

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри технологій медичної діагностики та лікування ННЦ "Інститут біології та медицини" КНУ імені Тараса Шевченка, доктора медичних наук, професора МАЄВСЬКОГО ОЛЕКСАНДРА ЄВГЕНІЙОВИЧА, 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»

Ступінь актуальності обраної теми дисертації

Обрана тема дисертаційного дослідження є безперечно актуальною та своєчасною як з наукової, так і з практичної точки зору. Поширеність коронавірусної хвороби (COVID-19), її системний характер та здатність уражати різні органи і системи організму зумовлюють необхідність поглибленого вивчення морфологічних змін, зокрема в печінці як одному з ключових метаболічних органів.

Особливої ваги набуває проблема ураження печінки у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу, який сам по собі супроводжується розвитком стеатозу, запально-дистрофічних змін і фіброзу, що значно знижує компенсаторні можливості органа. Поєднання цих патологічних станів формує складний патогенетичний континуум, у якому переплітаються вірус-індуковані, метаболічні, судинні та імунзапальні механізми ушкодження.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених COVID-19, питання комплексної морфологічної оцінки ураження печінки при його поєднанні з цукровим діабетом 2 типу залишаються недостатньо вивченими. У науковій літературі відсутні систематизовані підходи до узагальнення морфологічних змін, їх зіставлення з лабораторними показниками, а також чіткі критерії диференціації варіантів ураження печінки в умовах коморбідності.

У цьому контексті проведення дослідження є обґрунтованим і доцільним, оскільки спрямоване на встановлення клініко-патоморфологічних та ультраструктурних особливостей ураження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні, а також на формування морфологічних фенотипів ушкодження з урахуванням їх зв'язку з лабораторними профілями.

Отримані результати мають важливе значення для поглиблення розуміння патогенезу ураження печінки, підвищення точності морфологічної діагностики та стандартизації підходів до інтерпретації змін у секційному та біопсійному матеріалі.

Таким чином, тема дисертації є актуальною, науково обґрунтованою та відповідає сучасним тенденціям розвитку клінічної патоморфології.

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

Положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, відзначаються високим ступенем наукової обґрунтованості та базуються на значному за обсягом і змістом фактичному матеріалі, отриманому в результаті комплексного дослідження. Робота виконана на репрезентативній вибірці, що охоплює достатню кількість спостережень, із чітким розподілом на досліджувані групи, що забезпечує коректність порівняльного аналізу та підвищує валідність отриманих результатів.

Методологія дослідження є сучасною, системною та логічно вибудованою. Автором використано комплекс взаємодоповнюючих методів – клініко-патоморфологічних, гістологічних, лабораторно-біохімічних та ультраструктурних – що дозволило всебічно охарактеризувати досліджувані процеси на різних рівнях організації. Такий інтегративний підхід суттєво підвищує доказовість отриманих результатів та забезпечує їх багатовимірну інтерпретацію.

Встановлені факти ілюстровані якісними мікрофотографіями гістологічних препаратів, електронними мікрофотографіями досліджуваних структур, діаграмами та таблицями зі статистично опрацьованими цифровими даними, що сукупно є доказово-документальним підтвердженням проведених досліджень, полегшують сприйняття матеріалу, підкреслюють високу ступінь обґрунтованості дисертаційних положень.

Достовірність результатів підтверджується застосуванням адекватних сучасних методів статистичного аналізу, коректною інтерпретацією отриманих даних та їх узгодженістю між різними рівнями дослідження. Важливо підкреслити, що встановлені морфологічні, ультраструктурні та лабораторні зміни мають взаємопов'язаний характер, що свідчить про внутрішню логічну цілісність роботи та відсутність суперечностей між окремими її розділами.

Висновки дисертації є чітко структурованими, логічно впливають із результатів власних досліджень, відповідають поставленій меті та завданням і не містять надмірних узагальнень чи недоведених положень. Практичні рекомендації є обґрунтованими, конкретними, мають прикладний характер і можуть бути впроваджені в патологоанатомічну практику для підвищення стандартизації та об'єктивізації морфологічної оцінки ураження печінки.

Наукова новизна дисертаційної роботи є безсумнівною і полягає не лише у встановленні нових клініко-патоморфологічних та ультраструктурних особливостей ураження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні, але й у концептуальному узагальненні отриманих даних із виокремленням морфологічних фенотипів ушкодження. Принципово важливим є те, що автором вперше продемонстровано

узгодженість між морфологічними, ультраструктурними та лабораторними змінами, що дозволило сформулювати цілісне уявлення про патогенетичні механізми ураження печінки при зазначеній коморбідності.

