

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри

загальної та клінічної імунології та алергології Харківського

національного університету імені В.Н. Каразіна

Попова Миколи Миколайовича на дисертаційну роботу

**Ломіковської Марти Павлівни «Імунопатогенез інфекційного реактивного
артриту на тлі активованих облигатних інфекцій (*Chlamydia trachomatis* та**

Епштейна-Барр вірус), тактика ведення хворих», подану у

спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 Харківського національного

університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.03.08 – імунологія та алергологія.

Актуальність обраної теми дисертації. Дисертаційна робота Ломіковської Марти Павлівни «Імунопатогенез інфекційного реактивного артриту на тлі активованих облигатних інфекцій (*Chlamydia trachomatis* та Епштейна-Барр вірус), тактика ведення хворих» присвячена вирішенню важливого науково-практичного завдання, а саме дослідженню впливу облигатних інфекцій *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) та Епштейна-Барр вірусу (ВЕБ) на імунопатогенез реактивного артриту (РеА) та їх впливу на подальшу його трансформацію в ревматоїдний артрит і тактика лікування таких хворих. У даний час РеА розглядається як мультифакторне захворювання, пов'язане з хронічною інфекцією, у розвитку якого значну роль відіграють не тільки мікроорганізми, але й стан імунної системи. Сьогодні недооцінені наслідки дії активації ВЕБ у хворих на РеА. Імунопатогенетичні аспекти РеА активно вивчаються і становлять значний науково-практичний інтерес, проте вплив ВЕБ на функцію імунної системи при розвитку РеА залишається відкритим. В літературі не описано механізми регуляції імунної відповіді у пацієнтів з РеА у комбінації хламідійної та ВЕБ інфекцій. Актуальними є питання доцільності

та особливостей застосування імуномодуючої терапії на тлі доказової базової терапії у хворих на РеА комбінованого генезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ) на тему «Прогнозування розвитку вірус-індукованих фенотипів імунозалежних хвороб з персоніфікацією їх діагностики та лікування» (державний реєстраційний № 0118U000110).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Використання сучасних методів дослідження, достатня кількість обстежених хворих, поглиблений аналіз, статистична обробка дозволили Ломіковській М.П. у дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Дисертанткою були виконані загально-клінічні, молекулярно-генетичні, імунологічні та статистичні дослідження. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, що надало змогу отримати достовірні результати та зробити комплексні висновки. Під час виконання роботи застосовано сучасні методи дослідження, методичною основою яких стали системний підхід та системний аналіз і використання сучасних методів статистичної обробки первинної інформації.

Структура дисертаційної роботи логічна, зміст розділів відповідає меті та завданням, а також відображає суть та предмет дослідження. Представлені в роботі наукові положення, висновки і рекомендації ґрунтуються на фактичних матеріалах дисертаційного дослідження. Проведений аналіз та узагальнення даних при оцінці отриманих результатів власних досліджень логічні та обґрунтовані, висновки відповідають завданням, які поставила дисертантка.

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

Дисертаційна робота має наукову новизну, оскільки вперше досліджено роль молекул BART-13, BART-15 вірусу Епштейна-Барр та регуляторних молекул miR155 та miR146a у хворих на реактивний артрит на тлі *C. trachomatis* і Епштейна-Барр вірусу. Доведено наявність кореляційної залежності між експресією молекул BART-13, BART-15 ВЕБ та регуляторних молекул miR155 та miR146a у хворих на реактивний артрит на тлі комбінованої інфекції (*C. trachomatis*+ВЕБ).

Вперше у хворих на РеА на тлі *C. trachomatis* і Епштейна-Барр вірусної інфекції досліджено рівень продуктів глікації AGE в сироватці крові. Вперше запропоновано математичну модель прогнозування ризиків трансформації реактивного артриту тлі комбінованої інфекції (*C. trachomatis*+ВЕБ) в ревматоїдний артрит на підставі комплексного вивчення імунологічних та молекулярно-генетичних параметрів методом логістичної регресії.

