

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента

кандидата медичних наук, доцента кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти

ДНТ «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького»

Капустинської Оксани Степанівни на дисертаційну роботу Надіжко О.М. на тему: *«Оцінка стану імунної відповіді за умов постковідного синдрому та посттравматичного стресового розладу з активацією герпесвірусу 6 типу»*, подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина до Вченої ради ДФ 35.600.147,

ДНТ «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор кафедри клінічної імунології та алергології ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Зубченко Світлана Олександрівна.

І.Актуальність теми дисертаційної роботи. Актуальність дисертаційної роботи зумовлена поєднанням двох глобальних викликів сучасної медицини та суспільства: постковідного синдрому (РСС) та посттравматичного стресового розладу (ПТСР), які суттєво впливають на здоров'я населення. Пандемія COVID-19 залишила після себе значну кількість пацієнтів із тривалими когнітивними, неврологічними та соматичними порушеннями, навіть після легкого перебігу гострої інфекції, тоді як війна в Україні з 2022 року створила масовий психотравмуючий фон, що значно підвищує ризик розвитку ПТСР. Ці стани можуть призводити до пригнічення клітинних механізмів імунного захисту, сприяючи реактивації латентних герпесвірусних інфекцій, зокрема HHV-6, подовженню перебігу симптомів і зниженню ефективності лікування за відсутності противірусної терапії.

Ключовою гіпотезою дисертаційної роботи було припущення, що реактивація HHV-6 у пацієнтів із РСС та ПТСР є важливим чинником

імунодисрегуляції та клінічних ускладнень, що може впливати на ефективність лікування і прогноз захворювання. У результаті дослідження встановлено, що у пацієнтів із РСС після важкого перебігу COVID-19 на тлі реактивації HHV-6 відзначається достовірне зниження CD3+ T-лімфоцитів, CD4+, CD8+ T-клітин, Treg-лімфоцитів і NK-клітин при одночасному підвищенні В-лімфоцитів (CD19+), що свідчить про формування клітинного імунодефіциту та порушення регуляції імунної відповіді.

Вперше показано зниження експресії інгібіторного рецептора TIM-3 на NK-клітинах у пацієнтів із постковідним синдромом, більш виражене при реактивації HHV-6 ($p < 0,01$), що може вказувати на порушення апоптичної регуляції та ризик формування Th1-асоційованих імунних дисфункцій.

У пацієнтів із ПТСР на тлі реактивації HHV-6 також встановлено зниження CD3+ T-клітин із тенденцією до зменшення CD4+, CD8+ та Treg-клітин при одночасному підвищенні В-лімфоцитів і NK-клітин, що свідчить про дисрегуляцію імунної відповіді та потенційний ризик аутоімунних реакцій. Показано, що реактивація HHV-6 у цих пацієнтів супроводжується зниженням цитотоксичної активності NK- та CD8+ T-клітин і дисбалансом активаційно-регуляторних механізмів імунної відповіді.

Враховуючи ці зміни імунної відповіді, застосування противірусного препарату з імуномодулюючими властивостями – інозину пранобексу протягом 12 тижнів – було доцільним, що підтверджено високою клінічною, вірусологічною та імуномодулюючою ефективністю, доброю переносимістю та безпекою препарату. Цікавим аспектом роботи є аналіз імунної відповіді у пацієнтів поєднаної групи РСС+ПТСР із активацією HHV6, який показав потенціювання кількох механізмів патогенезу та найнижчу ефективність лікування інозином пранобексом, що потребувало застосування альтернативних противірусних і патогенетичних препаратів.

Таким чином, дисертаційна робота є актуальною для сучасної медицини, оскільки дозволяє не лише описати механізми імунної дисрегуляції при поєднанні РСС і ПТСР, але й обґрунтувати персоналізовані підходи до

діагностики та терапії, що має важливе практичне значення для ведення пацієнтів у постковідний період та в умовах масових психотравмуючих факторів.