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

Основні положення дисертації достатньо повно та послідовно відображені у наукових публікаціях автора, які охоплюють ключові результати дослідження, відповідають темі роботи та забезпечують їх належну апробацію у фаховому науковому середовищі. Основні результати дисертаційної роботи викладено у 14 наукових публікаціях, із яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, 9 – у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресі з міжнародною участю. Обсяг та рівень публікацій свідчать про завершеність проведеного дослідження та його відповідність сучасним вимогам до дисертаційних робіт.

Таким чином, дисертаційна робота характеризується високим рівнем наукової обґрунтованості, достовірності, новизни та практичної значущості, а отримані результати є переконливими та такими, що заслуговують на позитивну оцінку.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційного дослідження мають вагоме теоретичне і практичне значення. У теоретичному аспекті вони поглиблюють сучасні уявлення про морфогенез ураження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні, дозволяють систематизувати різноспрямовані структурні зміни та обґрунтовують доцільність виділення морфологічних фенотипів, що відображають провідні патогенетичні механізми (вірусно-індуковані, метаболічні та мікроциркуляторні).

Практичне значення роботи полягає у розробці та впровадженні підходів до стандартизації патоморфологічної оцінки уражень печінки на основі комплексного врахування гістологічних та ультраструктурних ознак.

Запропоновані морфологічні фенотипи та критерії їх верифікації сприяють підвищенню діагностичної узгодженості, покращують інтерпретацію секційного та біопсійного матеріалу, а також дозволяють більш обґрунтовано зіставляти морфологічні зміни з клініко-лабораторними показниками.

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність патологоанатомічних та діагностичних закладів охорони здоров'я, де використовуються для удосконалення морфологічної діагностики, а також інтегровані в освітній процес профільних кафедр закладів вищої медичної освіти України, що сприяє підвищенню якості підготовки фахівців.

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

Дисертаційна робота має чітку, логічно вибудовану та науково обґрунтовану структуру, що повною мірою відповідає поставленій меті та завданням дослідження. Зміст роботи є послідовним: від аналізу сучасних літературних даних до представлення результатів власних досліджень, їх ґрунтовного узагальнення та формулювання висновків і практичних рекомендацій.

Анотація представлена двома мовами, відповідає основним положенням ДАК України щодо оформлення анотацій дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Вступ містить обґрунтування вибору теми, мету, завдання і методи дослідження, наукову новизну і практичне значення, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження. Вступ викладений на 9 сторінках.

У Розділі 1. «Патогенетичні та морфологічні аспекти пошкодження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні (огляд літератури)», викладеному на 20 сторінках (*стор. 27-47*) складається з трьох 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 цукровому діабеті 2 типу». В розділі системно висвітлено сучасні уявлення про патогенез і морфологію ураження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні, що створює належне теоретичне підґрунтя для проведення власного дослідження. Даний розділ містить 1 таблицю.

Розділ «Матеріал і методи» (стор. 48-51), виконаний на високому науково-методичному рівні та повністю відповідає сучасним вимогам до проведення клініко-морфологічних досліджень.

Автором продемонстровано чітку логіку побудови дизайну дослідження: сформовано три репрезентативні групи спостереження, які є співставними за основними демографічними показниками, що забезпечує коректність міжгрупових порівнянь. Наявність обґрунтованих критеріїв включення та виключення свідчить про методологічну виваженість підходу до формування вибірки.

Безперечною перевагою є комплексний характер дослідження, який поєднує клініко-патологоанатомічний, лабораторно-біохімічний, морфологічний та ультраструктурний рівні аналізу. Такий підхід забезпечує багатовимірну оцінку патологічних змін печінки та значно підсилює доказову базу роботи.

Методи морфологічного дослідження описані достатньо детально та послідовно, із зазначенням основних етапів обробки матеріалу, що гарантує відтворюваність результатів. Використання напівкількісних шкал оцінки (зокрема METAVIR) та стандартизованих морфологічних критеріїв сприяє уніфікації отриманих даних і забезпечує їх порівнянність.

Важливим є також урахування автором потенційних чинників впливу на результати дослідження, зокрема постмортальних змін, що підвищує достовірність морфологічної інтерпретації. Проведення аналізу на декількох ділянках печінки дозволяє підвищити репрезентативність отриманих результатів.

Статистична обробка даних виконана із застосуванням адекватних сучасних методів із урахуванням характеру розподілу показників, що забезпечує коректність отриманих висновків.

