

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри імунології та біохімії ДВНЗ «Запорізький національний університет» МОН України Фролова Олександра Кириловича, 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 Ольги Георгіївни «Характеристика імунних порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та оптимізація терапії шляхом диференційованої імунокорекції», присвячена вирішенню важливого наукового завдання на сучасному етапі розвитку медичної галузі, а саме удосконаленню імунодіagnostики порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію, прогнозування перебігу захворювання та ефективності лікування, а також оптимізації терапії шляхом індивідуалізованої імунокорекції виявлених порушень.

Доцільність вивчення інфекційного процесу, викликаного ВЕБ обумовлена низкою об'єктивних обставин, однією з яких є убіквітарне розповсюдження ВЕБ серед населення. Згідно епідеміологічних даних, до досягнення повноліття близько 90% є інфікованими ВЕБ. При цьому доведена залежність темпів інфікування від соціально-економічних чинників. Іншою обставиною є особливість патогенезу ВЕБ-інфекції, яка по є інфекцією імунної системи. Характерною рисою ВЕБ-інфекції є виникнення внутрішньоклітинної персистенції вірусу, здатної до реактивації в умовах імунодепресії організму.

Застосування передових молекулярно-генетичних методів діагностики дозволяє дослідити імунопатологічні процеси, що відбуваються під час інфікування та реактивації ВЕБ-інфекції. Одна із можливих причин клінічного різноманіття полягає в генетичній рестрикції імунної відповіді організму на інфекцію ВЕБ. Тому наукові дослідження у сфері імуногенетики людини є вельми актуальними та мають важливе значення для розкриття основ патогенезу ВЕБ-інфекції.

Дослідження, проведені Сорокіною О.Г. з метою удосконалення імунодіagnostики хронічної ВЕБ-інфекції та покращення ефективності

лікування шляхом диференційованої імунокорекції, мають важливе науково-практичне значення.

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).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, наукових висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Використання сучасних методів досліджень, достатня кількість експериментальних даних, їх статистична обробка та порівняння із даними інших дослідників дозволило Сорокіній О.Г. в дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

При виконанні роботи дисертантом було використано сучасні молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні методи дослідження, що адекватні з точки зору вирішення поставлених завдань, які ґрунтувались на засадах консенсусу з медичної біоетики та принципах доказової медицини. Робота відрізняється різноманітністю використання методів і прийомів дослідження і в цілому є прикладом комплексного підходу до вирішення поставлених завдань.

Наукова новизна та достовірність положень, сформульованих у дисертації. Достовірність основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Сорокіної О.Г., ґрунтується на раціональному розподілі пацієнтів на групи, достатньому обсязі виконаних клініко-імунологічних досліджень, використанні адекватних і загальноновизнаних методів дослідження. Цифрові результати досліджень оброблено у відповідності із правилами альтернативної і рядової варіаційної статистики; визначено різні статистичні абсолютні та відносні показники: середня арифметична величина, її стандартне квадратичне відхилення, критерій достовірності відмінності порівняних величин Ст'юдента. 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.

Наукова новизна полягає в наступному. Автором вперше надано комплексну клініко-імунологічну характеристику перебігу хронічних форм ВЕБ-інфекції у поєднанні з рівнем вірусного навантаження. Встановлено наявність помірних прямих кореляційних залежностей між частотою рецидивів хронічної ВЕБ-інфекції та реплікативною активністю вірусу.

Сорокіна О.Г. детально дослідила та комплексно охарактеризувала цитокіновий статус хворих та потенціал клітин до продукції ІФН- α , ІФН- γ , ІЛ-2, ІЛ-12, що дозволило доповнити дані щодо характеру імунних змін та участі їх у патогенезі хронічної ВЕБ-інфекції, встановити їх диференційно-діагностичне значення для прогнозування перебігу хвороби.

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. Також Сорокіною О.Г. було ретельно проаналізовано розподіл частот поліморфізму гену ІЛ-28В та виявлено асоціацію генотипу ТТ з високим рівнем вірусного навантаження, змінами у клітинній та фагоцитарній ланці імунітету.