2.Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Надіжко Олени Миколаївни є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Постковідний синдром і посттравматичний стресовий розлад: імунна дисрегуляція і тактика ведення пацієнтів» (№ державної реєстрації 118U000110). Дисертаційна робота здобувачки відповідає ключовим напрямкам розвитку медичної науки та завданням у сфері охорони здоров'я. Зміст дослідження узгоджується з положеннями Концепції розвитку системи охорони здоров'я в Україні (затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України). Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої Ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №2 від 25 жовтня 2022 року).

3.Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій.

Науковий доробок здобувачки характеризується рядом положень, що мають безсумнівну наукову новизну.

Уперше розроблено алгоритм лабораторного дослідження пацієнта з ризиком тяжкого перебігу РСС та формування імунопатології після середнього перебігу COVID-19 на тлі реактивації HHV6. Алгоритм передбачає кількісне визначення Т-лімфоцитів (CD3+), NK-клітин (CD56+), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+) та Т-регуляторних лімфоцитів (CD4+CD25+CD127-), а також оцінку експресії на мембранах NK-клітин і Т-цитотоксичних лімфоцитів активаційно-регуляторного маркера CD38 та інгібіторного рецептора TIM-3.

Уперше отримано нові знання щодо цитотоксичних функцій NK-клітин і Т-цитотоксичних лімфоцитів у пацієнтів з РСС і ПТСР, як з реактивацією HHV6, так і без неї. Встановлено, що NK-клітини переважно реалізують цитотоксичну дію через Fas/FasL шлях, що призводить до внутрішньоклітинної деградації

ДНК, білків і ліпідів клітини-мішені та її апоптичної загибелі, тоді як Т-цитотоксичні лімфоцити переважно діють через систему PD-1/PD-1L.

Вперше в Україні: розроблено та впроваджено метод оцінки цитотоксичної функції NK-клітин і Т-цитотоксичних лімфоцитів за ступенем експресії рецепторів системи Fas/FasL та PD-1/PD-1L на мембранах цих клітин;

встановлено характер змін протівірусної цитотоксичної функції імунних клітин на тлі реактивації HHV6;

розроблено метод прогнозування формування імунопатології на основі змін експресії інгібіторного рецептора TIM-3 та активаційного маркера CD38 на лімфоцитах.

Таким чином, здобуті результати дозволяють по-новому оцінювати імунний статус пацієнтів з РСС та ПТСР і створюють наукову основу для розробки індивідуалізованих протоколів протівірусної та імуномодулюючої терапії.

4. Обґрунтованість і достовірність наукових положень.

Використані у дослідженні матеріали та методи повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи. Дослідження проводилося на репрезентативній вибірці з 203 пацієнтів: 124 — з постковідним синдромом (РСС), 79 — з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) та 20 осіб контрольної групи. Чітко визначені критерії включення та виключення, а також чотири етапи проспективного когортного спостереження протягом трьох місяців дозволили оцінити ефективність протівірусного препарату з імуномодулюючими властивостями — інозин пранобекс — у пацієнтів з реактивацією HHV6.

Для досягнення поставлених завдань були використані сучасні методи дослідження: клінічні (включно з авторською анкетною збору клінічних даних), загально-лабораторні та біохімічні дослідження, молекулярно-генетичні та специфічні імунологічні методи. Статистичний аналіз проводився із застосуванням програмного забезпечення STATISTICA for Windows, версія 23 (TIBCO Software Inc., США).

Завдяки комплексному підходу отримані результати мають високу наукову обґрунтованість: наукові положення, висновки та практичні рекомендації є статистично достовірними, аргументованими та підтвердженими даними дослідження. Такий підхід забезпечує надійність результатів та їхню практичну значущість для діагностики, прогнозування та корекції імунopatологічних станів у пацієнтів з РСС та ПТСР на тлі реактивації HHV6.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Результати дослідження мають вагомe практичне значення для клінічної та імунологічної практики. Здобувачкою уточнено клінічні, лабораторні та імунологічні характеристики пацієнтів із РСС та ПТСР, що було зібрано за допомогою авторської «Анкети клінічних даних».