У цілому розділ є завершеним, логічно структурованим та достатнім для повного розуміння організації дослідження, а використаний комплекс методів – адекватним поставленій меті та завданням роботи. Розділ містить 5 таблиць.

Розділи власних досліджень 3–6 (стор. 59-151), представлені на 99 сторінках, є змістовними, інформативними та логічно взаємопов'язаними. Вони охоплюють клініко-патологоанатомічний аналіз, характеристику біохімічних і коагуляційних показників, світлооптичні та ультраструктурні зміни печінки, а також встановлення взаємозв'язків між морфологічними та лабораторними даними. Такий комплексний підхід дозволив автору всебічно розкрити досліджувану проблему.

Розділі 3 (стор. 59-67), що представлений на 8 сторінках, присвячений клініко-патологоанатомічному аналізу летальних випадків при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні. Подано характеристику досліджуваних груп із урахуванням клінічних даних, супутньої патології, безпосередніх причин смерті та основних морфологічних змін. Автором здійснено порівняльний аналіз між групами, що дозволило виявити особливості перебігу захворювання за умов коморбідності. Розділ має важливе значення як базовий етап дослідження, оскільки формує клініко-анатомічне підґрунтя для подальшого аналізу морфологічних і лабораторних змін, представлених у наступних розділах. В цілому матеріал викладено логічно та послідовно, а отримані результати є обґрунтованими і узгоджуються із загальною концепцією дисертаційної роботи. Розділ містить 3 таблиці. Завершується узагальнюючим підсумком та переліком праць здобувача, в яких опубліковано дані результати.

Розділ 4 (стор. 68-87) дисертаційної роботи, викладений на 19 сторінках, присвячений аналізу біохімічних та коагуляційних показників крові у пацієнтів із COVID-19, цукровим діабетом 2 типу та їх поєднанні і є важливим складовим етапом дослідження, що забезпечує клініко-лабораторне підґрунтя для подальшої морфологічної інтерпретації отриманих результатів. У розділі

послідовно представлено характеристику основних лабораторних параметрів, зокрема маркерів цитолізу (АЛТ, АСТ), холестазу (білірубін), вуглеводного обміну (глюкоза), а також показників системи гемостазу (протромбіновий час, протромбіновий індекс, МНВ, фібриноген). Аналіз проведено з урахуванням міжгрупових відмінностей, що дозволило виявити специфічні лабораторні профілі для кожної клінічної групи. Важливим є те, що результати подані не ізольовано, а зі статистичним аналізом, що підвищує достовірність висновків. Загалом розділ 4 є змістовно завершеним, методично обґрунтованим і формує цілісне уявлення про патогенетичні механізми ураження печінки при досліджуваних станах. Даний розділ містить 18 таблиць та 13 рисунків, завершується узагальнюючим підсумком та переліком праць здобувача, в яких опубліковано дані результати.

Розділ 5 (стор. 88–131), обсягом 43 сторінки, присвячений детальному **аналізу патоморфологічних змін печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні**. Розділ логічно структурований і 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 підрозділі 5.1 представлено системний аналіз гістологічних змін із детальною характеристикою стеатозу, некротичних, запальних і фібротичних процесів, а також порушень мікроциркуляції в печінці в досліджуваних групах. Підрозділ 5.2 доповнює отримані дані результатами електронно-мікроскопічного дослідження, що дозволяє поглибити розуміння субклітинних механізмів ушкодження, зокрема змін мітохондрій, ендотелію синусоїдів та ознак мікроангіопатії. Розділ містить 7 таблиць та ілюстрований 41 рисунком, що наочно відображають отримані результати, підвищують їх доказовість та полегшують сприйняття матеріалу. Розділ завершується аргументованим підсумком та переліком публікацій автора.

Розділ 6 (стор. 132-151), представлений на 19 сторінках, присвячений встановленню взаємозв'язків між біохімічними показниками та морфологічними змінами, що суттєво підсилює доказову базу роботи та

демонструє інтегративний характер дослідження. Розділ містить 7 таблиць, 6 рисунків завершується аргументованим підсумком та переліком публікацій автора.

У частині рукопису «**Аналіз і узагальнення результатів дослідження**», викладеному на 25 сторінках (*стор. 152-177*) всебічно і детально обговорено отримані результати. Узагальнення результатів є логічним підсумком проведеної роботи, у якому чітко простежується зв'язок між отриманими даними та сформульованими висновками.

Висновки у кількості 6 (*стор. 178-182*) сформовані здобувачем є обґрунтованими, відповідають меті та поставленим завданням, побудовані за змістом дисертації і відображають основні наукові результати дослідження.

