

## ВІДГУК

рецензента, доктора медичних наук, доцента Зубченко Світлани Олександрівни на дисертаційну роботу Сахелашвілі-Біль Ольги Іванівни *«Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика»*, подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»)

### **1.Актуальність теми дисертації**

Туберкульоз, не зважаючи на глибокі знання вчених, залишається серйозною проблемою держави і суспільства. До сьогодні немає жодної країни, де була б вирішена проблема боротьби з туберкульозною інфекцією. З кожним роком в Україні збільшується кількість хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, який в 87,7 % випадків охоплює, переважно, людей працездатного і репродуктивного віку.

Найбільш чутливим індикатором стану епідеміологічної ситуації є показник захворюваності на туберкульоз дітей. При цьому темпи росту захворюваності дітей вищі ніж у дорослих. Відомо, що на характер розвитку специфічного процесу впливають різні чинники. Групу ризику щодо туберкульозу складають діти при поєднанні декількох чинників: епідеміологічних, соціальних, медичних, вікових, що у сучасних умовах сприяє зміні клінічної картини і перебігу туберкульозу.

Ситуація ускладнюється ще й через зростання кількості лікарсько-стійких форм туберкульозу не тільки серед дорослих, але й серед дітей, а також поєднання туберкульозу з ВІЛ-інфекцією. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу достатньо тривале, фінансово затратне та супроводжується різноманітним токсичним впливом на органи і тканини. У зв'язку з цим відбуваються пошуки нових ефективних малотоксичних протитуберкульозних препаратів і патогенетичних засобів, які б сприяли зменшенню побічних явищ від етіотропної терапії.

Туберкульоз – інфекційне захворювання, для якого характерне утворення в уражених органах вогнищ специфічного запалення і виражених системних реакцій організму, що активізуються у відповідь на *M. tuberculosis*. Домінуючою при цьому вважається Т-ланка клітинного імунітету, яка залучає до процесу інші ланки специфічного і неспецифічного захисту, включаючи компоненти системи комплементу. Саме порушення нормального функціонального імунної системи може призвести до захворювання на ТБ і, відповідно, спричинити збільшення частоти його ускладнень, меншу ефективність лікування та підвищення кількості значних залишкових змін у легенях після завершення лікування, що збільшить ризик появи повторних випадків захворювання.

У зв'язку з цим, вивчення спрямованості та вираженості зрушень у системі гомеостазу важливе для розкриття патофізіологічних механізмів розвитку туберкульозного процесу, своєчасного виявлення ускладнень, його перебігу й адекватного лікування.

Все вищезазначене зумовило доцільність виконання даної дисертаційної роботи, визначило її мету і завдання. У дисертаційному дослідженні Сахелашвілі-Біль О.І. розглянуті можливості підвищення ефективності лікування множинного лікарсько-стійкого туберкульозу в дітей/підлітків і його профілактики у контактних дітей із осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування як у комплексній терапії, так і в якості неспецифічної імунопрофілактики імуномодулятора VI-V. Все це визначило актуальність обраної теми, мети і завдання дослідження.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького (ЛНМУ) "Вивчити особливості клінічного перебігу, профілактики та лікування хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків" шифр ІН.29.00.001.20 (№ держ. реєстрації 0120U002141).

### **3. Новизна дослідження та одержаних результатів**

У дисертаційному дослідженні Сахелашвілі-Біль О.І. доповнені наукові дані щодо перебігу множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень (МЛС/РИФ-ТБЛ) у контактних дітей і підлітків на основі результатів клініко-рентгенологічних обстежень.

Визначена структура клінічних форм МЛС/Риф-ТБ у дітей/підлітків. Встановлено, що клінічні форми первинного генезу при МЛС/Риф-ТБ діагностували рідше, ніж при чутливому ТБ (Ч-ТБ), а важкі розповсюджені форми ТБ констатовано майже у половини пацієнтів, внаслідок лімфогенної і гематогенної генералізації.

