

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, (спеціальність 14.03.08-імунологія та алергологія), професорки кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декана медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна ЛЯДОВОЇ Тетяни Іванівни на дисертаційну роботу Надіжко Олени Миколаївни на тему: «Оцінка стану імунної відповіді за умов постковідного синдрому та посттравматичного стресового розладу з активацією герпесвірусу 6 типу», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222-«Медицина» до разової Вченої ради ДФ 35.600.147 ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

### **Актуальність теми дослідження**

Поява SARS-CoV-2 спричинила глобальну пандемію зі суттєвими довгостроковими наслідками для здоров'я населення, включаючи стан, відомий як постковідний синдром. Цей стан характеризується стійкими симптомами, такими як втома, неврологічні проблеми та вегетативна дисфункція, які зберігаються протягом місяців після гострої фази COVID-19. На сьогодні дослідження причин постковідного синдрому (РСС) триває. Опрацьовується припущення, що провідне місце у формуванні РСС відіграють реактивовані на тлі імунних порушень, спричинених як безпосередньо SARS-CoV-2, так і внаслідок лікування COVID-19 – герпесвіруси. Свідченням цього є підвищені титри антитіл до герпесвірусів і специфічні Т-клітинні відповіді, що свідчать про нещодавню реактивацію герпесвірусів у більшості пацієнтів з РСС.

У низці досліджень продемонстровано, що реактивація герпесвірусів, зокрема герпесвірусу людини 6 типу (HHV6) може опосередковано сприяти імунній дисрегуляції, імуностарінню та аутоімунним реакціям, що спостерігаються при РСС. Крім того, HHV6 може відігравати певну роль у виникненні неврологічних симптомів шляхом створення мітохондріальної дисфункції, хоча пряме підтвердження залишається дискутабельним. Також

більш детального дослідження потребують питання щодо пригнічення HHV6 імунних механізмів і їх відновлення за допомогою імуномодулюючої терапії.

В умовах сьогодення, коли Україна вже четвертий рік перебуває у стані війни, надзвичайно важливою проблемою є стресові фактори навколишнього середовища, які діють через імунологічні та ендокринні реакції, ініціюють функціональні зміни нервової та імунної систем, які потім виявляються у вигляді сукупності симптомів, що представляють собою посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Цікаво, що багато з цих симптомів клінічно є подібними до РСС. З іншої сторони, як на тлі РСС, так і за умов ПТСР, ослаблюється противірусний імунний захист, внаслідок чого також відбувається реактивація імунотропних вірусів, у т.ч. HHV6, що ще більше підсилює дисрегуляцію імунної відповіді у таких пацієнтів.

Оглянуті дані свідчать про те, що хоча HHV6 може не відігравати прямої ролі в патогенезі РСС і ПТСР, його потенційні непрямі ефекти, особливо в контексті імунотропної дії, вимагають подальшого дослідження.

Відтак, тема наукової роботи Надіжко О.М. і мета, що полягала у вивченні особливостей імунної відповіді за умов постковідного синдрому, посттравматичного стресового розладу та їх комбінації на тлі HHV6-інфекції, розробці терапевтичної тактики ведення таких пацієнтів і прогнозуванні ризику формування імунопатологічних синдромів, відображає актуальні виклики сучасної медицини, відповідає пріоритетним напрямкам наукових досліджень у медичній галузі, має чітке практичне спрямування та значний потенціал для подальшого розвитку наукової думки і клінічних рекомендацій.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційне дослідження виконане у межах науково-дослідної роботи кафедри клінічної імунології та алергології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України «Постковідний синдром і посттравматичний стресовий розлад: імунна дисрегуляція і тактика ведення пацієнтів» (№ державної реєстрації 118U000110). Дана дисертаційна робота органічно вписується в ключові напрямки розвитку медичної науки,

окреслені сучасними державними програмами та стратегічними документами у сфері охорони здоров'я. Зміст дослідження узгоджується з положеннями Концепції розвитку системи охорони здоров'я в Україні (затвердженої розпорядженням Кабінету Міністрів України).

### **Наукова новизна одержаних результатів**

На основі отриманих даних розроблено метод оцінки цитотоксичної функції клітин NK і CD8<sup>+</sup> за ступенем експресії рецептора Fas і його ліганду FasL, рецептора PD-1 і ліганду PD-1L на мембранах цих клітин; 2) встановлено характер змін противірусної цитотоксичної функції імунних клітин на тлі реактивації HHV6; 3) розроблено метод прогнозу формування імунопатології за змінами експресії інгібіторного рецептора TIM3 та активаційного маркера CD38 на лімфоцитах; 4) розроблено алгоритм лабораторного дослідження пацієнта з ризиком тяжчого перебігу постковідного синдрому і формування імунопатології після середнього перебігу COVID-19 на тлі реактивації HHV6.

