

ВИСНОВОК
про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів
дисертації Веклич Ксенії Артемівні
на тему «Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової
інфекції та виникненні ускладнень»
на здобуття ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 – Медицина
з галузі знань 22 – Охорона здоров'я

**1. Обґрутування вибору теми дослідження та її зв'язок із планами
наукових робіт університету.**

Актуальність теми дисертаційної роботи обумовлена необхідністю поглиблення розуміння імунологічних змін, на фоні яких відбувається виникнення нових спалахів корової інфекції, що характеризуються ураженням не тільки дитячого, але й значної кількості дорослого населення, розвитком тяжких клінічних форм захворювання, які супроводжуються ускладненнями з боку респіраторної системи, а також значним навантаженням, що зазнала системи охорони здоров'я України під час виникнення спалахів корової інфекції, що регулярно спостерігаються на території України з 2005 року. Таким чином, тема дисертаційної роботи відповідає актуальним проблемам сьогодення, що спостерігаються на території України та по всьому світі.

Актуальність описаних проблем, їх теоретичне та практичне значення зумовили вибір теми дослідження, його мету та завдання.

Метою дисертаційної роботи є визначення характеру імунних перебудов у пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості, їх прогностичне значення в тяжкості клінічного перебігу корової інфекції та розвитку ускладнень та зв'язок імунних змін з рівнем експресії на імунокомпетентних клітинах переферійної крові Toll-like рецепторів 9 типу.

Для досягнення цієї мети в роботі поставлені та вирішені такі **завдання**:

- 1) Встановити зв'язок розвитку корової інфекції з загальними показниками крові та рівнем специфічних протикових IgAT в крові;
- 2) Встановити взаємозв'язок клінічного перебігу корової інфекції з характером цитокінової реакції організму;
- 3) Встановити взаємозв'язок тяжкості клінічного перебігу корової інфекції з показниками загального гуморального імунітету, системи комплементу, ЦК та активністю тромбоцитів;

- 4) Визначити роль аутоімунних реакцій в патогенезі корової інфекції різного ступіня тяжкості;
- 5) Встановити зв'язок рівня експресії Toll-подібних рецепторів 9 типу з та рівнями продукції прозапальних цитокінів, інтерферонів альфа та гамма;
- 6) Розробити модель прогнозування розвитку корової інфекції та тяжкості перебігу захворювання на основі змін показників цитокінової та специфічної ланок імунної відповіді на корову інфекцію та на її основі – математичну модель прогнозування тривалості перебування пацієнтів з коровою інфекцією у стаціонарі на основі змін показників цитокінової та специфічної ланок імунної відповіді на корову інфекцію.

Об'ектом дослідження є зміни імунологічних показників у пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості.

Предметом дослідження є взаємозв'язок між змінами імунологічних показників, тяжкістю перебігу корової інфекції та ризиком розвитку ускладнень.

Методи дослідження. При проведенні дисертаційних досліджень використовувалися загальноклінічні (обстеження пацієнтів з гострими проявами інфекційного процесу різного ступеня важкості, викликаного вірусом кору), лабораторні (клінічний аналіз крові), інструментальні (рентгенологічне дослідження), імуноферментні (вивчення рівню основних цитокінів та інтерферонів, вірус-специфічних імуноглобулінів та їх авідності, загальних імуноглобулінів, аутоантитіл, загальної активності системи комплементу та її С3-компоненту), імунологічні (визначення високо-, середньо- та низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів) дослідження хворих на кір, статистичні.

Забір зразків крові проводився на клінічній базі кафедри – КЗОЗ КНП ХОР ОЛКІЛ, лабораторіях «Вірола» (ліцензія МОЗ України №597055 від 30.01.2012 р.) та «Аналітика» (ліцензія МОЗ України №554074 від 20.05.2010). Робота виконана в рамках НДР кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології 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» (№ державної реєстрації 00117U004874).

2. Формулювання наукового завдання, нове вирішення якого отримано в дисертації.

Дисертацію Веклич Ксенії Артемівни присвячено розв'язанню актуальної наукової задачі – визначення характеру імунологічних перебудов, що має місце у пацієнтів з коровою інфекцією різного ступеня тяжкості, та їх прогностичного значення в тяжкості клінічного перебігу захворювання та розвитку ускладнень, а також зав'язку імунних змін з рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу.

3. Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна.

