

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента, кандидата біологічних наук, доцента, доцента кафедри фізіології людини і тварин Волинського національного університету імені Лесі Українки **Мотузюка Олександра Петровича** про дисертаційну роботу **Ющук Ганни Львівни** на тему «Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології», поданої до офіційного захисту в разову спеціалізовану вчену раду при Волинському національному університеті імені Лесі Українки на здобуття наукового ступеня доктора філософії із галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія

Актуальність дослідження. Під час тривалої епідемії COVID-19 став об'єктом зростаючого інтересу для науковців і медичних фахівців. Одним з ключових аспектів дослідження в цьому контексті є виявлення біомаркерів, які вказують на наявність та важкість перебігу постковідного синдрому. Дослідження біомаркерів даного захворювання є важливим етапом для розуміння його патофізіології та розроблення ефективних стратегій лікування. Визначення конкретних лабораторних показників може допомогти у вчасному виявленні та класифікації хворих, а також визначенні індивідуальних підходів до лікування.

Встановлення біомаркерів COVID-19 сприятиме розробці точних методів діагностики, що є критичним для ефективного ведення пацієнтів. Це може включати не лише лабораторні тести, але і застосування сучасних образних методів для визначення структурних та функціональних змін у різних органах. Біомаркери також можуть мати прогностичний характер, допомагаючи визначити ризик розвитку ускладнень та визначити стратегії ранньої профілактики. Це забезпечить можливість індивідуалізації підходів до лікування та попередження хронічних наслідків. Дослідження біомаркерів може виявити конкретні стратегії для лікування постковідного синдрому. Це відкриє нові перспективи для розробки цілеспрямованих терапій, спрямованих на корекцію молекулярних порушень, що лежать в основі захворювання.

Дослідження біомаркерів COVID-19 має величезний потенціал для покращення діагностики, прогнозу та лікування цього стану. Враховуючи комплексність його клінічного прояву, виявлення конкретних молекулярних ознак стане важливим кроком для забезпечення оптимального ведення пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційну роботу Ющук Г.Л. виконано відповідно до науково-дослідних тем Волинського національного університету імені Лесі Українки та є частиною наукового дослідження в рамках науково-дослідної тематики кафедри анатомії людини ВНУ ім. Лесі Українки «Скринінгове обстеження населення з метою ранньої діагностики захворювань молочної залози» (№ державної реєстрації 0124U001951).

Оцінюючи ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації Г.Л. Ющук, ми дійшли висновку, що наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що висвітлені у дисертаційній роботі, повною мірою відповідають меті і завданням та обґрунтовані наведеними даними згідно з результатами дослідження. Розв'язання поставлених у роботі завдань супроводжується використанням комплексу взаємозв'язаних сучасних методів дослідження. Отримані результати дослідження базуються на достатньому фактичному матеріалі, що цілком забезпечує належну достовірність і обґрунтованість основних наукових положень дисертаційної роботи та сформульованих у ній висновків. Ступінь вірогідності отриманих кількісних даних забезпечений значним обсягом дослідження, кількістю проведеними дослідженнями, отриманими цифровими даними, використанням у роботі сучасних методів дослідження та застосуванням адекватних методів математичного опрацювання матеріалів.

Усе зазначене вище в сукупності забезпечує обґрунтованість сформульованих у дисертації положень, висновків та рекомендацій.

