

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри  
інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету**

**Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна**

**Попова Миколи Миколайовича**

**на дисертаційну роботу Гайдучка Ігоря Григоровича «Імунопатологічні  
синдроми у хворих на системні аутоімунні хвороби: імунопатогенез та  
тактика ведення», що подається у спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 при  
Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства  
освіти і науки України на здобуття наукового ступеня доктора медичних  
наук за спеціальністю 14.03.08 «Імунологія та алергологія»**

### **Актуальність теми.**

Дисертаційна робота «Імунопатологічні синдроми у хворих на системні аутоімунні хвороби: імунопатогенез та тактика ведення» присвячена вирішенню важливого науково-практичного завдання, а саме менеджменту хворих на системні аутоімунні хвороби (САХ) з врахуванням домінуючих імунопатологічних станів (ІПС) у них. Враховуючи активний розвиток системних та органних ускладнень у хворих на САХ, порушення їх якості життя, швидкий розвиток інвалідизації та підвищену летальність, є необхідність більш глибокого осмислення патогенетичних імунологічних та молекулярно-генетичних процесів, які відіграють домінуючу роль у особливостях перебігу САХ.

Існують цікаві розробки, присвячені імунозалежним процесам – імунодефіцитним, аутоімунним та гіперергічним у хворих на САХ (зокрема при СЧВ, СВ, РА, ПХ). При цьому виникають питання – які патогенетичні механізми пов'язують ці хвороби між собою і які особливості патогенезу їх перебігу, особливо органних та системних ускладнень? Саме ці нозології дають найбільшу кількість ускладнень, що призводять до швидкої інвалідизації хворих. Особливо актуальним є питання епігенетичного впливу системи miR на імунопатогенез вказаних хвороб та формування ускладнень при цьому.

Безсумнівно, успіх будь-яких терапевтичних втручань повністю залежить

не тільки виду імунодіагностичних процедур, а й від розуміння ролі імунопатологічних процесів у формуванні певних видів синдромів при САХ, персоніфікованого підходу до лікування. Це дозволить загалом сконцентрувати ресурсні можливості медицини, підвищуючи її ефективність та економічність.

За умов пандемії коронавірусної інфекції зростає роль фармакотерапії супроводу імунопатологічних синдромів особливо у хворих на САХ. Незважаючи на численні публікації про COVID-19, лікування пацієнтів з САХ на сьогоднішній день є одним із актуальних і потребує переосмислення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему «Прогнозування розвитку вірус-індукованих фенотипів імунозалежних хвороб з персоніфікацією їх діагностики та лікування» (Державний реєстраційний № 0118Ш00110) у 2017-2022рр. Дисертаційна робота виконана також у відповідності до плану науково-дослідних робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти за темами «Удосконалення організаційно- правової процедури забезпечення ліками пацієнтів з позиції судової фармації, організації і управління фармацією» (номер державної реєстрації 0116U003137, термін виконання 2016-2020 рр.). Крім того, дисертаційна робота виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт ТзОВ «Львівський медичний інститут» за темою «Удосконалення системи обігу ліків під час фармакотерапії на засадах доказової і судової фармації, організації, технології, біофармації та фармацевтичного права» (номер державної реєстрації 0120U105348, термін виконання 2020-2025).

**Наукова новизна отриманих результатів та достовірність положень, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота має наукову новизну, оскільки вперше на основі проведеного клінічного та імунологічного обстеження вдалося виокремити декілька груп імунопатологічних станів (ІПС).

Вперше на основі проведеного персоніфікованих інфектологічного та імунологічного обстеження вдалося виокремити наступні патогенетичні групи ППС та їх різновиди: імунодефіцитний синдром (активованих інфекцій – *C. trachomatis*-, HSV1/2 та EBV-інфекції) стан підвищеного рівня (ЦК, криоглобулінів, IgE, антитіл до фосфоліпідів). Розширені знання щодо основних клініко-імунологічних проявів різних ППС у хворих на САХ.

Вперше проведений аналіз частоти розвитку та розширені знання щодо імунних, імунозалежних молекулярно-генетичних механізмів формування ППС у хворих на САХ загалом та при окремих нозологіях (СЧВ, СВ, РА, ПХ).

Удосконалена модель формування персистентних форм хламідійної інфекції в експерименті та визначена роль апоптозу при цьому.