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

У роботі дисертантом було вперше науково обґрунтовано диференційний підхід до застосування натрія оксидигідроакридинілацетату (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. Встановлено, що така терапія сприяє відновленню

імунореактивності організму, зниженню вірусного навантаження, що позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, запобігає виникненню рецидивів впродовж року.

Повнота викладення сформованих у дисертації наукових положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях та авторефераті. Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що висвітлюють основні аспекти кандидатської дисертації Сорокіної О.Г., оприлюднені і обговорені 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.

Автореферат дисертаційної роботи Сорокіної О.Г. викладено за загальноприйнятою формою на 24 сторінках машинописного тексту. Автореферат складається із загальної характеристики дисертаційної роботи, основних положень змісту кожного її розділу з результатами досліджень та їх аналізом, висновків, практичних рекомендацій, списку опублікованих праць, анотації українською, російською та англійською мовами. Матеріали автореферату є ідентичними дисертації, досить ґрунтовано розкривають основні її положення і дозволяють сформулювати повне уявлення про дисертаційну роботу в цілому.

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

Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Сорокіної О.Г. викладена за загальноприйнятою формою 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** лаконічно і переконливо обґрунтовано актуальність для медичної галузі вирішення задачі 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 публікації 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 глибоко і критично проаналізовано сучасний стан знань, щодо розповсюдженості ВЕБ та особливостей патогенезу; проведено аналіз даних літератури щодо різноманіття клінічних форм ВЕБ-інфекції; представлено сучасний погляд на діагностичні алгоритми; проаналізовано існуючі схеми та підходи до лікування ВЕБ-інфекції.

У розділі 2 «Об'єкт та методи дослідження» детально представлена загальна характеристика груп хворих, критерії постановки діагнозу, основні імунологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні 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.

Розділ 3 «Клініко-лабораторна, серологічна та вірусологічна характеристика хворих на ХВЕБ-інфекцію» представлений детальною характеристикою клінічних форм хронічної ВЕБ-інфекції. Автором встановлено, що найчастіше серед клінічних проявів захворювання у хворих на ХВЕБ були хронічний тонзиліт, синдром хронічної втоми та периферична лімфаденопатія. При проведенні клінічного аналізу крові у більшості хворих відзначався лімфомоноцитоз; при дослідженні біохімічних показників відзначалися підвищення С-реактивного білка, антистрептолізіну-О та церулоплазміну. При серологічному дослідженні у більшості хворих була виявлена комбінація IgG до VCA, IgG EBNA та IgG до EA. Також були висвітлені результати дослідження ДНК ВЕБ у крові хворих.

Розділ 4 «Імунний статус та характер імунних порушень у хворих на ХВЕБ-інфекцію» включає детальну характеристику щодо вмісту та динаміки імунологічних показників у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. Імунологічні дослідження, висвітлені у розділу, засвідчили, що у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію у період реактивації спостерігається вірогідне зниження долі CD3⁺ клітин та CD4⁺- клітин серед лімфоцитів, а також тенденція до зменшення CD3⁺/CD22⁺; тенденція по підвищенню кількості

активованих лімфоцитів з маркером HLA-DR⁺ та тенденція до підвищення частки CD22⁺-клітин серед лімфоцитів. Також виявлено пригнічення проліферативної здатності лімфоцитів на стимуляцію ФГА та ІЛ-2. При дослідженні гуморальної ланки імунітету виявлено вірогідне підвищення концентрації у сироватці крові IgG та ЦК. Також за результатами дослідження зареєстровано, що у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію число клітин, що приймали участь у фагоцитозі та число мікробів поглинаючих однією клітиною були знижені.