Встановлена частота і профіль резистентності МБТ у контактних дітей/підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень, а також у дорослих, які стали джерелом туберкульозної інфекції.

Доведена наявність порушення показників стану імунної системи, які ускладнюють перебіг та знижують ефективність лікування у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ. Зокрема, при МЛС/РИФ-ТБЛ, порівняно з Ч-ТБЛ, констатується зменшення в 1,3 рази у дітей/підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів, зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності, зменшення у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів та посилення в 1,2 рази загальної окисно-відновної активності нейтрофілів.

У пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБЛ обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростає в 1,3 рази у дітей та 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів, зменшується в 1,2 рази кількість Т-хелперів;

знижується в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу.

Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- $\alpha$  у підлітків контрольної та основної груп у 7,8 та 8,0 разів вищі, ніж у дітей,  $p_1, p_2 < 0,001$ ; IL-6 – у 2,2 рази,  $p_1, p_2 < 0,01$ ; цитокінові індекси: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази,  $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,01$ ; TNF- $\alpha$ /IL-10 – у 7,8 та 8,6 разів, відповідно,  $p_1, p_2 < 0,001$ .

Когортний аналіз показав, що у 29 (72,5 %) хворих, які отримували схему лікування з бедаквіліном (Bdg) і даламанідом (Dlm), результати лікування були розцінені, як «виліковано» і у 11 (27,5 %) – «завершено» ( $p < 0,05$ ), разом з тим у групі хворих, яким не призначали нові ПТП, вірогідно частіше констатовано лікування «завершене», ніж «виліковано» (51,8 % проти 33,4 %,  $p < 0,05$ ).

Долучення до комплексної терапії імуномодулятора VI-V в якості імунотерапії підвищує ефективність лікування дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, в 1,3 рази. Проведення імунопрофілактики імуномодулятором VI-V контактним дітям/підліткам із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції вірогідно зменшує у них частоту ГРВІ, бронхо-легеневих захворювань і виникнення локальних форм туберкульозу легень.

Розроблено алгоритм лікувальних заходів і доведена доцільність застосування у комплексній терапії дітей/підлітків, хворих на МЛС-ТБ, імуномодулятора VI-V.

Розроблено алгоритм профілактичних заходів та обґрунтована доцільність застосування VI-V в якості неспецифічної імунопрофілактики у дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Чотирирічне спостереження свідчить, що діти/підлітки, які приймали профілактичний курс імуномодулятора VI-V, захворювали на

різні форми первинного туберкульозу легень в 3 рази рідше, ніж ті, яким імуномодулятор ВІ-V не призначали.

#### **4. Практичне значення результатів дослідження**

Отримані дані щодо порівняльної структури резистентності МБТ у контактних дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ і у джерела інфекції дають можливість підбирати оптимальні схеми лікування залежно від віку і чутливості збудника ТБ.

Дані про клініко-рентгенологічні особливості перебігу МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей/підлітків сприяють покращенню діагностики цих форм туберкульозу у дітей/підлітків із осередків МЛС-ТБЛ.

Доведена ефективність нових протитуберкульозних препаратів (Vdg і Dlm) у дітей /підлітків з контакту.

Визначені характерні порушення у системі імунітету та гомеостазу крові при МЛС/РИФ-ТБЛ, які можуть стати підставою для призначення імуномодуляторів у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

Розроблені покази для включення ВІ-V в комплексну терапію дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, що дає можливість підвищити ефективність лікування в 1,3 рази. Розроблені покази для призначення неспецифічного імуномодулятора для профілактики ТБ у дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції, що сприяє зменшенню захворюваності на ТБ у контактних осіб.

Дисертація написана українською мовою, викладена в традиційному стилі. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 264 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 44 таблицями, 35 рисунками. За змістом та формою дисертація відповідає вимогам ДАК. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, аналізу матеріалів і методів дослідження, п'ятих розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який налічується 346 найменувань, з них 93 іноземні.