Вперше досліджено роль імунорегуляторних молекул miR155 та miR146a крові за умов ППС у хворих на САХ та при основних їх нозологіях.

Вперше вивчено рівень експресії TLR9 моноцитами, лімфоцитами та гранулоцитами за умов ППС у хворих на САХ та при окремих хворобах.

Уточнені наукові дані щодо стану спонтанної захоплюючої та оксидної активності нейтрофільних/моноцитарних фагоцитів та її фізіологічних резервів за умов активованих *C. trachomatis*, HSV1/2- та EBV-інфекції у хворих на САХ з ППС та їх вплив на розвиток окремих ППС.

Поглиблено знання щодо стану популяційного, субпопуляційного складу лімфоцитів в, їх активізаційних маркерів за умов ППС у хворих із різними нозологіями САХ та загалом.

На основі оцінки рівнів IL2, IL4, IL5, IL10 в сироватці крові проведено поглиблений порівняльний аналіз функціональної активності Th1-, Th2-, Th3-лімфоцитів за умов синдрому активованої *C. trachomatis*-інфекції та підвищення рівня окремих Ig у хворих на САХ.

Вперше проведено аналіз стану апоптичної активності гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів за умов підвищення рівня ЦІК зі встановленням особливо значущих змін у хворих на СЧВ і СВ.

Розширено знання щодо аналізу локального та системного синтезу IFN- $\alpha$  за умов імунопатологічних станів у хворих на САХ, а також при різних досліджуваних нозологіях.

Інноваційно запропоновано проведення дослідження специфічних молекул miR EBV (BART-13, BART-15) в хворих на САХ за умов активованої EBV-інфекції, у т.ч. до та після застосування протівірусної терапії на тлі базового лікування.

Вперше запропоновані математичні та персоніфіковані моделі ризику формування різного роду ППС у хворих на САХ.

Вперше доведена фармакотерапевтична та фармакоекономічна доцільність застосування терапії супроводу різних видів ППС: стану активованих інфекцій (*S. trachomatis*, HSV1/2 та EBV-інфекцій), підвищення рівня ЦІК, кріоглобулінів, антифосфоліпідних АТ та IgE у хворих на САХ.

Запропонована раціональна етіотропна і патогенетична терапія супроводу досліджених ППС на тлі базового лікування хворих на САХ.

Наукова новизна й теоретична цінність дисертаційного дослідження та наукові розробки захищені свідоцтвом Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності» України (№ 106072 від 12.07.21) та 8 інформаційними листами про нововведення у сфері охорони здоров'я Укрмедпатентінформу МОЗ України (№ 36–2021; № 37–2021; № 64–2021; № 65–2021; № 223–2020; № 224–2020; № 225–2020; № 230–2020).

Достовірність основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Гайдучка І.Г. ґрунтується на: достатній кількості обстежених хворих; достатньому обсязі виконаних клініко-імунологічних досліджень; цифрові результати досліджень оброблено у

відповідності із правилами альтернативної і рядової варіаційної статистики.

Викладене вище засвідчує те, що сформульовані у дисертаційній роботі Гайдучка І.Г. основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації - обґрунтованими.

### **Практичне значення представленої роботи.**

Виконана докторська дисертація має велике практичне значення оскільки основні результати роботи мають безпосереднє відношення до практичної діяльності лікарів сімейного профілю, інфекціоністів, алергологів, клінічних імунологів, отоларингологів, дерматологів і спрямовані на підвищення ефективності діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

У хворих на САХ рекомендовано проводити ранню діагностику наступних станів: активованих інфекцій *S. trachomatis*, HSV<sup>1/2</sup>- та EBV, підвищеного рівня ЦК, кріоглобулінів, антифосфоліпідного АТ та IgE.

Більш широко впроваджувати в практику імунологічні та молекулярно-генетичні методики, методики для оцінки форм та стадій інфекційного процесу, для діагностики та оцінки ефективності лікування хворих на САХ з ПС.