Доведена клінічна, імунологічна ефективність та безпечність у якості додаткової імуномодуючої терапії застосування ліофілізованого діалізату лейкоцитів «Імодин» у хворих на реактивний артрит на тлі комбінованої інфекції (*C. trachomatis*+ВЕБ).

Достовірність основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі Ломіковської М.П. ґрунтується на: достатній кількості обстежених хворих; достатньому обсязі виконаних клініко-імунологічних досліджень; використанні адекватних і загальновизнаних методів дослідження. Цифрові результати досліджень оброблено у відповідності із правилами альтернативної і рядової варіаційної статистики.

Викладене вище засвідчує те, що сформульовані у дисертаційній роботі Ломіковської М.П. основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації – обґрунтованими.

4. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що висвітлюють основні аспекти кандидатської

дисертації Ломіковської М.П. оприлюднено і обговорено на науково-практичних конференціях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових праць: 9 статей у вітчизняних та зарубіжних наукових фахових виданнях, з них 1 стаття у журналі, включеному до наукометричної бази даних Scopus та 2 стаття – у Web of Science, 11 тез доповідей на наукових конференціях, з них 4 – у матеріалах міжнародних конгресів.

Дисертаційна робота пройшла апробацію на достатньому рівні (основні положення дисертації доповідались та обговорювались на: II Міжнародному симпозіумі «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Львів, 2016 р.); міжнародних читаннях з імунології та алергології «Від науки до практики» (Львів, 2017 р.); всеукраїнській науково-практичній конференції «Медикаментозна алергія: мультидисциплінарний підхід» (Львів, 2017 р.), 11th International Conference of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (Едінбург, Великобританія, 2017 р.); науково - практичній конференції «Імунодіагностика та імуноterapia для практичної медицини» (Львів, 2018 р.); ЕААСІ конгрес (Мюнхен, Німеччина, 2018 р.); науково - практичній конференції «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу» (Київ, 2019 р.); ЕААСІ конгрес (Лісабон, Португалія, 2019 р.); науково-практичній конференції «Сучасні питання алергології» (Дніпро, 2019 р.); науково-практичній конференції «Інновації в імунології та алергології» (Львів, 2019 р.).

Вказане вище, дозволяє визначити, що опубліковані праці автора повною мірою розкривають основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи.

5. Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Ломіковської М.П. викладена на 180 сторінках машинописного тексту, містить 19 таблиць, 23 рисунка і складається із основної частини: вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів результатів власних досліджень, їх аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 173 посилання та додатків.

Вступ містить актуальність теми, мету та завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, які викладені чітко та лаконічно. Переконливо обґрунтовано актуальність для медичної галузі вирішення задачі підвищення ефективності лікування та раннього прогнозування ризиків трансформації реактивного артрит у ревматоїдний артрит шляхом вивчення особливостей імунопатогенезу інфекційного реактивного артрит на тлі колонізації хламідійної і реактивації ВЕБ-інфекції. Висвітлено зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету, визначено завдання дослідження для її досягнення, окреслено об'єкт та предмет дослідження, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, наведено дані, щодо апробації і опублікування останніх, а також відомості про обсяг та структуру дисертації.

Розділ 1 є оглядом літератури і складається з восьми підрозділів, які характеризують сучасний стан вивчення патогенезу реактивних артритів. Автором детально описані вплив *C. trachomatis* і Епштейна-Барр вірусної інфекції на розвиток реактивних артритів. Описано вплив miRNA ВЕБ та регуляторних молекул miR155 та miR146a на розвиток запальних та аутоімунних захворювань. Детально розглянуті клітинні та цитокінові механізми розвитку реактивного артрит. Окремо проаналізовані особливості продукції кінцевих продуктів глікації AGE при захворюваннях суглобів. У огляді літератури досить глибоко проаналізовано сучасний стан наукових даних щодо етіологічних та патогенетичних чинників розвитку реактивних артритів. В цілому, огляд літератури засвідчує добру обізнаність автора з переліченими проблемами і справляє позитивне враження. Перелік використаних літературних джерел налічує 173 найменування, з них кирилицею - 35, латиницею - 138.

