

ВІДГУК ОПОНЕНТА

Доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри
клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України

Курченка Андрія Ігоровича

на дисертаційну роботу асистентки кафедри інфекційних хвороб та клінічної
імунології медичного факультету Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

Веклич Ксенії Артемівни

за темою: «Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової
інфекції та виникненні ускладнень»,

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.051.066

Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна,

що утворена наказом МОН України від 02.12.2021 р. №1296 для розгляду та
проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора
філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222
«Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та Центру США з контролю та профілактики захворювань, показники смертності від корової інфекції у всьому світі в період з 2016 по 2019 роки зросли на 50%, а показник захворюваності в 2019 році був найвищим з 1996 року, при чому зростання показників було зареєстровано у всіх регіонах ВООЗ.

Відомо, що при кровій інфекції має місце значна імуносупресія, що пов'язана зі здатністю вірусу вражати В-лімфоцити, Т-лімфоцити, макрофаги та дендритні клітини. Проте в процесі літературного пошуку масштабних даних щодо дослідження особливостей гуморальної ланки імунітету, на тлі яких розвивається корова інфекція різних ступеней тяжкості та її ускладнення, не знайдено. Крім того, у науковій літературі бракує даних щодо дослідження рівню експресії Toll-like рецепторів на імунокомпетентних клітинах периферійної крові пацієнтів з кором та зв'язку рівня їх експресії з

тяжкістю перебігу захворювання та ризиком розвитку ускладнень. Практично відсутні дослідження змін рівнів загальних та вірус-специфічних імуноглобулінів та їх авідності при зазначеній інфекції.

Таким чином, тема дисертаційної роботи Веклич Ксенії Артемівни «Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень» є актуальною, дослідження має значущість як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи (НДР) кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» (№ держреєстрації 0117U004874).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, програма досліджень чітко відповідає меті та вирішенню завдань. Дослідження ґрунтується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі. Для вирішення поставлених задач та досягнення мети було проведено дослідження на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна – КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» протягом 2017-2019 років. Для виконання поставленої мети було обстежено 108 пацієнтів з коровою інфекцією, які при проведенні клініко-анамнестичних та інструментальних досліджень були розподілені на 4 групи: 1 група – пацієнти з гострою коровою інфекцією середнього ступеня тяжкості, що не

мали ускладнень та знаходились на лікуванні у загальному відділенні (40 осіб, 37%); 2 група – пацієнти з гострою коровою інфекцією середнього ступеня тяжкості, що мали позагоспітальну пневмонію та знаходились на лікуванні у загальному відділенні (43 особи, 40%); 3 група – пацієнти з гострою коровою інфекцією тяжкого ступеня тяжкості, що не мали ускладнень та знаходились на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (16 осіб, 14,7%); 4 група – пацієнти з гострою коровою інфекцією тяжкого ступеня тяжкості, що мали позагоспітальну пневмонію та знаходились на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (9 осіб, 8,3%). Вік пацієнтів, залучених у дослідження, знаходився у діапазоні від 18 до 40 років (середній вік $27,35 \pm 0,70$ років). У загальній кількості пацієнтів процентна кількість жінок - 48% ($n = 52$), чоловіків – 52% ($n = 56$). Контрольна група складалася з 40 клінічно здорових осіб, що не мали клінічних проявів корової інфекції, не контактували із хворими на кір та не мали критеріїв виключення; середній вік $22 \pm 1,2$ роки.

У дисертаційній роботі використані сучасні загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, імуноферментні, імунологічні методи дослідження хворих на кір, а також статистичні методи.

Таким чином, грамотний методологічний підхід, сучасний рівень використаних методів дослідження, репрезентативність вибірки та актуальні статистичні методи, чітке формулювання мети і завдань дослідження, вирішення яких у сукупності розв'язують наукову задачу, дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки та рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Результатом проведеного комплексу загальноклінічних, лабораторних, інструментальних, імунологічних та імуноферментних досліджень стало поглиблення вже існуючих та отримання нових даних про роль імунної системи у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень.