Визначені такі чинники ризику розвитку ПС у хворих на САХ, що важливо для ранньої їх діагностики: для активованої *S. trachomatis*: збільшення рівнів МОРР, HSP-60, загального IgA, IL2, зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності нейтрофілів; для активованої HSV<sup>1/2</sup>-інфекції: збільшення рівнів експресії TLR9 моноцитами, кількості NK-клітин та зниження стимульованої оксидної здатності моноцитів; для активованої EBV-інфекції: збільшення рівнів miR EBV BART-13, експресії TLR9 моноцитами, спонтанної захоплюючої та оксидної здатності моноцитів, кількості В-лімфоцитів і регуляторних CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-лімфоцитів; при підвищеному рівні ЦК: наявність активованої EBV-інфекції в різних біосередовищах; збільшення експресії TLR9 лімфоцитами, спонтанної оксидної здатності нейтрофілів, посиленого апоптозу та вторинного некрозу гранулоцитів, апоптозу лімфоцитів; зниження рівня miR146a, стимульованої захоплюючої здатності моноцитів; для підвищення рівня кріоглобулінів: наявність активованих HSV<sup>1/2</sup>- та EBV-інфекцій у різних

біосередовищах; збільшення рівня експресії TLR9 моноцитами, стимульованої оксидної здатності нейтрофілів, зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності моноцитів; кількості регуляторних CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-лімфоцитів; при підвищеному рівні АТ до фосфоліпідів: наявність активованих HSV<sup>1/2</sup>- та EBV-інфекцій з ідентифікацією ДНК вірусів у різних біосередовищах; збільшення рівнів miR155, експресії TLR9 гранулоцитами, спонтанної оксидної здатності нейтрофілів, зниження кількості CD8<sup>+</sup>лімфоцитів; при підвищеному рівні IgE: еозинофілія крові, збільшення рівнів miR146a, IL4, IL5 та кількості CD3<sup>+</sup>HLA DR<sup>+</sup>-лімфоцитів.

Запропоновані персоніфіковані моделі прогнозування ризиків розвитку ППС у хворих на САХ.

Запропоновані етіологічні та патогенетичні схеми раціонального лікування різних ППС у хворих на САХ на тлі базової терапії: при синдромі активованої *S. trachomatis* (гатіфлоксацин) з ефективністю лікування – 86,7%; при синдромі активованої HSV<sup>1/2</sup>-інфекції (ацикловір) з ефективністю лікування – 71,2%; при синдромі активованої EBV-інфекції (інозин пранобекс) з ефективністю лікування – 72,9%; при підвищеному рівні ЦК (кверцитин, фумарин+силімарин) з ефективністю лікування – 72,8%; при підвищеному рівні кріоглобулінів (адеметіонін) з ефективністю лікування – 71,2%; при антифосфоліпідному синдромі (еноксипарин, внутрішньовенні імуноглобуліни) з ефективністю лікування – 66,7%; при підвищеному рівні IgE з ефективністю лікування – 70,3%.

Результати дисертаційної роботи впроваджено: у практику ревматологічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» (ЛОКЛ), консультативного відділення КНП ЛОР «Львівський обласний діагностичний центр» (ЛОКДЦ), поліклінічно-консультативне відділення регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології ЛОКДЦ, терапевтичного відділення №1 «Клінічної лікарні Львівської залізниці», терапевтичне відділення №1 Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів), пульмонологічного відділення №2 КНП ЛОР «Центр

легеневого здоров'я», Управління охорони здоров'я Чернігівської обласної державної адміністрації, Управління охорони здоров'я Сумської міської ради, на клінічних базах кафедр клінічної імунології та алергології, терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Отримані результати є підґрунтям для розробки терапевтичних підходів у лікуванні хворих на САХ на тлі різних ІПС. Теоретичні та практичні узагальнення роботи, її результати використовуються в педагогічному процесі при викладанні клінічної імунології та алергології студентам, лікарям-інтернам, лікарям-слухачам різних спеціальностей на кафедрах клінічної імунології та алергології, а також терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі, на науковому аналізі результатів загальних лабораторних, інструментальних, цитологічних, імунологічних, алергологічних, молекулярно-генетичних, соціологічних досліджень і статистичній обробці отриманих результатів. Методи досліджень, що використані в роботі, є сучасними, інформативними та адекватними до поставлених завдань. Статистична обробка наукового матеріалу проведена коректно, підтверджена достовірність отриманих результатів. Назва дисертації цілком відповідає її змісту. Головні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, достатньо обґрунтовані, ґрунтуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів дослідження.