Розділ 2. «Матеріали і методи дослідження». У даному розділі представлена загальна характеристика обстежених пацієнтів, основні лабораторні, імунологічні, молекулярно-генетичні та статистичні методи дослідження. Визначено клінічні критерії включення в дослідження хворих на

реактивний артрит, розподіл їх за групами. Було виділено 45 хворих на реактивний артрит з *Chlamydia trachomatis* та 43 хворих на РеА з комбінованою інфекцією *C. trachomatis* та ЕБВ. Додатково було обстежено 31 хворий на ревматоїдний артрит для побудови математичної моделі ризиків трансформування реактивного артриту в ревматоїдний. Повнота викладення автором методів досліджень є цілком достатньою для оцінки їх сучасності, обґрунтованості вибору цих методів з точки зору виконання поставлених завдань, забезпечення якості проведення експериментів, можливості їх відтворення та статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3. «Характеристика змін при реактивному артриті, який спричинений *Chlamydia Trachomatis* та Епштейна-Барр вірусною інфекцією» складається з семи підрозділів, які дають можливість детальніше вивчити імунорегуляторні порушення у хворих на реактивний артрит залежно від етіологічного чинника. В першому підрозділі визначено клінічні особливості перебігу реактивного артриту, проаналізовано дані загально-лабораторних досліджень. Другий підрозділ містять інформацію про серологічні та молекулярно-генетичні маркери інфекційних збудників, а саме *C. trachomatis* та ВЕБ. В третьому підрозділі представлено дослідження щодо визначення рівня мікроРНК ЕБВ BART-13, BART-15 та рівня регуляторних мікроРНК miR146a, miR155, де у хворих на РеА з комбінованою інфекцією спостерігалось достовірне збільшення цих показників порівняно з хворими на РеА з *C. trachomatis* та виявлено позитивну кореляцію між BART-13, BART-15 та miR146a, miR155. В четвертому підрозділі описано рівні експресії TLR9 на імунокомпетентних клітинах та результати дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів. В п'ятому підрозділі проведено оцінку фенотипічних властивостей лімфоцитів, де виявлено зниження кількості NK-клітин та Т-цитотоксичих лімфоцитів, що може свідчити про послаблення противірусного захисту, та збільшення кількості В-лімфоцитів, що може бути ознакою формування аутоагресії. В шостому підрозділі проведено визначення рівнів цитокінів в сироватці крові: TNF- α , IL-17, IL-22, IL-23, IFN- γ та IL-10, та

показано їх патогенетичне значення в розвитку РеА. В цьому розділі автор визначала рівень кінцевих продуктів глікації AGE, де було виявлено суттєве збільшення цих показників у всіх групах хворих на РеА, а особливо з комбінованою інфекцією.

Розділ 4. Прогностична модель на основі молекулярно-генетичних та імунологічних досліджень ризику трансформації реактивного артрити, який спричинений комбінованою інфекцією *Chlamydia trachomatis* та Епштейна-Барр вірусом в ревматоїдний артрит. Проведено математичне моделювання на основі даних молекулярно-генетичних та імунологічних досліджень, що дало змогу визначити ризик трансформації реактивного артрити з комбінованою інфекцією (*C. trachomatis* + ВЕБ) в ревматоїдний артрит. Отримані дані дозволяють більш цілеспрямовано впливати на тактику лікування та профілактичні заходи для попередження розвитку трансформації РеА у важку аутоімунну патологію.

Розділ 5. Лікування хворих на реактивний артрит на тлі комбінованої інфекції *Chlamydia trachomatis* та Епштейна-Барр вірусу Запропоновано імуномодулюючу терапію хворих на реактивний артрит з комбінованою інфекцією препаратом Імодин, як терапію супроводу разом з протизапальним та етіологічним лікуванням та проведено оцінку клінічної, імунологічної ефективності та переносимості даного препарату. Доведено клінічну ефективність на основі індексу DAREA та імунологічну ефективність на основі збільшення Т-цитотоксичних лімфоцитів, зменшення кількості В-лімфоцитів та збільшення NK-клітин на тлі зниження Т-хелперів та підвищення Т-регуляторних лімфоцитів.

В розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» дисертантка узагальнила результати проведеного дослідження та комплексного лікування хворих на реактивний артрит.

Висновки та практичні рекомендації логічно виходять із викладеного матеріалу та достатньо повно його відображають, дають відповідь на

поставлені в роботі питання та є достатньо обґрунтованими. Основні положення дисертації ідентичні змісту автореферату.

Аналізуючи текст дисертації, офіційний опонент підтверджує повне дотримання дисертанткою вимог академічної доброчесності. Дисертаційна робота Ломіковської Марти Павлівни містить посилання на згадані у тексті джерела інформації в разі використання ідей, розробок, тверджень, відомостей. Авторкою дотримано вимоги норм законодавства про авторське право; надано повну і достовірну інформацію про результати її наукової діяльності, а також використані методи досліджень.

У даній дисертації не виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації та інших порушень, які могли б поставити під сумнів самостійний характер виконаного дисертаційного дослідження.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано визначення клінічних проявів і перебігу реактивного артрити залежно від причинного збудника з використанням індексу активності DAREA. Запроваджено ранню діагностику реактивного артрити за допомогою молекулярно-генетичного дослідження ДНК причинного збудника у різних біологічних середовищах та специфічного антитілоутворення. Створено математичну модель прогнозування ризиків трансформації реактивного артрити на тлі комбінованої інфекції (*C. trachomatis*+ВЕБ) в ревматоїдний артрит. Для зменшення ризиків трансформації реактивного артрити у ревматоїдний артрит розроблено схему лікування та доведено її ефективність із застосування ліофілізованого діалізату лейкоцитів "Імодин" у хворих на РеА з комбінованою інфекцією (*C. trachomatis*+ВЕБ) як терапії супроводу на тлі етіотропного та протизапального лікування.

Слід зазначити, що у роботі мають місце деякі стилістичні помилки та неточності. Деякі таблиці було б краще подати як діаграми. В розділі аналіз та узагальнення результатів можливо треба було б провести більш детальне порівняння власних результатів з даними літератури. Але ці зауваження не

носять принципового характеру та не впливають на наукову та практичну цінність дисертації та її позитивну оцінку.

При детальному знайомстві з положеннями дисертації виникли деякі запитання:

1. Чому саме визначення рівня miR155 та miR146 Ви обрали в своєму дослідженні при вивченні імунопатогенезу РеА та тлі комбінованої інфекції (С. Trachomatis та ВЕБ)?

2. Як Ви можете пояснити позитивний зв'язок між BART13, BART15 та miR155 та miR146 у хворих на РеА з (С. Trachomatis та ВЕБ)?

3. Як Ви пояснюєте зміни в фенотиповому складі лімфоцитів у хворих на реактивний артрит з комбінованою інфекцією?

4. Чому Ви вибрали саме визначення рівня IL-17, IL-22, IL-23 в своїх дослідженнях при вивченні імунопатогенезу РеА та тлі комбінованої інфекції (С. Trachomatis та ВЕБ)?

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

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ломіковської Марти Павлівни на тему **«Імунопатогенез інфекційного реактивного артриту на тлі активованих облігатних інфекцій (Chlamydia trachomatis та Епштейна-Барр вірус), тактика ведення хворих»**, представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є самостійною завершеною науково-дослідною працею та містить наукові положення та науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота Ломіковської М.П. за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю відповідає вимогам п.11-13 «Порядку присудження наукових ступенів»,

затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (зі змінами) щодо кандидатських дисертацій, а її автор – Ломіковська Марта Павлівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Доктор медичних наук, професор
кафедри загальної та
клінічної імунології та алергології
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна

Микола ПОПОВ