Наукова новизна отриманих результатів. Слід відзначити, що дослідницею уперше: встановлено, що у хворих на COVID-19 збільшення з віком (від молодого до старечого) значень D-димеру, розрахункового індексу D-димер/фібриноген (від похилого до старечого віку), а також концентрації сечовини (від молодого до старечого). Обстежувані хворі молодого віку характеризуються нижчими рівнями лактату й лактатдегідрогенази. У групі хворих із летальним завершенням перебігу COVID-19 встановлено лімфопенію, лейкоцитоз й нейтрофіліоз, тромбоцитопенію, збільшення IG# та інтегральних індексів (NLR, d-NLR, IGLR×100, SII), підвищення біохімічних показників (аспартаттрансферази, лактатдегідрогенази, креатинінфосфокінази, сечовини, креатиніну, глюкози, лактату та рівня С-реактивного білка), підвищення значень показників гемостазу (D-димера, фібриногена, D-димера/фібриногену, міжнародного нормалізованого відношення, активованого часткового тромбoplastинового часу, розчинних фібрин-мономерних комплексів). У пацієнтів із важким перебігом COVID-19, порівняно з легкими, зафіксовано більшу кількість паличкоядерних лейкоцитів та розчинних фібрин-мономерних комплексів, меншу концентрацію тромбоцитів та рівня d-NLR. На основі отриманих результатів доведено, що ризик смертності (прогнозування летальність-одужання) корелює з рівнем NLR (при підвищенні значень показника на умовну одиницю зростання ризику для пацієнтів у 1,42 рази) та D-dimer (у 1,02 рази при підвищенні значень показника на $\mu\text{g/dL}$). За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу авторкою вперше доведено, що ризик настання летальності у хворих із COVID-19 (прогнозування летальність-одужання з важким перебігом) статистично достовірно асоціювався зі значеннями показників NLR (при підвищенні значень показника на умовну одиницю ризик зростає у 1,77 рази) та С-реактивного білка (при підвищенні значень на мг/мл ризик настання летальності збільшується у 1,02 рази). Ризик важкого перебігу захворювання (прогнозування важкий перебіг – легкий перебіг) статистично достовірно пов'язаний із кількістю паличкоядерних лейкоцитів (при збільшенні на

абсолютну одиницю у 4,96 рази). Окрім того, розроблено, науково обґрунтовано та апробовано авторську модель послідовного прогнозування перебігу коронавірусної інфекції з використанням предикторів NLR, dNLR, IGLR×100, PLR, SII. Апробація демонструє, що запропонована модель є ефективним методом диференціювання алгоритму терапії у хворих на COVID-19.

Оцінюючи **практичне значення отриманих результатів** дисертації, необхідно наголосити на тому, що отримані дані цілком можливо використовувати у практичній роботі. Результати проведеного дослідження стали підґрунтям для їх упровадження в практику лабораторного аналізу в клініко-діагностичних лабораторіях КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства» та КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» у формі практичного використання конкретизованих лабораторних показників крові та прогностичної моделі в клініко-діагностичних лабораторіях й диференціюванні лікувального процесу хворих на COVID-19 в стаціонарі.

Отримані результати та висновки можуть бути використані в освітньому процесі для планування подальших наукових досліджень на кафедрі гістології та медичної біології, кафедри анатомії людини Волинського національного університету імені Лесі Українки, а також можуть стати базою для вдосконалення викладання матеріалу здобувачам освіти на кафедрі анатомії людини медичного та дотичних кафедр медико-біологічного спрямування.

Оцінка змісту дисертації та її основних положень.

Представлена дисертація є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 4 розділів: огляду літератури, матеріали та методи дослідження, результатів досліджень, узагальнення отриманих результатів та висновків. Дисертаційну роботу викладено на 107 сторінках тексту. Вона містить 14 таблиць та 15 рисунків.

У **вступі** переконливо обґрунтовується необхідність проведення даного дослідження, чітко визначено його мету і завдання, виділено наукову новизну і практичне значення, надається інформація щодо апробації результатів дисертації та їх опублікування.

В **огляді літератури**, який складається із чотирьох підрозділів, представлено глибокий системний аналіз літературних джерел останніх років відносно етіології та патогенезу COVID-19, наведено характеристику найбільш важливих гематологічних показників важливих для прогнозу перебігу коронавірусної інфекції та клініко-лабораторні характеристики перебігу COVID-19 у пацієнтів різного віку та статі.

У **другому розділі** наведено детальний опис контингенту та досліджуваних груп, описані методи дослідження крові (ЗАК, визначення активності ферментів, параметрів гемостазу а також методика розрахунку низки індексів, таких як індекс системного запалення, коефіцієнт нейтрофілів-лімфоцитів, співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів та ін.) та статистичний аналіз даних.

У **третьому розділі** представлені дані про популяційні відмінності хворих на COVID-19 із різними формами тяжкості його перебігу та найбільш часто зустрівані патології у видужалих пацієнтів та у пацієнтів з летальним завершенням перебігу. У підрозділі 3.2.2. наведено статистично достовірні відмінності значень показників крові у хворих на COVID-19 чоловічої та жіночої статей із позитивним та летальним завершенням захворювання. У підрозділі 3.2.3. проаналізовано статистично достовірні вікові відмінності таких лабораторних показників крові, як кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну, лактатдегідрогенази, лактату, сечовини, Д-димеру та розрахункового індексу Д-димер/фібриноген.

Підрозділ 3.3. присвячений порівняльному аналізу результатів гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників у хворих з коронавірусною інфекцією з летальним завершенням та одужалих, підрозділ 3.4

порівняльному аналізу результатів гематологічних, біохімічних та гемостазиологічних показників у хворих з коронавірусною інфекцією із летальністю та одужалих із тяжким перебігом хвороби. У наступному 3.5 підрозділі проаналізовано результати лабораторних досліджень в одужалих хворих із легким і тяжким перебігом захворювання та описані показники крові, значення яких статистично достовірно відрізняються в обох групах.

У підрозділі 3.6. описано застосування моделі послідовного прогнозування з використанням предикторів NLR, dNLR, IGLR×100, PLR, SII як методу передбачення ризику виникнення тяжких станів хворих на COVID-19.

В Узагальненні здійснено порівняння отриманих результатів із аналогічними результатами інших дослідників та пояснення отриманих фактів.

Основні положення дисертаційної роботи відображені у восьми висновках, які чітко витікають із отриманих результатів, дають відповіді на питання, поставлені дисертанткою. У Додатках представлені акти впровадження отриманих результатів дисертаційного дослідження.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в опублікованих працях. Аналіз публікацій Ющук Г.Л. засвідчує їхню відповідність (кількісну та якісну) вимогам до оприлюднення результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії і надають авторці право публічного захисту дисертації. Зокрема, серед загальної кількості робіт здобувачки (9): 4 праці, в яких опубліковані основні результати (3 у фахових виданнях України, 1 робота у виданні, що внесене до наукометричної бази Scopus), 5 публікацій апробаційного характеру.

Під час детального аналізу структури та змісту дисертації, а також наукових публікацій за результатами дослідження, ознак порушення академічної доброчесності не виявлено.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

Водночас, до представленої дисертаційної роботи є низка зауважень/рекомендацій:

1. Вважаю доцільним зробити підсумок у кожному підпункті огляду літератури.
2. Малюнки у третьому розділі значно перевантажені фактажем, що значно ускладнює сприйняття. Доцільно кожен графік представляти та описувати окремо.
3. У тексті дисертації підписи до рисунків зроблені англійською мовою. Доцільно було б їх подавати українською.

У порядку дискусії варто отримати відповіді на такі запитання:

1. Чи встановлені вами відмінності лабораторних показників крові у хворих на Covid-19 з наявними супутніми патологіями та відсутністю супутніх патологій?

2. Яка ціль у застосуванні розрахункових індексів (предикторів) у дисертаційній роботі?

Разом з тим, висловлені зауваження мають дискусійний характер, суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації та ніяк не знижують її наукової і практичної цінності.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. На основі експертного висновку про перевірку на наявність академічного плагіату, унікальність дисертаційної роботи станом на 27.06.2024 року становить 96% і відповідно до п. 4.1. «Положення про систему запобігання та виявлення академічного плагіату в науковій та навчальній діяльності здобувачів вищої освіти, докторантів, науково-педагогічних і наукових працівників Волинського національного університету імені Лесі Українки» робота допускається до захисту.

Загальний висновок. Дисертаційна робота Ющук Г.Л. на тему «Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології» є завершеним самостійним дослідженням, яке за ступенем наукової новизни, достовірністю наведених результатів, теоретичною і

практичною цінністю, змістом та обґрунтованістю висновків відповідає вимогам наказу МОН від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» (із змінами) та 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 р. № 44 (із змінами), а її авторка – Ющук Ганна Львівна – заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Рецензент:

кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри фізіології людини
і тварин Волинського національного
університету імені Лесі Українки

Олександр МОТУЗЮК

Підпис доцента Олександра Мотузюка засвідчую.