

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету Бабаджана Володимира Даниловича на дисертаційну роботу Сорокіної Ольги Георгіївни “Характеристика імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та оптимізація терапії шляхом диференційованої імунокорекції”, подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.61.618.01 при ДУ “Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України” на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія

**Актуальність обраної теми.** Дисертаційна робота Сорокіної О.Г. на тему: “Характеристика імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та оптимізація терапії шляхом диференційованої імунокорекції” присвячена актуальному завданню клінічної імунології та інфектології – вдосконаленню діагностики імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та розробці нових ефективних схем терапії.

Актуальність зазначеного напрямку досліджень обґрунтовується рядом об’єктивних положень, а саме: широкою циркуляцією ВЕБ серед населення, різноманітним шляхам передачі, специфічною тропністю вірусу до імунокомпетентним клітинам, широким діапазоном клінічних форм захворювань, відсутністю специфічного профілактики, недостатнім рівнем вивченості механізмів імунного захисту макроорганізму проти вражаючої дії ВЕБ, відсутністю загальноприйнятих схем лікування хронічної ВЕБ-інфекції та критеріїв до застосування імунокорегуючої терапії.

**Зв’язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Вивчення феномену мікоплазмено-герпесвірусної асоціації при інфекційній патології дихальних шляхів» (№ держреєстрації 0114U000243) ДУ

«Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний герпесвірусами», № держреєстрації 0112U005911 (згідно з договором про науково-практичне співробітництво між ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» та Харківським національним університетом імені В. Н. Каразіна).

Отже, тема дисертаційної роботи Сорокіної О.Г.: «Характеристика імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та оптимізація терапії шляхом диференційованої імунокорекції» є актуальною для клінічної імунології та інсектології та цілком відповідає пріоритетному напрямку розвитку науки і техніки на період до 2020 року «Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань» згідно Закону України № 2519-VI від 09.09.2010 р. «Про внесення змін до Закону України «Про пріоритетні напрями розвитку науки і техніки».

**Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.** У дисертаційній роботі на основі результатів експериментальних досліджень та їх теоретичних узагальнень вирішено наукове завдання щодо розробки нових підходів до імунодіагностики хронічної ВЕБ-інфекції та підвищення ефективності лікування шляхом розробки диференційованого підходу до імунокорекції виявлених порушень. Новизна наукових досліджень підтверджена одержанням патенту на корисну модель.

**Теоретичне і практичне значення основних наукових положень, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Сорокіної О.Г. має практичне значення і спрямована на визначення раціонального алгоритму імунодіагностики та розробку нового науково-обґрунтованого підходу до терапії хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. Отримані результати наукових досліджень впроваджені та широко використовуються в навчальних

програмах вищих медичних закладів та закладів післядипломної освіти МОЗ України, а також у практичній діяльності лікарень.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Експериментальна робота виконана дисертантом у відповідності до мети та поставлених задач на сучасному науково-методичному рівні з використанням загальноклінічних, біохімічних, серологічних, вірусологічних та математико-статистичних методів дослідження.

Наукові положення та висновки сформульовані та обґрунтовані автором є достовірними, що забезпечується достатнім обсягом досліджень, їх кратністю, статистичною обробкою даних і логічною інтерпретацією результатів. У дисертаційній роботі правильно та раціонально підбрані критерії оцінки ефективності терапії у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. Отримані результати досліджень були ілюстровані діаграмами та зведеними таблицями, що наглядно демонструвало відхилення показників від контрольної групи, що дозволило автору не тільки сформулювати аргументовані висновки, а й обґрунтувати перспективність застосування диференційованого підходу до імунокорекції виявлених порушень хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. Дисертант детально проаналізував особисті результати експериментів, провів їх критичне порівняння із даними інших вітчизняних і закордонних науковців, чітко і логічно сформулював наукові положення та висновки.

Запропоновані автором практичні рекомендації ґрунтуються на об'єктивних даних результатів досліджень і відображають доцільність їх подальшого застосування у медичній науковій, практичній та навчально-освітній сферах.

Перераховане вище дозволяє оцінити наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Сорокіною О.Г. як цілком обґрунтовані.