**У вступі** автор ретельно висвітлює необхідність та своєчасність наукової роботи, чітко формулює мету та завдання дослідження. Сформульований дисертантом висновок підкреслює актуальність обраної теми та дає обґрунтування і напрямок для проведення власних досліджень.

**В розділі 1** автором вказано невирішені проблеми дитячого туберкульозу, а саме: особливості клінічного перебігу, можливості підвищення ефективності лікування лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей/підлітків, імунонеспецифічної профілактики туберкульозу у контактних дітей з осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Доведена важливість визначення частоти і структури первинної медикаментозної резистентності у дітей різного віку, особливо в осередках туберкульозної інфекції, призначення антимікобактеріальної терапії згідно тесту медикаментозної чутливості та застосування імунокорегуючих препаратів з метою прискорення процесів розсмоктування вогнищ, інфільтрації та загоєння порожнин розпаду.

Отже, розділ демонструє актуальність проблеми та необхідність глибокого вивчення клініко-рентгенологічних, загально-лабораторних, мікробіологічних, імунологічних і біохімічних особливостей з метою удосконалення методів діагностики й лікування лікарсько-стійкого туберкульозу в дітей і підлітків.

**У розділі 2** наведена загальна характеристика хворих. Дисертантом чітко визначені критерії верифікації діагнозу, лікування та профілактики згідно діючих нормативних державних документів. Автором ретельно висвітлені методи дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами.

Дисертантом проведено ретроспективний аналіз медичної документацій за останні 16 років (2007-2023 рр.), а також результати власних спостережень по Львівській області за 2013-2023 рр. в осередках чутливої (ОЧ-ТБІ) і множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ). Обстежено 291 дитину/підлітка. Діти до 14 років визначені

як «діти» (137), а діти у віці 15-17 років, як «підлітки» (154). Діти /підлітки лікувались у дитячих відділеннях Львівського центру легеневого здоров'я, Волинського обласного фтизіопульмонологічного медичного центру, Хмельницького обласного фтизіопульмонологічного медичного центру, Чернівецького клінічного протитуберкульозного диспансеру.

Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач, а обрані методи лікування хворих відповідають прийнятим нормативним документам. Для обробки результатів дослідження застосовані стандартні статистичні методи, що обґрунтовують необхідний для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених.

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дисертаційної роботи здобувач методично правильно обрав сучасні інформативні методи клінічних, мікробіологічних, імунологічних досліджень та статистичної обробки (медичної) отриманої інформації, що дає змогу отримати достовірні результати. При виконанні дисертації забезпечено дотримання необхідних правил біоетики. Підбір груп дослідження є репрезентативним.

**Третій розділ** дисертації має 3 підрозділи, в яких висвітлено особливості клініко-рентгенологічного перебігу множинного і рифампіцин-стійкого туберкульозу легень (МЛС/РИФ-ТБЛ) у контактних дітей і підлітків, характер медикаментозної резистентності МБТ у них, а також, визначена структура резистентності МБТ у дорослих, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз, які стали джерелом туберкульозної інфекції, та проведена порівняльна характеристика загальнолабораторних досліджень у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

У дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, поряд з класичними формами ТБ (первинний туберкульозний комплекс – 14,9 % і ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 14,9 %), діагностували міліарний ТБ (11,9 %), ТБ

легень і ЦНС (5,9 %), казеозну пневмонію (8,9 %) і фіброзно-кавернозний ТБЛ (4,5 %).

При МЛС/РИФ-ТБ у підлітків вірогідно частіше діагностували інфільтративний ТБ та дисемінований ТБ легень. При цьому, деструктивні зміни в 1,6 рази частіше спостерігали у підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, ніж у дітей. При МЛС/РИФ-ТБ у дітей у 3,5 рази частіше, ніж при Ч-ТБЛ, спостерігали ознаки прогресування специфічного процесу за рахунок лімфогенної і гематогенної дисемінації.

У дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, показники крові свідчили про більш виражену активність запального процесу, ніж при ТБ, викликаному штамми МБТ зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), що підтверджувалось високими показниками СРБ і церулоплазміну внаслідок наявної туберкульозної інфекції

**Четвертий розділ** – складається із трьох підрозділів. Дисертант аналізує показники імунологічної реактивності організму у контактних дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень. Дисертантом встановлено, що при МЛС/РИФ-ТБЛ, порівняно з Ч-ТБЛ, констатується зменшення в 1,2 рази у дітей та 1,3 рази у підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів, зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності, зменшення у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів та посилення в 1,2 рази загальної окисно-відновної активності нейтрофілів.

У пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБЛ обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростає в 1,3 рази у дітей та в 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів, зменшується в 1,2 рази кількість Т-хелперів; знижується в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу. У порівнянні з підлітками, виявляли збільшення в 1,3 рази кількості CD16/56+8+ ( $p < 0,05$ ), зменшення відносно здорових чисельності



пулу некомітованих Т-хелперів CD4+45RA+ ( $p < 0,05$ ). У підлітків фракція CD4+45RA+, навпаки, зростала ( $p < 0,05$ ).

Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- $\alpha$  у підлітків контрольної та основної груп у 7,8 та 8,0 разів вищі, ніж у дітей, IL-6 – у 2,2 рази, цитокінові індекси: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази, TNF- $\alpha$ /IL-10 – у 7,8 та 8,6 разів. Зауважень до розділу немає.

**П'ятий розділ** – складається з трьох підрозділів. Вони присвячені вивченню ефективності лікування бедаквіліном (Bdq) і деламанідом (Dlm) дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, на підставі когортного аналізу, а також при включенні у схему лікування неспецифічного імуномодулятора BIVEL (умовно названий VI-V).

Когортний аналіз показав, що у 29 (72,5 %) хворих, які отримували схему лікування з Bdg і Dlm, результат лікування було розцінено, як «виліковано» і у 11 (27,5 %) – «завершений» ( $p < 0,05$ ), в той же час, у групі хворих, яким не призначали нові протитуберкульозні препарати, вірогідно частіше констатовано лікування як «завершене», ніж «виліковано» (51,8 % проти 33,4 %,  $p < 0,05$ ). Лікування було розцінено як завершене у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей.

Застосування VI-V на тлі індивідуалізованих режимів АМБТ у дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ легень, підвищує ефективність лікування на  $(15,0 \pm 0,7)$  %, сприяє зникненню симптомів інтоксикації, розсмоктуванню вогнищ інфільтрації та загоєнню порожнин розпаду у  $(95,0 \pm 0,9)$  %, усуває порушення в системі імунного захисту у  $(85,7 \pm 2,7)$  %, сприяє скороченню курсу лікування в середньому на  $(2,5 \pm 0,5)$  міс при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 89,3 %) та формуванню у більшості (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

**Шостий розділ** – складається з трьох підрозділів. Він присвячений обґрунтуванню доцільності застосування неспецифічного імуномодулятора ВІ-V в якості неспецифічної імунопрофілактики ТБ у контактних дітей із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ) та розробці алгоритму лікувальних і профілактичних заходів для контактних дітей/підлітків та для хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

Об'єктом вивчення було 120 контактних дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ). Перша група – 95 дітей/підлітків, які не отримувала ВІ-V. Друга група – 25 інфікованих дітей/підлітків, які отримали ВІ-V.