Матеріали дисертаційної роботи в повному об'ємі відображені у 49 наукових працях, серед яких 16 статей в наукових фахових виданнях України, 6 статей – у зарубіжних виданнях та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, одноосібних – 4, у матеріалах та тезах наукових конференцій

та конгресів – 11, наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації – 4, монографії – 1, навчальні посібники – 1, підручники – 1, інформаційні листи – 9.

Крім того, матеріали даної наукової праці були представлені й обговорені на численних міжнародних наукових конференціях і конгресах, в т.ч. конгресах Європейської Академії клінічної імунології та алергології (ЕААСІ), вітчизняних науково-практичних конференціях з міжнародною участю та інших. Результати дійсного дисертаційного дослідження можуть бути використані при навчанні студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів та лікарів-курсантів.

Як свідчить детальний аналіз представленої наукової праці, виконана докторська дисертація побудована класично та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, семи підрозділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

При змістовному аналізі представленої роботи звертає на себе увагу той факт, що автор проаналізував значну кількість літературних джерел вітчизняної та зарубіжної літератури з названої проблеми, для кращого розуміння матеріалу використав рисунки. Це дозволило дисертанту представити методологічно правильно оформлений огляд літератури, який містить заключне резюме, що відповідає меті та задачам наукового дослідження.

Розділи дисертаційної роботи написано за класичним принципом у відповідності до поставлених завдань.

Викладення результатів власних досліджень представлено у послідовності із завданнями, кожний підрозділ ілюстрований рисунками та таблицями для кращого сприйняття матеріалу. Розділи закінчуються висновками та посиланнями на власні джерела, в яких опубліковані результати роботи.

Заключний розділ проведених досліджень написано в класичному стилі з використанням останніх даних вітчизняної та зарубіжної літератури.

Представлені в даному розділі матеріали мають безсумнівний теоретичний та практичний інтерес.

Висновки є чіткими та лаконічними і можуть бути використані в практичній охороні здоров'я, є результатом ретельного аналізу отриманих результатів дослідження, обґрунтовано розкривають суть практичного аспекту даної роботи.

#### Зауваження

1. Робота побудована на великому об'ємі клінічного матеріалу, тому було би доцільним надати клінічну характеристику хворих з кожної нозології
2. Важливо було би зазначити за якими показниками було проведено оцінювання клінічної ефективності застосування рекомендуємих препаратів при різних ІПС
3. Якщо в дисертаційній роботі є вказівка на синдром (імунодефіцитний синдром, антифосфолідний синдром) вірно було би надати якими клінічними проявами він маніфестує у хворих окремих нозологічних груп.

Слід зазначити, що у роботі мають місце деякі стилістичні неточності.

**При детальному знайомстві з положеннями дисертації виникли деякі запитання:**

1. Як система молекул miR впливає на імунорегуляторні процеси при імунопатологічних станах?
2. Як Ви пояснюєте зміни фагоцитарної та оксидантної активності у пацієнтів на системні аутоімунні хвороби з різними імунопатологічними станами?
3. Яка повинна бути раціональна фармотерапія щодо рецидивуючої хламідійної інфекції у хворих на системні аутоімунні хвороби?

Дискусійний характер запитань стосується тільки трактування автором окремих результатів, але це не зменшує високої оцінки проведеного дослідження в цілому.

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Гайдучка Ігоря Григоровича «Імунопатологічні синдроми у хворих на системні аутоімунні хвороби: імунопатогенез та тактика ведення», що представлена до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 при Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна МОН на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.08 «Імунологія та алергологія» є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, в сукупності є суттєвими для розвитку імунології та алергології і вирішують наукову задачу щодо оптимізації діагностики та розробки підходів до комплексної терапії супроводу пацієнтів з системними аутоімунними захворюваннями на основі вивчення імунних та молекулярно-генетичних імунозалежних механізмів формування імунопатологічних станів.

За своєю актуальністю, науковою та практичною значущістю, одержаними результатами та об'ємом досліджень, кількістю наукових публікацій та рівнем впровадження, робота Гайдучка І.Г. відповідає вимогам п. 9, 10, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (зі змінами) щодо дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор – Гайдучок Ігор Григорович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – «Імунологія та алергологія».

### Офіційний опонент

д.мед.н., професор кафедри  
інфекційних хвороб та клінічної імунології  
Харківського національного  
університету імені В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти та науки України

Микола ПОПОВ