**Достовірність і наукова новизна положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Сорокіної О.Г., ґрунтується на: достатньому обсязі виконаних тематичних експериментів; використанні адекватних і сучасних методів досліджень (імунологічних, молекулярно-генетичних, загально-клінічних, біохімічних, серологічних, математико-статистичних). Дисертантом добре висвітлена статистична обробка даних та наглядно проілюстровано ступень відхилення (t-критерій) показників імунного стану у хворих від показників контрольної групи. За допомогою коефіцієнта діагностичної цінності визначено формулу імунних порушень, рейтинговий алгоритм відхилень імунних показників та ступень імунних порушень. Викладене вище засвідчує те, що сформульовані у дисертаційній роботі Сорокіної О.Г. основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації – обґрунтованими.

Дисертант детально вивчила та проаналізувала цитокиновий профіль пацієнтів з хронічними формами ВЕБ-інфекції та потенціал клітин до продукції ІФН- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ , ІЛ-2, ІЛ-12, що дозволило розширити дані щодо характеру імунних змін та участі їх у патогенезі хронічної ВЕБ-інфекції, виявити їх диференційно-діагностичне значення для прогнозування перебігу хвороби.

Автором вперше надано комплексну клініко-імунологічну характеристику перебігу хронічної ВЕБ-інфекції у поєднанні з рівнем вірусного навантаження. Встановлено наявність помірних прямих кореляційних залежностей між частотою рецидивів хронічної ВЕБ-інфекції та реплікативною активністю вірусу. Встановлено існування взаємозв'язків між ефективністю терапії, характером та ступенем імунних порушень, а також з активністю вірусної реплікації.

Сорокіною О.Г. запропонована система моніторингу та прогнозування ефективності терапії хронічної ВЕБ-інфекції, визначено критерії для призначення диференційованої імунокорекції.

Дисертантом вперше було визначено формули імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію, а також визначено імунні показники застосування натрія оксодигідроакридинілацетату (Неовіру) та рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2\beta$  (Альфарекіну).

У дисертаційній роботі вперше розроблено та науково обґрунтовано диференційний підхід до застосування натрія оксодигідроакридинілацетату (Неовіру) та рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2\beta$  (Альфарекіну) при корекції імунних порушень у хворих на ХВЕБ-інфекцію з урахуванням імунореактивності організму відповідно до визначеної формули імунних порушень. Виявлено, що така терапія сприяє зниженню вірусного навантаження та відновленню імунореактивності організму, що позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, запобігає виникненню рецидивів впродовж року.

Дисертантом вперше було досліджено вплив поліморфізму ІЛ-28В на перебіг захворювання та прогнозування ефективності терапії хронічної ВЕБ-інфекції. Автором було виявлено, що наявність генотипу СС у локусі rs12979860 ІЛ-28В, дозволяє оцінювати його як позитивну асоціацію з низьким рівнем вірусного навантаження, високою ефективністю противірусної терапії, порівняно з аналогічними показниками для гомозиготного генотипу ТТ.

**Апробація результатів дисертації, повнота викладу сформульованих у роботі наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях та авторефераті.** Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації кандидатської дисертації Сорокіної О.Г. оприлюднено і обговорено на науково-практичних конференціях, конгресах та пленумах. Публікації представлені в достатньому обсязі. За матеріалами дисертації опубліковано 25 праць (8 одноосібно), з них

15 статей (10 - у наукових виданнях України, 3 – у міжнародних виданнях, 9 – включено до наукометричних баз, у тому числі 2 – у Scopus та 1 – Web of Science), 1 патент України на корисну модель; 9 тез доповідей на наукових конференціях, конгресах та пленумах. У матеріалах дисертації після викладання наукових результатів кожного її розділу автором представлено перелік власних робіт, в яких ці результати опубліковано.

Анотує дисертаційної роботи Сорокіної О.Г. викладено із дотриманням вимог МОН України на 24 сторінках машинописного тексту, він містить 5 рисунків. Анотує складається із загальної характеристики роботи, найбільш важливих положень кожного розділу основного змісту дисертації з результатами досліджень та їх аналізом, висновків, списку опублікованих праць за темою дисертації, анотацій українською, російською та англійською мовами. Матеріали анотує є ідентичними дисертації, досить ґрунтовно розкривають основні її положення і дозволяють сформулювати повне уявлення про роботу в цілому.