Наукова новизна результатів дослідження, отриманих особисто здобувачем, полягає у наступному:

1) Встановлено, що корова інфекція у дорослих розвивається на фоні низьких титрів специфічних IgG-антитіл і їх низької авідності та зниження загальної імунореактивності організму;

2) Продемонстровано, що низька динаміка приросту рівнів ІНФ α та ІНФ γ і специфічних до кору IgG при розвитку захворювання обумовлює тяжкість перебігу захворювання та виникнення ускладнень. Тяжкий перебіг захворювання в певній мірі обумовлюється реакцією імунної системи за первинним типом (переважно продукцією IgM-антитіл). Передумовою легкого перебігу захворювання є значне та раннє, в перші дні захворювання, підвищення рівнів ІНФ та специфічних IgG-антитіл;

3) Вперше досліджено зміни рівнів про- та протизапальних цитокінів в динаміці перебігу захворювання, визначено типи цитокінового треагування на корову інфекцію. При тяжкому перебігу захворювання спостерігається гіпопреактивний та дисоціативний тип реагування, а при легкому – нормопреактивний;

4) Визначення рівнів аутоантитіл до нативної ДНК (ADNA-2), мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1) та антитіл до фосфоліпідів клітинних мембран продемонструвало, що антитіла, які з'являються при коровій інфекції, не генерують агресивні аутоімунні реакції, а їх рівні прогресивно знижуються по мірі згасання інфекційного процесу.

5) Встановлено, що тяжкість перебігу корової інфекції асоціюється з рівнем експресії Toll-like рецепторів 9 типу, рівень експресії яких знаходиться в прямому кореляційному зв'язку з продукцією прозапальних цитокінів.

4. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, результатів і висновків дисертації забезпечена коректним застосуванням сучасних методів дослідження, зокрема загальноклінічних, імунологічних, імуноферментних методів, методу імунного турбодиметричного аналізу, а також статистичних методів дослідження та математичного прогнозування.

5. Рівень теоретичної підготовки здобувача, його особистий внесок у вирішення конкретного наукового завдання. Рівень обізнаності здобувача з результатами наукових досліджень інших учених.

У процесі виконання наукових досліджень здобувач продемонструвала високий рівень теоретичної підготовки у галузі інфекційних хвороб та імунології, зокрема методах проведення імунологічних та імуноферментних досліджень. Здобувач на високому рівні оволодів методами математичної статистики та математичного прогнозування.

Для вирішення наукового завдання здобувачем було проведено об'єктивний огляд хворих, власноруч проводились забір крові та її підготовка для проведення подальших досліджень, імунологічні та імуноферментні аналізи, статистична обробка отриманих результатів та розроблена модель математичного прогнозування.

Здобувач продемонструвала високий рівень обізнаності з науковими роботами інших учених таких, як Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, Crowcroft NS, Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL та ін.

6. Наукове та практичне значення роботи.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає наступному:

- Запропонований метод оцінки характера та ступеня імунологічних змін у пацієнтів з коровою інфекцією;
- Встановлено зв'язок виявлених порушень з тяжкістю перебігу захворювання та ризиком розвитку ускладнень.

Практичне значення отриманих результатів полягає у наступному:

- Рекомендовано моніторинг 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 (Свідоцтво 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);

- За умови тяжкого перебігу кору для попередження розвитку аутоімунної патології рекомендовано дослідження рівня аутоантитіл до фосфоліпідів клітинних мембрани, IgG до мікросом печінки та нирок (anti-LKM-1) та IgG до нативної ДНК (ADNA-2);

- Запропоновано математичне прогнозування тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі на підставі характеру їх імунореактивності;

- Проведеними дослідженнями доведено, що особи з низьким титром захисних анти-корових IgG-антитіл та низькою їх авідністю складають групу ризику на захворювання коровою інфекцією. Цим особам рекомендовано проведення вакцинації проти кору.

7. Використання результатів роботи.

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).

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в публікаціях та особистий внесок здобувача в публікації.

Основні положення дисертації опубліковані у 15 наукових працях, серед яких: 4 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, 9 матеріалів та тез доповідей на конференціях.

Публікації у науковоому фаховому виданні України, що входить до міжнародної наукометричної бази:

1. Веклич К.А., Попов М. М., Лядова Т. І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Цитокіновий профіль пацієнтів з коровою інфекцією різного ступіня тяжкості. *Патологія*. 2021. Том 18. №1(51). С.66-72. (Web of Science).
URL: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000653786900010>
(Особистий внесок здобувача: проведення огляду пацієнтів, забір зразків крові, опрацювання отриманих статистичних даних, написання тексту статті).