Практичні рекомендації (*стор. 183-185*) мають прикладний характер, базуються на отриманих даних і можуть бути впроваджені в патологоанатомічну та клінічну практику.

Бібліографічний опис використаних джерел подано автором в алфавітному порядку на 27 сторінках рукопису (*стор. 186-213*). Із контент-аналізу джерельної бази рецензованої роботи випливає, що вона містить широкий спектр (223) як сучасних так і класичних (фундаментальних) джерел наукової літератури, з яких: 25 – подано кирилицею та 198 – латиницею.

Бібліографічний опис використаних джерел оформлений з урахуванням Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання» одним зі стилів, віднесених до рекомендованого переліку стилів з розміщенням їх у структурі рукопису дисертації відповідно “Вимог до оформлення дисертації”, затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Завершують рукопис **Додатки** до рукопису дисертації, які теж оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року (*стор. 214-231*).

Зауваження і побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на редакційні та технічні огріхи, механічні помилки, що вкралися при оформленні рукопису дисертації та ряд зауважень:

1. У роботі подекуди спостерігається певна термінологічна варіабельність (зокрема у використанні понять «середнє значення» та «медіана» при описі результатів), що не впливає на зміст отриманих результатів.

2. Опис морфологічних змін у окремих фрагментах роботи є надмірно деталізованим, що, з одного боку, підкреслює глибину проведеного аналізу, проте з іншого – дещо ускладнює сприйняття тексту.

3. У дисертаційній роботі некроз гепатоцитів, як і ряд інших морфологічних змін, оцінювався переважно за принципом «наявність/відсутність», що є цілком прийнятним для клініко-морфологічних досліджень порівняльного характеру. Водночас, використання методів кількісної морфометрії (зокрема визначення площі ураження або відсоткового співвідношення змін) могло б додатково підвищити об'єктивізацію отриманих результатів та деталізувати міжгрупові відмінності. Разом із тим, відсутність морфометричного аналізу не знижує достовірності висновків, оскільки поставлені завдання дослідження були досягнуті в межах обраного дизайну.

Зазначені зауваження мають дискусійний характер, не впливають на достовірність отриманих результатів і не знижують наукової новизни роботи, яка виконана на високому методичному рівні.

Водночас, по ходу рецензування рукопису, виникли кілька запитань, а саме:

1. Чим обґрунтовано вибір якісного підходу до оцінки морфологічних змін?

2. Які критерії були визначальними при віднесенні до морфологічних фенотипів? Чи можливе їх перекриття?

3. Як пояснити відсутність статистично значущих змін коагулограми при наявності морфологічних порушень мікроциркуляції?

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційної роботи доцільно широко впроваджувати у практичну діяльність патологоанатомічних відділень для підвищення об'єктивності та стандартизації морфологічної оцінки ураження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та їх коморбідності. Запропонований автором підхід до виокремлення морфологічних фенотипів ушкодження печінки може бути використаний при інтерпретації результатів як секційного, так і біопсійного матеріалу.

Встановлені лабораторно-біохімічні профілі доцільно враховувати у клінічній практиці при оцінці функціонального стану печінки, стратифікації пацієнтів за ступенем тяжкості перебігу захворювання та прогнозуванні несприятливих наслідків, зокрема в умовах інтенсивної терапії.

Отримані дані можуть бути використані у навчальному процесі на кафедрах патологічної анатомії, патофізіології, внутрішніх хвороб та ендокринології з метою поглиблення знань щодо патогенезу та морфології ураження печінки при коморбідній патології.

Крім того, результати дослідження доцільно застосовувати як наукове підґрунтя для подальших досліджень, спрямованих на поглиблене вивчення морфофункціональних змін печінки із застосуванням сучасних морфометричних і молекулярно-біологічних методів.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Згідно з наданим експертним висновком щодо перевірки на наявність академічного плагіату, у дисертаційній роботі Лаб'як І.Г. «Клініко-патоморфологічні особливості пошкодження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні» ознак плагіату не виявлено. Рівень оригінальності роботи є високим: коефіцієнт подібності 1 становить 3,23%, коефіцієнт подібності 2 – 0,46%. Отримані результати свідчать про дотримання здобувачкою принципів академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження.

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, ультраструктурних та лабораторно-біохімічних особливостей ураження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх коморбідності. Результати роботи є достовірними і практично значущими.

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 технологій
медичної діагностики та лікування
ННЦ "Інститут біології та медицини"
КНУ імені Тараса Шевченка,
доктор медичних наук, професор

Олександр МАЄВСЬКИЙ

ПІДПИС
ВЧЕНИЙ
КАРАУЛ
04.0