Вказане вище, дозволяє мені визначити, що відомості про обсяг апробації, опубліковані праці автора та анотує повною мірою розкривають основні наукові положення, висновки і рекомендації його дисертаційної роботи.

**Оформлення, структура, основний зміст і завершеність дисертаційної роботи.** Кандидатська дисертація Сорокіної О.Г. оформлена згідно з вимогами МОН України, затвердженими наказом від 12.01.2017 року № 40 “Про затвердження вимог до оформлення дисертації“ і включає анотацію, вступ, огляд літератури, об'єкт та методи дослідження, чотири розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки і практичні рекомендації. Список використаних джерел містить 181 посилання, в тому числі 85 кирилицею і 96 латиницею. Матеріали дисертації ілюстровані таблицями та рисунками в достатньому обсязі.

У вступі представлено актуальність наукового завдання щодо підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на хронічну ВЕБ-

інфекцією. 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 та опублікування останніх, а також відомості про обсяг та структуру дисертації.

**Розділ 1. “Сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клінічний перебіг, діагностику та лікування ВЕБ-інфекції”** – є оглядом літератури і складається із чотирьох підрозділів. У розділі досить детально та критично проаналізовано сучасний стан знань стосовно етіопатогенезу, поліморфізму клінічної симптоматики, лабораторної діагностики та лікування ВЕБ-інфекції.

У розділі 2 “**Об'єкт та методи дослідження**” висвітлена загальна характеристика обстежених груп пацієнтів, детально представлено основні загально-клінічні, біохімічні, імунологічні, молекулярно-генетичні та статистичні методи дослідження. Методи, що використані автором є сучасними, високоінформативними й адекватними щодо мети та завдань дослідження. Отримані результати оброблені за допомогою сучасних методів статистики, які обґрунтовують вірогідність отриманих результатів та висновків. Ступень відхилення (критерій Стьюдента) показників імунного стану у хворих від показників контрольної групи наглядно проілюстровано у вигляді діаграм.

У розділі 3 “**Клініко-лабораторна, серологічна та вірусологічна характеристика хворих на ХВЕБ-інфекцію**” викладено важливі з науково-прикладної точки зору відомості щодо особливостей клінічного перебігу та лабораторної діагностики хронічної ВЕБ-інфекції. Дисертантом встановлено, що найчастіше серед клінічних проявів захворювання у хворих на ХВЕБ зустрічались хронічний тонзиліт, синдром хронічної втоми та периферична лімфаденопатія. У клінічному аналізі крові у більшості хворих реєструвався лімфо моноцитоз, у біохімічному аналізі – підвищення С-реактивного білка,

антистрептолізіну-О та церулоплазміну. Також були висвітлені результати дослідження специфічних антитіл до антигенів ВЕБ та визначення ДНК ВЕБ у крові хворих.

**У розділі 4 “Імунний статус та характер імунних порушень у хворих на ХВЕБ-інфекцію”** викладено детальна характеристика імунологічних показників у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та динаміки їх змін на фоні лікування. За результатами досліджень дисертантом встановлено, що у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію у період реактивації спостерігається вірогідне зниження долі  $CD3^+$ -клітин та  $CD4^+$ -клітин серед лімфоцитів, пригнічення проліферативної здатності лімфоцитів на стимуляцію ФГА та ІЛ-2, вірогідне підвищення концентрації у сироватці крові ІgG та ЦІК, зниження фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу.

**У розділі 5 “Характеристика цитокінового профілю хворих на ХВЕБ-інфекцію”** представлено результати дослідження основних цитокінів у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та динаміки їх змін на фоні лікування. Встановлено підвищення концентрації у периферичній крові ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНПа, ІЛ-10 та вірогідне зниження рівня ІНФ- $\alpha$  та ІНФ- $\gamma$ . Також за результатами дослідження було виявлено пригнічення потенціалу мононуклеарів крові продукувати ІНФ- $\alpha$ , ІНФ- $\gamma$ , ІЛ-2 та ІЛ-12.