Публікації у наукових фахових виданнях України:

2. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Сорокіна О.Г. Характер специфічної імунної реакції на корову інфекцію різного ступеня тяжкості. *Вісник проблем біології та медицини*. 2020. №4 (158). С. 100-104.
URL:
<https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi88prbqtbzAhWLy4sKHX9xBr8QFnoECAsQAQ&url=https%3A%2F%2Fimmunology.org.ua%2Findex.php%2Fjournal%2Farticle%2Fdownload%2F48%2F37&usg=AOvVaw078uuIV6r0UQQZiiySw58Q>
(Особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті)
3. Веклич К.А., Попов М. М., Лядова Т. І., Сорокіна О.Г. Аутоімунні маркери при коровій інфекції різного ступеня тяжкості. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020. Том 20, випуск 4 (72). С. 11-16
URL: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/334>
(Особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті)
4. Веклич К.А. Елімінація вірусу кору: вирішенні питання та майбутні виклики. *Міжнародний медичний журнал*. 2019р. №3(99). С.83-89
URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/161049>
(Особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

*Публікація у періодичному науковому виданні держави-члена
Європейського Союзу*

5. Kseniia Veklych, Nikolay Popov, Tetiana Liadova, Alexander Martynenko et all. Features of Toll-like receptor type 9 expression on immunocompetent peripheral blood cells of patients with measles of varying severity. *ScienceRise*. 2021. No2. P. 66-74
URL: <https://journal.eu-jr.eu/sciencerise/article/view/1810>
(Особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті)
6. Kseniia A. VEKLYCH, Nikolay N. POPOV, Tatiana I. LIADOVA, Alexander V. MARTYNENKO, Olga V. VOLOBUEVA, Olesia V. HOLOLOBOVA, Olga G. SOROKINA, Olena A. SALYENKOVA, Vladislava V. SARKIS-IVANOVA. Expression of Toll-like receptors type 9 and its role in the immunopathogenesis of measles infection of varying severity. *Lekarsky Obzor*. 2021. No 70(6). P.221-225
URL: <https://www.lekarsky.herba.sk/index.php/2021/293-lekarsky-obzor-6-2021/1102-expression-of-toll-like-receptors-type-9-and-its-role-in-the-immunopathogenesis-of-measles-infection-of-varying-severity>
(Особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті)

Наукові публікації, що додатково відображають зміст дисертації:

7. Веклич К.А. Клініко-лабораторні особливості перебігу кору на тлі цукрового діабету. *Матеріали XVII міжн. наук. конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*. 26-27 березня 2020р. Харків, 2020. С. 55-56.
URL: <http://medicine.karazin.ua/resources/71902672569cbd652f67f04e71ac5c05.pdf>
(Особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).
8. Веклич К.А., Попов М.М., Лядова Т.І., Мартиненко О.В., Сорокіна О.Г. Цитокіновий профіль пацієнтів з коровою інфекцією різного ступіня тяжкості. *IX Міжн. наук.-прак. конф. алергологів Слобожанщини «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань»*. 19 квітня, 2021р. Харків, 2021. С. 55
URL: [https://kiai.com.ua/uploads/issues/2021/2\(131\)/kiai21_2_52-66.pdf](https://kiai.com.ua/uploads/issues/2021/2(131)/kiai21_2_52-66.pdf)
(особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

9. Popov M.M., Liadova T.I., Veklych K.A., Sorokina O.G. Features of Toll-like receptor type 9 expression on immunocompetent peripheral blood cells of patients with measles of varying severity. *Міжн. наук.-практ. конф. «Роль сучасної медицини у житті людини та її ісце у формуванні здорового способу життя»*. 26-27 березня 2021 р. Львів, 2021. С.19-23

URL:

<https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/25775/1/Blazheyevskiy%20Quantitative%20determination%20of%20prospidine%20by%20iodometric%20titration.pdf>

(особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

10. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Веклич К.А., Дорош Д.М. та ін. Особливості лабораторної діагностика деяких вірусних інфекцій. *III Міжн. наук.-практ. конф. "Проблеми та перспективи сучасної науки та освіти"*, 20-21 березня 2021 р. Львів, 2021. С. 19-20.

URL: <http://lviv-forum.inf.ua/save/2021/20-21.03.2021%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA.pdf>

(Особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

11. Сорокіна О.Г., Дорош Д.М., Веклич К.А. Вікові особливості перебігу деяких інфекційних хвороб. *II Міжн. наук.-практ. конф. "Пріоритетні шляхи розвитку науки та освіти"*, II том. 29-30 листопада 2020 р. Львів, 2020. С.18

URL: <http://lviv-forum.inf.ua/save/2020/29-30.11.2020%D1%87%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%B0%202.pdf>

(Особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

12. Sorokina O.G., Veklich K.A., Dorosh D.M. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in patients with some forms of chronic viral infection. *XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини, присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна»*. 23-23 квітня 2021 р. Харків, 2021. С.257-258

URL: <http://medicine.karazin.ua/resources/1c33373e487befca2bd96f2c5b29a020.pdf>

(Особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

13. Сорокіна О.Г., Дорош Д.М., Веклич К.А. Особливості клінічних проявів деяких вірусних інфекцій. *I міжнародна наукова спеціалізована конференція: Біологія людини та медицина ХХІ: сучасний стан, проблеми та перспективи.* 19 березня 2021р. Тернопіль, 2021. С.33-34.