Розроблено та обґрунтовано схему лікування інозин пранобексом (1000 мг) пацієнтів з РСС, ПТСР та коморбідною патологією (РСС+ПТСР) на тлі реактивації HHV6 протягом 3 місяців. Встановлено клінічну, вірусологічну та імуномодулюючу ефективність терапії, її безпечність і високу переносимість. Виявлено, що пацієнти з коморбідною патологією потребують більш тривалого етіотропного та імуномодулюючого лікування.

Запропоновано критерії оцінки ефективності терапії на основі кількості Т-лімфоцитів (CD3+), NK-клітин (CD56+), Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+) і Т-reg (CD4+25+127-), а також експресії маркерів CD38 і TIM-3. Розроблено графічно-логістичні моделі прогнозування імунopatологічних синдромів та визначено лабораторні показники для обґрунтування призначення інозин пранобексу.

Результати дослідження імплементовані в клінічну практику КНП ЛОР «Львівський обласний діагностичний центр» і КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», а також використані у навчальному процесі кафедр клінічної імунології та алергології і кафедри інфекційних хвороб ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького».

6. Оцінка структури й змісту дисертації.

Дисертація Надіжко Олени Миколаївни викладена українською мовою на 242 сторінках машинопису і складається з анотації, змісту, переліку умовних

позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, 5-и додатків. Список літератури налічує 218 джерел (184 - латиницею, 34 – кирилицею). Робота містить 27 рисунків і 28 таблиць. Усі розділи дисертації узгоджені між собою.

Дисертаційна робота має чітку, логічну і послідовну структуру, що відповідає вимогам науково-академічного стандарту. Вона складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку використаних джерел та додатків.

У вступі обґрунтовано актуальність, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, сформульовані наукові гіпотези. У першому розділі проведено всебічний аналіз світових досліджень щодо імунопатогенезу постковідного синдрому та ПТСР, акцентовано увагу на патогенетичних механізмах активації HHV-6.

Другий розділ містить детальний опис дизайну дослідження, методології формування когортних груп, критеріїв включення/виключення та сучасних методів клінічних, лабораторних, молекулярно-генетичних та імунологічних досліджень.

Третій розділ присвячено безпосередньо результатам дослідження, опису змін імунного статусу у пацієнтів з РСС і ПТСР на тлі HHV-6, а також ефективності терапії інозин пранобексом. Розділ містить чіткі дані, таблиці та графіки, що підкріплюють висновки.

Четвертий розділ узагальнює результати, порівнює їх із міжнародними даними, формулює ключові наукові положення та практичні рекомендації.

Дисертація демонструє цілісність викладу, послідовність логіки аргументації та наукову обґрунтованість отриманих висновків. Робота має достатню новизну, наукову цінність і практичне значення, а представлені матеріали можуть бути використані в клінічній та навчально-педагогічній практиці.

7. Повнота оприлюднення та публікації результатів дисертації.

Результати дисертації опубліковано у 18 наукових працях, серед яких 12 статей, з них 6 - у журналах включених до наукометричних баз даних Scopus/Web