**У розділ 6 “Ефективність застосування валацикловіру, Неовіру та Альфарекіну у хворих на ХВЕБ-інфекцію”** представлено дослідження клініко-імунологічних показників хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію на фоні проведеної монотерапії валацикловіром та після імунокорегуючої терапії у вигляді комбінації валацикловіру з натрія оксодигідроакридинілацетатом (Неовіром) та валацикловіру з рекомбінантним ІФН- $\alpha 2\beta$  (Альфарекіном).

В даному розділі дисертантом було представлено формули імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію; встановлено імунні показники застосування натрія оксодигідроакридинілацетату (Неовіру) та рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2\beta$  (Альфарекіну).



Автором було науково обґрунтовано доцільність використання диференційованої імунокорекції у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію, доведена ефективність застосування запропонованої комбінованої терапії.

Розділ “**Аналіз та узагальнення результатів**” містить в певній мірі повторення частини результатів експериментальних досліджень автора, які вже було представлено і проаналізовано в попередніх розділах роботи. Здобувач надає аргументоване наукове пояснення отриманим даним експериментів. Простежується обґрунтованість і логічність при узагальненні дисертантом результатів роботи.

У **висновках** відображені сумарні результати роботи; вони включають стисле формулювання здобувачем наукових узагальнень, які в сукупності повною мірою відображають теоретичні та практичні результати роботи і вирішення завдання щодо розробки оптимізованої схеми терапії хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію шляхом диференційованої імунокорекції. Висновки сформульовано чітко і зрозуміло, їх послідовність та зміст логічно відображає завершеність дисертаційної роботи.

**Практичні рекомендації** щодо використання результатів дисертаційної роботи Сорокіної О.Г. спрямовані на підвищення ефективності діагностики імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та своєчасної та раціональної імунокорекції. З метою підвищення ефективності терапії автором запропоновано систему моніторингу прогностичних показників, що дозволяє планувати призначення адекватної терапії, об'єктивно оцінювати ефективність її проведення та зменшити частоту рецидивів захворювання. Автором запропоновано використання імунодіагностичного алгоритму, який сприяє оптимізації лікування хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та диференційовано спланувати імунокорекцію таких пацієнтів. Впровадження диференційованого підходу при плануванні схеми терапії хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію сприяє більш швидкому покращенню самопочуття пацієнтів, нормалізації імунних показників та елімінації ДНК ВЕБ. Матеріали дисертаційної роботи Сорокіної О.Г. впроваджені у лікувальну практику

лікарень та навчально-педагогічний та науковий процеси у медичних ВНЗ України.

**Список використаних джерел** містить сучасні фахові публікації, викладено із дотриманням чинних бібліографічних вимог МОН України.

У дисертаційній роботі правильно та раціонально підбрані критерії оцінки ефективності терапії у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. Усі розділи власних досліджень написано детально та послідовно, наведені в них таблиці та рисунки полегшують сприйняття основних наукових положень, демонструє вміння аналізувати матеріал.

**Зауваження до змісту дисертаційної роботи.** Звертає увагу дещо затягнутий розділ, присвячений огляду літератури.

Перелік і суть запитань, які виникли на етапі опонування дисертації:

1. Які клінічні форми ВЕБ-інфекції Вам відомі?
2. Чому у якості етіотропної терапії ви обрали валацикловір?
3. Яка тривалість ремісії спостерігалась після проведеної імунорегуючої терапії?

**Висновок щодо відповідності дисертаційної роботи встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Сорокіної Ольги Георгіївни «Характеристика імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та оптимізація терапії шляхом диференційованої імунорекції», представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.61.618.01 при ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є актуальною, самостійною завершеною науковою працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні. Робота містить нові клініко-імунологічні дослідження та науково обґрунтовані узагальнення, які у сукупності вирішують важливу наукову задачу в галузі імунології та алергології – підвищення ефективності лікування хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію.

Дисертаційна робота Сорокіної О.Г. цілком відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій, які визначено п.11-13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (із змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 р. № 656, від 30.12.2015 р. № 1159, від 27.07.2016 р. № 657) та наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 року № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор – Сорокіна Ольга Георгіївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Професор кафедри внутрішньої медицини №2  
і клінічної імунології та алергології  
ім. академіка Л.Т. Малої  
Харківського національного  
медичного університету  
д.мед.н. професор



*Бабаджан В.Д.*

Бабаджан В.Д.