Дисертантом вперше досліджено зміни рівнів про- та протизапальних цитокінів в динаміці перебігу захворювання, визначено типи цитокінового треагування на корову інфекцію. Доповнено дані щодо титрів специфічних IgG-антитіл і їх авідності, а також рівню загальної імунореактивності організму при коровій інфекції різних ступенів тяжкості. Вперше проведено визначення рівнів аутоантитіл до нативної ДНК (ADNA-2), мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1), антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран, циркулюючих імунних комплексів, активності системи коагуляції, рівнів експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові та встановлено зв'язок отриманих показників із тяжкістю перебігу корової інфекції та ризиком розвитку ускладнень.

Практичне значення результатів досліджень

Дисертантом запропоновано та обгрунтовано необхідність проведення моніторингу лейкоцитарних індексів клітинної реактивності (ЛІКР), рівнів цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІНФ α , ІНФ γ), вірус-специфічних IgG-антитіл та їх авідності для прогнозування тяжкості перебігу корової інфекції та розвитку ускладнень (Свідectво на авторське право на «науковий літературний твір «Використання комбінації показників приросту рівнів інтерферонів альфа та гамма, авідності імуноглобулінів класу G та зміни показників індексу зсуву лейкоцитів крові у прогнозуванні тяжкості перебігу корової інфекції» №102652 від 17.02.2021). Аргументовано необхідність дослідження рівня аутоантитіл до фосфоліпідів клітинних мембран, IgG до мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1) та IgG до нативної ДНК (ADNA-2), моніторингу показників системи коагуляції крові та циркулюючих імунних комплексів. Запропоновано математичне прогнозування тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі на підставі характеру їх імунореактивності.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Теоретичні та практичні результати дисертаційних досліджень впроваджені у лікувальний процес КНП ХОР Обласна клінічна інфекційна лікарня (акт впровадження від 23.03.2021р.), ОКНП «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці (акт впровадження від 12.04.2021р.), навчальний процес на кафедрах Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна акт впровадження від 22.10.2020р.), Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 14.05.2021р.), Дніпровського державного медичного університету 27.04.2021р.), Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 17.12.2020р.).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані у наукових журналах та матеріалах науково-практичних конференцій. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 17 наукових праць, серед яких: 6 статті у наукових фахових виданнях України (серед яких 1 у виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science), 2 статті у періодичному науковому виданні держави-члена ЄС (серед яких 1 у виданні, що входить до наукометричної бази Scopus), 9 матеріалів та тез доповідей на конференціях.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Основні наукові, теоретичні та практично-прикладні положення дисертаційної роботи Веклич К.А. відображені у анотації у повному обсязі. Дисертаційна робота є завершеною науковою працею та відповідає спеціальності 222 «Медицина». Дотримання академічної доброчесності наявне.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота Веклич К.А. «Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень»

написана за класичними принципами. Дисертація викладена на 163 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 28 таблицями, 29 рисунками та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених дослідження, висновків, списку використаної літератури, що містить 124 джерела (з них 20 кирилицею, 104 латиною) і займає 14 сторінок, додатків. За структурою робота пропорційна.

Перший розділ. Огляд літератури проведено з використанням достатнього об'єму вітчизняної та зарубіжної літератури. Автором представлені сучасні погляди на етіологію та патогенез корової інфекції, її клінічні прояви та необхідність дослідження невирішених питань. Здобувачем опрацьованого достатню кількість сучасних літературних джерел за темою дисертації та висвітлені проблемні питання, які потребують поглибленого вивчення. Розділ ілюстровано 1 рисунком.

Другий розділ містить 2 підрозділи, де докладно описані критерії залучення пацієнтів до дослідження та критерії виключення, розподіл пацієнтів на групи, зстосовані методи дослідження та статистичні методи обробки даних. Розділ містить 2 таблиці.

Третій розділ присвячено клініко-лабораторній характеристиці перебігу корової інфекції. Розділ має три підрозділи, містить 7 таблиць та проілюстрований 2 рисунками.

У **четвертому розділі** автор аналізує характер цитокінової реакції на корову інфекцію пацієнтів, залучених у дослідження та встановлює зв'язок між змінами рівнів цитокінів та тяжкістю перебігу захворювання і розвитком ускладнень.

