взаємозв'язки між лабораторними показниками та морфологічними змінами доцільно використовувати у клінічній практиці для комплексної оцінки стану пацієнтів, зокрема з метою раннього виявлення тяжкого перебігу та прогнозування ризику розвитку мультиорганної дисфункції.

Матеріали дисертації можуть бути рекомендовані для використання у навчальному процесі закладів вищої медичної освіти при викладанні дисциплін морфологічного та клінічного профілю, а також у системі післядипломної підготовки лікарів.

Перспективним є подальше використання отриманих результатів у наукових дослідженнях, спрямованих на розширення уявлень про патоморфогенез ураження печінки при коморбідних станах із залученням сучасних кількісних та молекулярних методів аналізу.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами експертної перевірки дисертаційної роботи Лаб'як І.Г. «Клініко-патоморфологічні особливості пошкодження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні» на наявність академічного плагіату встановлено, що текст роботи є оригінальним і не містить неправомірних запозичень. Показники подібності становлять: коефіцієнт подібності 1 – 3,23%, коефіцієнт подібності 2 – 0,46%.

Наведені дані підтверджують належний рівень академічної доброчесності здобувачки та коректність використання наукових джерел.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота ЛАБ'ЯК Ірини Геннадіївни «Клініко-патоморфологічні особливості пошкодження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні» (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Кіндратів Ельвіра Олександрівна) є самостійним, завершеним науковим дослідженням, що містить нове вирішення актуального наукового завдання щодо встановлення клініко-патоморфологічних закономірностей ураження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх коморбідному перебігу, що полягає у комплексному порівняльному клініко-патоморфологічному та лабораторно-біохімічному аналізі ураження печінки у пацієнтів із COVID-19, цукровим діабетом 2 типу та їх коморбідністю.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота «Клініко-патоморфологічні особливості пошкодження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні», за актуальністю, методичним рівнем виконання, використанням сучасних методів дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 та Постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, а її автор, ЛАБ'ЯК Ірина Геннадіївна, заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри патологічної анатомії
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
доктор медичних наук, професор



Сергій ГИЧКА