Доведено, що алгоритм лікувальних заходів із застосуванням у комплексній схемі (АМБП + ВІ-V) терапії хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ сприяв: прискоренню розсмоктування вогнищевих і інфільтративних змін в легенях на  $(2,2 \pm 0,2)$  міс; загоєнню порожнин розпаду в легенях – раніше на  $(1,5 \pm 0,2)$  міс; нормалізації імунологічних показників у 72,9 % хворих; підвищенню ефективності на  $(34,3 \pm 0,6)$  %; при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 89,3 %) та формуванню у більшості (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

Алгоритм профілактичних заходів з призначення контактним дітям з осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції ВІ-V в якості імунопрофілактики на тлі покращення стану імунологічної реактивності організму зменшувало частоту: ГРВІ з 63,0 % до 20,0% випадків; бронхо-легеневих захворювань з 45,0 % до 20,0% випадків; захворювання на різні форми первинного туберкульозу легень зменшилося в 3 рази у дітей/підлітків, що отримували імуномодулятор.

**Розділ “Аналіз і узагальнення результатів дослідження”** логічно завершує дисертацію. В ньому підсумовані і виділені основні моменти та найбільш суттєві результати, що відображають отримані автором дані. Дисертант всебічно підійшов до обговорення отриманих результатів з використанням відомих з літератури фактів.

Висновки дисертаційної роботи є конкретними і безпосередньо впливають із отриманих Сахелашвілі-Біль О.І. результатів та змісту роботи. Зроблені висновки є об'єктивними, сформульовані чітко, повністю відповідають поставленим задачам та мають наукову новизну. Практичні рекомендації відображають новий підхід до діагностики та лікування множинного лікарсько-стійкого туберкульозу у дітей/підлітків.

### **5. Послідовність викладу результатів дослідження у дисертації**

Матеріали дисертаційної роботи викладено на 261 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 44 таблицями, 35 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, яких налічується 346 найменувань, з них 93 іноземні.

### **6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформульовані автором в дисертації, є обґрунтованими, ґрунтуються на отриманих даних дослідження, логічно впливають зі змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і базується на результатах обстеження достатньої кількості пацієнтів. Практичні рекомендації сформульовані чітко, вони прості у виконанні та не потребують значних фінансово-економічних витрат.

### **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових робіт (7 статей на українській мові у наукових фахових журналах, 5 – на англійській мові

у наукових фахових журналах, 4 з них – зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах Scopus, 1 – монографія, 1 – стаття у колективній монографії, 18 робіт опубліковані у матеріалах науково-практичних конференцій та форумів.

Друковані праці повністю відображають результати досліджень і висновки дисертаційної роботи.

## **8. Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформлення**

Принципових зауважень щодо рецензованої дисертаційної роботи Сахелашвілі-Біль О.І. немає, проте слід відмітити деякі недоліки та побажання:

1. Робота написана літературною українською мовою, разом із тим, в окремих випадках трапляються стилістичні та орфографічні помилки.
2. В дисертації зустрічаються повтори і непотрібна деталізація обстежених контингентів хворих.

Проте, ці зауваження та побажання не є принциповими і не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

У порядку дискусії та уточнення окремих положень хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Як Ви вважаєте, чому при деяких формах множинного лікарсько-стійкого туберкульозу спостерігається Т-клітинний імунодефіцит
2. Яка, на Вашу думку, роль макрофагально-моноцитарної системи при множинному лікарсько-стійкому туберкульозі?

## **9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці**

Результати досліджень можуть бути використані в клінічній практиці медичних установ з метою підвищення ефективності діагностики та лікування лікарсько-стійкого туберкульозу в дітей/підлітків. Матеріали дисертації можуть бути використані у навчальному процесі

післядипломної освіти з циклу «Фтизіатрія» та під час навчального процесу студентів на кафедрах фтизіатрії і пульмонології.

#### 10. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Сахелашвілі-Біль Ольги Іванівни «Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Костик О. П., є завершеною працею, в якій отримані нові науково-обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу фтизіатрії – підвищення ефективності лікування і профілактики туберкульозу легень у дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей і застосування як у комплексній терапії, так і як неспецифічну імунопрофілактику імуномодулятором ВІ-V.

Таким чином, за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичною значимістю дисертаційне дослідження відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44).

Рецензент,

доктор медичних наук, доцент,

кафедри імунології та алергології

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