URL: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/29044>

(Особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

14. Сорокіна О.Г., Веклич К.А., Дорош Д.М. Роль поліморфізму генів у ефективності лікування пацієнтів з хронічною вірусною інфекцією. *Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2021»,* 15-17 квітня 2021р. Вінниця, 2021. С.536

URL: <https://www.vntmu.edu.ua/%D1%81%D0%BD%D1%82>

(Особистий внесок автора: проведено статистичну обробку отриманих даних, розроблено концепцію статті).

15. Сорокіна О.Г., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Дорош Д.М., Веклич К.А. Сучасні уявлення про етіопатогенез деяких інфекційних захворювань. *Медичний форум.* Львів, 2021. № 22. С.55-58

URL: http://www.medicinelviv.org.ua/archive/2021/22_2021.pdf

(особистий внесок здобувача: проведено збір та обробку даних, необхідні статистичні розрахунки, написано текст статті).

Результати дисертаційної роботи повністю відображені в публікаціях.

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет-системі Strikeplagiarism.com) після коррекції попереднього звіту та ліквідації самоплагіату (посилань на власні статті) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить plagiatu, а дисертація відповідає вимогам академічної добросесності.

9. Апробація матеріалів дисертації.

16. Основні результати дисертаційної роботи були представлені, доповідались та обговорювались на: *9 міжнародних наукових, науково-практичних конференціях, проведених в Україні:* Матеріали XVII міжн. наук. конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини». 26-27 березня 2020р. Харків; Міжн наук.-прак. конф. алергологів Слобожанщини

«Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань». 19 квітня, 2021р. Харків; Міжн. наук.-практ. конф. «Роль сучасної медицини у житті людини та її ісце у формуванні здорового способу життя». 26-27 березня 2021р. Львів; III Міжн. наук.-практ. конф. "Проблеми та перспективи сучасної науки та освіти", 20-21 березня 2021 р. Львів; II Міжн. наук.-практ. конф. "Пріоритетні шляхи розвитку науки та освіти", II том. 29-30 листопада 2020 р. Львів; XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини, присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна». 23-23 квітня 2021 р. Харків; I міжнародна наукова спеціалізована конференція: Біологія людини та медицина ХХІ: сучасний стан, проблеми та перспективи. 19 березня 2021р. Тернопіль, 2021; Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2021», 15-17 квітня 2021р. Вінниця; Медичний форум. Львів, 2021.

10. Оцінка мови та стилю дисертації.

Дисертація є цілісною роботою, написаною науковим стилем мовлення з коректним застосуванням сучасної наукової термінології. Стиль викладення матеріалів дисертації є доступним для сприйняття. Результати досліджень викладені логічно й послідовно. Зміст, структура, оформлення дисертації та кількість публікацій відповідають вимогам «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167 зі змінами), наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій».

11. Відповідність змісту дисертації спеціальності з відповідної галузі знань, з якої вона подається до захисту.

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Веклич К.А. відповідає спеціальності 222 – Медицина. Здобувачем повністю виконано освітню та наукову складову освітньо-наукового рівня вищої освіти.

12. Рекомендація дисертації до захисту.

Дисертаційна робота Веклич К.А. «Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень» відповідає вимогам, передбаченим пунктом 10 «Тимчасового порядку присудження ступеня

доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167 зі змінами).

Враховуючи високий рівень виконаних досліджень, актуальність теми роботи, наукову новизну результатів та їх наукове і практичне значення, рішення фахового семінару кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, проведеного 24.09.2021 р., дисертація Веклич К.А.. «Роль гуморальних факторів імунітету у розвитку, перебігу корової інфекції та виникненні ускладнень» рекомендується до захисту в спеціалізованій вченій раді для здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина з галузі знань 22 – Охорона здоров'я.

Рецензент

Завідувач кафедри педіатрії

Харківського національного університету імені

В. Н. Каразіна, д.мед.н., проф.

В'ячеслав ЧЕРНУСЬКИЙ

Рецензент

Завідувач кафедри нормальної анатомії та фізіології

людини Харківського національного університету

імені В. Н. Каразіна, к.т.н.

Сергій ШЕРСТЮК