Розділ містить 3 таблиці та проілюстровано 7 малюнками.

У **п'ятому розділі** автор описує та аналізує характер специфічної гуморальної імунної реакції хворих на корову інфекцію різного ступеня тяжкості. Розділ проілюстровано 2 рисунками та містить 3 таблиці.

Шостий розділ присвячено опису та аналізу характеру змін системи комплемента, рівнів загальних імуноглобулінів А, М, G та Е та циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів, залучених у дослідження. Розділ має 2 таблиці та проілюстрований 4 рисунками.

У **сьомому розділі** розглядаються аутоімунні реакції пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості. Розділ містить 2 таблиці та проілюстрований 1 рисунком.

У **восьмому розділі** автор описує особливості експресії Toll-like рецепторів 9 типу на імунокомпетентних клітинах периферійної крові пацієнтів, залучених у дослідження та проводить аналіз кореляційних зв'язків між рівнями основних цитокінів та рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу. Розділ має 2 підрозділи, містить 4 таблиці та проілюстрований 7 рисунками.

Дев'ятий розділ присвячено математичному прогнозуванню тривалості перебування пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості на стаціонарному лікуванні. Розділ містить 4 таблиці та проілюстрований 6 рисунками.

У **десятому розділі** проводиться аналіз та узагальнення отриманих результатів. Здобувачка продемонструвала навички критичного мислення, співставлення власних результатів з даними інших дослідників, що свідчить про високий рівень наукової кваліфікації дисертанта. Обґрунтована необхідність проведення моніторингу лейкоцитарних індексів клітинної реактивності (ЛКР), рівнів цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІНФа, ІНФγ), вірус-специфічних IgG-антитіл та їх авідності для прогнозування тяжкості перебігу корової інфекції та розвитку ускладнень.

Висновки дисертації логічно витікають з аналізу та узагальнення результатів дослідження та повністю відповідають положенням, сформульованим в меті і завданнях. Дисертаційне дослідження містить дані, що складають новизну в теоретичному і практичному відношеннях.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, у якому чітко зазначені мета та завдання, вірно обрані методологічні і методичні інструменти, витримана послідовність наукового пошуку, з наступним аналізом даних. Все викладене вище дозволяє вважати, що сформульовані в дисертації положення, висновки та практичні рекомендації є науково обґрунтованими.

Поряд з позитивною оцінкою роботи слід відмітити ряд зауважень та побажань

Автор у окремих реченнях вдається до застосування перекладацької кальки, русизмів, подекуди мають місце стилістичні недоречності. Але зазначене не усуває значимості виконаної роботи, її науково - дослідницького сенсу.

У дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чому автором було вибрано саме такий спектр цитокінів для дослідження?
2. Чи проводився моніторинг антитіл до кору в динаміці процесу паралельно з вивченням цитокінів?
3. В чому полягає особливість вивчення Toll-like рецепторів 9 типу у людини для з'ясування імунопатогенезу дії РНК вірусів?

Висновок

Дисертаційна робота Веклич Ксенії Артемівни «Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень» подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є закінченою науковою самостійно виконаною працею, у якій вирішено актуальну наукову задачу по поглибленню знань щодо імунологічних порушень, які призводять до розвитку середньотяжких та тяжких форм корової інфекції та розвитку її

ускладнень та удосконалення прогнозування перебігу захворювання шляхом моніторингу лейкоцитарних індексів клітинної реактивності (ЛКР), рівнів цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІНФ α , ІНФ γ), вірус-специфічних IgG-антитіл та їх авідності. Зроблені зауваження та побажання не мають принципового значення та не зменшують наукову та практичну цінність роботи. Таким чином дисертаційна робота Веклич К.А. «Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень» повністю відповідає вимогам, передбаченим пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, внесеними відповідно до постанови Кабінету Міністрів України № 979 від 21 жовтня 2020 року), відносно дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження звання доктора філософії.

Офіційний опонент

завідувач кафедри
клінічної імунології та алергології
з секцією медичної генетики
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України

Андрій КУРЧЕНКО