of science (індексація видань - *Q2, Q4*) і 6 - у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій. Основні наукові результати були представлені та обговоренні на: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці» (м. Харків 10-11.11.2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «DNIPROALLERGOSUMMIT» (м. Дніпро 5-6 квітня 2023 р.); Міжнародному конгресі European Academy of Allergy and Clinical Immunology (м. Hamburg, Німеччина, 9-11 June 2023 р.); I-й Міжнародній науково-практичній конференції «Лікарі та медсестринство – медичний фронт в Україні та світі» (м. Луцьк, 11-12.05.2023 р.); Міжнародному симпозиумі Львів-Україна «SMART LION 2023 Реабілітація в Україні» (м. Львів, 26.09.2023); Ювілейному міжнародному медичному форумі «Медицина України та світу: основи, реалії та стратегічні перспективи» (м. Львів, 13-15.12.2023); Міжнародному конгресі European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Valencia, 31 May – 3 June 2024 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Стрес-індуковані імунні розлади та їх наслідки в умовах військового часу» (м. Харків, 29.02-1.03.2024 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Лікарі та медсестринство в умовах війни та поствоєнне відновлення» (м. Луцьк, 16-17.05.2024 р.); 7th Congress for Ukrainian Society of Cell Biology (Lviv, September 11-13, 2024 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Імунологія, алергологія, ревматологія в світі та Україні: сучасні реалії та виклики» (Львів, 27-28.11.2024 р.); науково-практичної конференції з міжнародною участю "Мультидисциплінарний підхід в медицині: сучасні наробки та виклики в імунології, алергології та ревматології (Львів, 26-27.11.2025 р.).

8.Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. У науковій роботі Надіжко Олени Миколаївни не виявлено порушень принципів академічної доброчесності. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату констатувала оригінальність текстових даних, поданих у роботі. Оригінальність тексту дисертації становить більше 97%.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувачки. Дисертаційна робота підготовлена відповідно до чинних вимог, її структура і зміст логічні та послідовні. Значущих недоліків у оформленні та методології не виявлено. Виявлені незначні орфографічні, стилістичні та пунктуаційні неточності не впливають на наукову цінність і практичне значення роботи, що підтверджує високий рівень її підготовки та змістову завершеність.

Разом із тим, слід зазначити, що результати оцінки клінічної ефективності інозин пранобексе отримані на відносно невеликій вибірці пацієнтів. Це обмеження не зменшує значущості дисертації, однак вказує на потребу подальших розгорнутих досліджень.

Що стосується запропонованої графічно-логістичної моделі прогнозування достовірних змін основних імунологічних параметрів та відповіді на лікування, її використання у поточному вигляді обмежує практичну зручність через подачу даних у форматі середнє \pm стандартне відхилення. Проте це обмеження не заперечує значення моделі, оскільки вона надає важливу орієнтацію щодо ймовірності формування імунопатології та потенційної ефективності терапії, визначаючи напрямок для вдосконалення прогностичної шкали з оцінкою її чутливості, специфічності та точності.

У плані наукової дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні питання:

1. Які науково-обґрунтовані причини обрання інозин пранобексу для лікування пацієнтів із РСС та ПТСР на тлі реактивації HHV-6?
2. Чи проводилася корекція базового лікування РСС та ПТСР під час терапії інозин пранобексом, чи застосовувалися симптоматичні препарати під час лікування, і який був їхній вплив на оцінку ефективності терапії?
3. Яких пацієнтів, за клінічними або імунологічними ознаками, авторка рекомендує скринувати на наявність реактивації вірусу герпесу 6 типу для обґрунтованого призначення протівірусної терапії?
4. Чому вірус HHV-6 називають вірусом автоімунізації та який його потенційний вплив на формування імунопатології при РСС та ПТСР?

5. Чому постковідний синдром є клінічно значущим наслідком не лише тяжкого, але й середнього перебігу COVID-19?

10. Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Надіжко Олени Миколаївни «Оцінка стану імунної відповіді за умов постковідного синдрому та посттравматичного стресового розладу з активацією герпесвірусу б типу» за своєю актуальністю, методичним рівнем виконання роботи, обсягом матеріалу, науковою новизною, ступенем обґрунтованості положень, практичною значимістю отриманих результатів, повнотою їх викладу в опублікованих роботах, відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44 (зі змінами) та «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженими наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40, а її виконавиця заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

**к.мед.н., доцент кафедри терапії №1,
медичної діагностики та гематології і
трансфузіології факультету
післядипломної освіти**

**ДНТ «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»**



Підпис _____

Капустинська О.С.

ЗАСВІДЧУЮ

Ученый секретар

ДНТ "Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького"