

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Ющук Ганни Львівни «Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології», представлену до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія

1. Актуальність теми дисертації.

Актуальність теми дисертаційної роботи Ющук Ганни Львівни зумовлена тим, що вірус COVID-19 продовжує циркулювати та мутувати, тому слід бути готовим до появи нових штамів.

Пандемія COVID-19 уже позаду, проте люди продовжують хворіти на коронавірус по всьому світу. Україна не стала винятком, хоча нинішні масштаби хвороби стали набагато меншими. Станом на 10.01.2024 року, згідно зі статистикою, у світі понад 700 млн осіб хворіли на коронавірус, приблизно 7 млн осіб померли. В Україні в цей час хворих на "корону" - понад 5,5 млн осіб (це 13% населення), понад 100 тис. осіб померли.

В Україні коронавірус остаточно переходить в розряд сезонних захворювань. Про це повідомив головний державний санітарний лікар Ігор Кузін в ефірі телемарафону. За його словами, українці кожного сезону будуть стикатися з коронавірусом, який продовжить мутувати. Але характер мутацій COVID-19 не дає підстав вважати, що він стане агресивнішим. За даними Кузіна, з початку пандемії COVID-19 в Україні було зафіксовано понад 5,5 млн випадків захворювання, а від ускладнень померли майже 112 тис. осіб. При цьому понад 15 млн українців отримали дві дози вакцини проти коронавірусу. У розпал епідсезону в Україні фіксувалося інтенсивне зростання захворюваності, особливо серед дітей до 17 років. В січні в Україні було зареєстровано кілька випадків нової мутації коронавірусу "Дженні", який є однією з варіацій штаму коронавірусу "Омікрон".

На даний час існує потреба у швидких, дешевих і широкодоступних гематологічних біомаркерах для спрощення процесу діагностики та ефективного лікування пацієнтів із COVID-19.

Все вищесказане визначає актуальність та своєчасність даного дисертаційного дослідження.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційну роботу виконано в рамках державної програми «Здоров'я нації» відповідно до плану науково-дослідних робіт Волинського національного університету імені Лесі Українки та є частиною наукового дослідження в рамках науково-дослідної теми кафедри анатомії людини «Скринінгове обстеження населення з метою ранньої діагностики» (номер державної реєстрації 0124U001951). Дисертантка була співвиконавцем цієї НДР.

Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Використані автором методи дослідження сучасні, дозволяють вирішити поставлені завдання, а статистичний аналіз забезпечив оцінку вірогідності отриманих результатів. Усі наукові положення роботи, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані та відповідають меті й завданням дослідження.

За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, серед яких 3 – у фахових наукових виданнях України, 1 – у виданні, включеному до наукометричної бази Scopus та 5 – у матеріалах наукових конференцій. У працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Авторкою вперше з'ясовано, що підвищені ризики тяжкого перебігу COVID-19 і його летального завершення пов'язані з чоловічою статтю, похилим і старечим віком та наявними супутніми патологіями.

Найбільшу діагностичну точність прогностичного диференціювання методом ROC-аналізу двох можливих результатів перебігу COVID-19 (летальність – одужання) виявлено для абсолютного вмісту нейтрофілів, співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, індексу системного запалення,

підвищеної активності креатинфосфокінази, вмісту D-димерів, розчинних фібрин-мономерних комплексів.

Особливою новизною, на нашу думку, є розроблена прогностична модель превентивного прогнозування перебігу коронавірусної інфекції з використанням наступних предикторів: коефіцієнта співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, показника омолодження гранулоцитарного паростка, коефіцієнта співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів, індексу системного запалення. Практична апробація демонструє, що запропонована модель є ефективним методом диференційованого підходу до терапії хворих на COVID-19.

В опублікованих працях належним чином і в повному обсязі представлені результати лабораторних досліджень та статистична обробка непараметричних даних, що завершуються закономірними науковими висновками, аргументованими узагальненнями.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані здобувачем наукові положення роботи базуються на достатньому фактичному матеріалі (198 жінок та чоловіків віком від 34 до 96 років із лабораторно підтвердженим COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні) із використанням сучасних інформативних біохімічних, гематологічних, гемостазіологічних методів дослідження та детального статистичного опрацювання цифрових даних, що в цілому дозволило обґрунтувати ряд тверджень, які мають важливе практичне і теоретичне значення.

Робота виконана із застосуванням принципів доказової медицини. Достатня для статистичної обробки кількість спостережень дозволяє вважати отримані результати вірогідними. Використання параметричних або непараметричних статистичних критеріїв було зумовлено відповідністю отриманих числових значень нормальному чи ненормальному розподілу. Аналіз даних і створення рисунків здійснювали за допомогою статистичних програм MedCalc (версія 20.113) та Statistica. Використано методологію

логістичної регресії.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Автор демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, уміння конкретизувати, планувати та вирішувати наукові завдання. Здобувач повністю володіє методикою обстеження, алгоритмами класичних та сучасних методів дослідження (біохімічних, гематологічних, гемостазіологічних, статистичних).

Тому вважаю, що поставлені наукові завдання автором виконані на високому методологічному рівні, а Ющук Ганна є зрілим науковцем, що оволоділа необхідними компетентностями рівня доктора філософії.

6. Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.

Отримані автором на підставі виконаних досліджень результати дозволяють розширити та поглибити сучасні уявлення щодо актуальної проблеми особливостей лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку, статі та наявності супутніх патологій і практичної реалізації питання розробки прогностичної моделі для стратифікації перебігу коронавірусної інфекції у пацієнтів.

Результати дисертаційного дослідження полягають у встановленні конкретизованих гематологічних, біохімічних та гемостазіологічних показників крові та їх використання клініцистами як прогностичної стратифікації ризику пацієнтів із COVID-19 та є векторними для оптимізації розподілу обмежених людських і технічних ресурсів, а також лабораторними біомаркерами адекватного специфічного лікування хворих.

Створена авторська модель прогнозування тяжкості перебігу коронавірусної хвороби в ушпиталених пацієнтів апробована в клініко-лабораторних відділеннях КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради та КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства і дитинства», є практичним використанням для її подальшого поглибленого вивчення з метою оптимізації розподілу

обмежених людських і технічних ресурсів, а також лабораторними біомаркерами адекватного специфічного лікування хворих.

Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні нормальної та патологічної анатомії та фізіології, клінічної лабораторної діагностики, у роботі науково-дослідних лабораторій із відповідним науковим спрямуванням.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Ющук Ганни побудована та оформлена згідно з чинними рекомендаціями наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. Дисертаційна робота викладена на 155 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 108 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, розділу власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел (всього 240 бібліографічних описів), додатків. Роботу ілюстровано 15 рисунками і 14 таблицями.

Дисертація містить анотації українською та англійською мовами, список друкованих праць із зазначенням особистої участі здобувача, перелік умовних позначень.

У *Вступі* автором викладена актуальність роботи, чітко сформульована мета дослідження, яка полягала у вивченні особливостей лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку, статі та наявних супутніх патологій та розробці прогностичної моделі стратифікації перебігу захворювання у пацієнтів із коронавірусною інфекцією.

Сформульовані здобувачем завдання дослідження дозволили досягнути мети. Авторкою визначена наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, наведені дані щодо особистого внеску у виконання наукового дослідження, апробації отриманих результатів та публікацій за темою дослідження.

Розділ 1. *«Сучасні погляди на клінічну та лабораторну характеристику коронавірусної інфекції Covid-19» (огляд літератури)* складається з чотирьох підрозділів, викладений на 29 сторінках. У цьому

розділі здобувач проводить аналіз літературних даних, які висвітлюють основні напрямки досліджень із проблеми, яка вивчається. Матеріали розділу викладені в доступній формі. Дисертант використала сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела, аналіз яких доводить актуальність обраної теми дослідження.

Розділ 2. *«Дизайн дослідження»* складається з трьох підрозділів, викладений на 5 сторінках. У ньому представлено дизайн дослідження, описані принципи формування груп спостереження, методика. Авторка наводить характеристику, обґрунтування обраних методик. Обрані методи дослідження (біохімічні, гематологічні, гемостазіологічні) відповідні до мети та завдань дослідження, а застосовані методи статистичного аналізу цифрових даних відповідно до нормальності розподілу не викликають сумніву у вірогідності висновків роботи.

Побудову прогностичної моделі здійснювала з використанням логістичного регресійного аналізу.

Дослідження виконано відповідно до положень Гельсінської декларації та з дотриманням усіх загальноприйнятих біоетичних норм та положень. Комісія з біоетики КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради погодила це дослідження. Комітет з біоетики ухвалив, що дослідження не суперечить загальноприйнятим міжнародним біоетичним нормам щодо проведення клінічних досліджень із залученням людей. Отримані результати можуть бути використані в опублікованих матеріалах (витяг з протоколу № 1 від 22 грудня 2022 року).

Розділ 3. *«Характеристика клініко-лабораторних показників хворих на коронавірусну інфекцію різного віку, статі та наявності супутньої патології» (Результати власних досліджень)* складається з шести підрозділів, викладений на 37 сторінках, ілюстрований 14 таблицями, 14 рисунками.

Перший підрозділ присвячений демографічній характеристиці обстежуваних пацієнтів з COVID-19. Другий підрозділ присвячений опису лабораторних показників хворих на COVID-19 залежно від статі, супутніх патологій та віку. У наступних трьох підрозділах докладно аналізуються ROC-

криві лабораторних показників у хворих, залежно від форми перебігу хвороби. Шостий підрозділ присвячений побудові прогностичної моделі для передбачення тяжкого перебігу COVID-19 на основі визначених предикторів.

Розділ 4. *«Аналіз та обговорення результатів дослідження»* викладений на 10 сторінках та є традиційним логічним завершенням дисертаційної роботи. У даному розділі дисертант підводить підсумок наведених у роботі результатів дослідження, детально, доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, співставляє їх із відомими даними вітчизняної та іноземної літератури, доводить актуальність наукової роботи та показує важливість проведених наукових досліджень, подальшу їх перспективу.

Висновки відповідають завданням дослідження, обґрунтовані, конкретні, лаконічні, містять кількісні показники та загалом є квінтесенцією виконаного дослідження.

Список використаних джерел літератури налічує 240 праць, абсолютна більшість яких опублікована впродовж останніх п'яти років.

Робота містить додатки, в яких представлені таблиці з фактичними даними лабораторних досліджень, наведені і проаналізовані з використанням прогностичної моделі 2 клінічні випадки та 2 акти впровадження результатів дослідження у навчальний процес.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дослідження.

Дисертаційна робота Ющук Ганни Львівни *«Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології»* має вагомим практичне значення. Представлені результати дослідження лабораторних особливостей у хворих на COVID-19 різного віку, статі та з наявними супутніми патологіями можуть бути впроваджені у клінічну практику в якості розробленої прогностичної моделі для стратифікації перебігу коронавірусної інфекції у пацієнтів.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача:

За змістом і оформленням дисертація Ющук Ганни відповідає вимогам до

дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Принципових зауважень при рецензуванні роботи не виникло, є побажання, які не є принциповими щодо суті роботи та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому, а також дискусійні запитання:

1. У дисертаційній роботі наявні орфографічні та стилістичні помилки.
2. У розділі 2 потрібно було б докладніше описати принципи методів дослідження та розшифровку інтегративних індексів.
3. Як Ви проводили вікову періодизацію?
4. Чому Ви використовували непараметричні статистичні методи для опрацювання отриманих лабораторних досліджень?
5. Яке значення мають зміни показника IG# у хворих на COVID-19?

10. 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 98% 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 університета імені Лесі Українки» робота допускається до захисту.

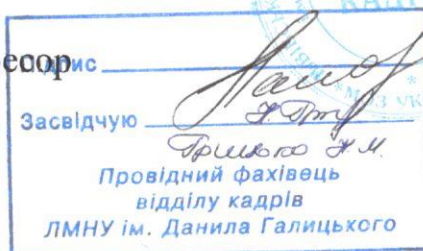
11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Ющук Ганни Львівни «Особливості лабораторного статусу хворих на COVID-19 залежно від віку та супутньої патології» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримані науково обгрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову задачу із встановлення особливостей лабораторного статусу у хворих на COVID-19 різного віку, статі та з наявними супутніми патологіями і практичної реалізації питання розробки прогностичної моделі для стратифікації перебігу коронавірусної інфекції у пацієнтів.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, рівнем проведених досліджень, обґрунтованістю наукових положень і обсягом роботи дисертація повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44, а її автор заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 09 Біологія за спеціальністю 091 Біологія.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, академік НАН ВО України, доктор медичних наук, професор



Любов ЛАПОВЕЦЬ