Розділ 5 «Характеристика цитокінового профілю хворих на ХВЕБ-інфекцію» містить дані щодо вмісту та динаміки основних цитокінів у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. Дослідження показників проведено у період загострення хронічної ВЕБ-інфекції. За результатами досліджень визначено підвищення концентрації у периферичній крові як прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНПа) так і протизапального (ІЛ-10) цитокінів, вірогідне зниження рівня ІНФ- α та ІНФ- γ , а також пригнічення потенціалу мононуклеарів крові продукувати ІНФ- α , ІНФ- γ , ІЛ-2 та ІЛ-12.

Розділ 6 «Ефективність застосування Валацикловіру, Неовіру та Альфарекіну у хворих на ХВЕБ-інфекцію» присвячений вивченню клініко-імунологічній ефективності монотерапії валацикловіром та імунокорегуючої терапії у вигляді комбінації валацикловіру з натрія оксодигідроакридинілацетатом (Неовіром) та валацикловіру з рекомбінантним ІФН- $\alpha 2\beta$ (Альфарекіном) у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. У даному розділі дисертантом 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); розроблено алгоритм диференційованої імунокорекції у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію та науково обґрунтовано доцільність використання такої терапії. Доведено, що запропонована схема терапії асоційована з позитивною динамікою клінічних симптомів, сприяє нормалізації імунних показників, призводить до швидкої елімінації ДНК ВЕБ та зменшенню частоти рецидивів захворювання.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» містить ретельний аналіз результатів проведеного дослідження і даних літератури. Дисертантом проведено детальне співставлення власних результатів дослідження з даними інших науковців. За результатами аналізу та узагальнення даних своїх досліджень, автор формулює основне положення дисертаційної роботи щодо доцільності використання диференційованого підходу до імунокорекції виявлених порушень у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію.

Висновки 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 використання результатів дисертаційної роботи Сорокіної О.Г. мають прикладні спрямування: поглиблюють знання про патогенез хронічної ВЕБ-інфекції, методи імунодіагностики та імунокорекції. З метою підвищення ефективності лікування та корекції імунних розладів у хворих на ХВЕБ-інфекцію дисертантом запропоновано систему моніторингу прогностичних показників, що дозволяє планувати призначення адекватної терапії, об'єктивно оцінювати ефективність її проведення та зменшити частоту рецидивів захворювання. Автором запропоновано імунодіагностичний алгоритм, який дає змогу проводити індивідуалізовану імунокорекцію, прогнозувати ефективність лікування та оптимізувати терапію при первинному зверненні за медичною допомогою. Застосування імунодіагностичного алгоритму дає можливість прогнозувати несприятливий перебіг хронічної ВЕБ-інфекції та своєчасно призначати адекватні за строками схеми етіотропної та імунокорегуючої терапії. Матеріали дисертаційної роботи Сорокіної О.Г. використовуються у лікувальній практиці лікарень та навчально-педагогічному та науковому процесах на кафедрах медичних ВНЗ України.

У дисертаційній роботі правильно та раціонально підібрані критерії оцінки ефективності терапії у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію. Дисертантом було використано сучасні та різноманітні методи дослідження. Добре висвітлена статистична обробка даних та наглядно проілюстровано ступінь відхилення (t-критерій) показників імунного стану у хворих від показників контрольної групи.

Зауваження щодо змісту дисертації. Звертає увагу занадто детально описані деякі загальновідомі методики дослідження.

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

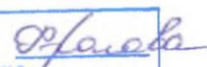
1. Чим обумовлений рецидивуючий характер ВЕБ-інфекції?
2. Чи впливала терапія валацикловіром на імунні показники хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію?
3. Виявлення яких змін у імунному стані хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію стало підґрунтям для застосування Неовіру та Альфарекіну?

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 імунокорекції», 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 самостійною завершеною науково-дослідницькою працею та містить наукові положення та науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота Сорокіної О.Г. за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю є такою, що 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 імунології та біохімії
ДВНЗ «Запорізький національний університет»
МОН України, д.мед.н., професор

 Фролов О.К.

Підпис засвідчую 
о.к.

НАЧАЛЬНИК
ВІДДІЛУ КАДРІВ