Дисертантка зробила серйозний внесок у фундаментальну протиінфекційну імунологію, довівши, що NK клітини частіше діють шляхом Fas/FasL - внаслідок чого відбувається внутрішньоклітинна деградація ДНК, білків і ліпідів всередині клітини, інфікованої вірусом, та її апоптична загибель. Клітини CD8<sup>+</sup> переважно користуються іншим механізмом через систему PD-1/PD-L1. Вони запускають апоптоз інфікованих вірусом клітин за посередництвом шляху Gal-9/TIM-3, який насамперед запускає поверхневі (Annexin V), а вже потім – внутрішньоклітинні процеси.

### **Практичне значення одержаних результатів**

У дисертаційному дослідженні Надіжко О.М. доповнено клінічні, загальнолабораторні та імунологічні характеристики проявів постковідного синдрому після легкого, середнього та тяжкого перебігу COVID-19 в анамнезі та ПТСР. При цьому розроблено авторську анкету анамнестичних, клінічних і загально-лабораторних даних, що дозволило сфокусовано сформувати відповідні групи пацієнтів з постковідним синдромом і ПТСР. Дисертанткою

розроблено та запропоновано схему лікування інозин пранобексом (1000 мг) пацієнтів з ПТСР, РСС та коморбідною патологією (ПТСР+РСС) протягом трьох місяців з доведенням його клінічної, вірусологічної ефективності та безпеки тривалого вживання. Показано, що пацієнти з коморбідною патологією потребують більш тривалого етіотропного (протівірусного) та патогенетичного (імуномодулюючого) лікування. Запропоновано критерії оцінки ефективності терапії за зміною кількості лімфоцитів CD3+, CD56+, CD8+ та CD4+25+127- та експресії активаційного маркера CD38 та інгібіторного рецептора TIM3 на мембранах лімфоцитів.

### **Оцінка науково-методичного рівня проведеного дослідження та повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Дисертаційна робота демонструє високий рівень науково-методичного опрацювання та практичної цінності. У дослідженні застосовано валідовані інструменти для оцінки клінічних показників. Статистичну обробку даних виконано на належному рівні із використанням сучасного програмного забезпечення.

Основні результати дисертаційної роботи викладені 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, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 6 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, у т.ч. міжнародних. Це свідчить про достатню повноту апробації результатів та їх актуальність для медичної спільноти.

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

Положення, висновки та практичні рекомендації, наведені у дисертаційній роботі Надіжко О.М., відзначаються високим ступенем наукової обґрунтованості та достовірності. Вони базуються на достатньо репрезентативному клінічному матеріалі, який охоплює значну вибірку

пацієнтів з ПТСР і постковідним синдромом, причому після різних ступенів перебігу (легкий, середній, тяжкий) COVID-19 в анамнезі, що забезпечило статистичну надійність і відтворюваність отриманих результатів. Автором використано сучасні, валідовані методи клінічної, лабораторної та статистичної оцінки, що відповідають вимогам доказової медицини.

Комплексність підходу – поєднання анамнестичних даних, клінічних спостережень і даних об'єктивного огляду, опрацювання результатів загальних клінічних і біохімічних досліджень, молекулярно-генетичних і специфічних імунологічних досліджень дозволило отримати багатовимірне уявлення про досліджуване явище. Це підвищує доказову цінність сформульованих положень і підтверджує обґрунтованість наукових висновків. Статистична обробка даних проведена з використанням коректних методів математичного аналізу, що дозволило авторці визначити достовірність виявлених відмінностей, кореляційних зв'язків і тенденцій. Ретельна перевірка отриманих результатів із залученням сучасних програмних засобів підтверджує їх надійність і точність.

Формулювання висновків і рекомендацій є логічним продовженням проведеного дослідження. Вони чітко впливають із отриманих результатів і не виходять за межі експериментально підтверджених фактів. Практичні пропозиції щодо запропонованого алгоритму лабораторного дослідження пацієнтів з ПТСР, ризиком тяжкого перебігу постковідного синдрому і формуванням імунопатології після середнього перебігу COVID-19 в анамнезі на тлі реактивації HHV6, а також курсу тривалої імуномодулюючої терапії інозин пранобексом даних осіб у добовій дозі 50 мг/кг/добу є аргументованими, базуються на результатах проведених досліджень, тобто є доказово обґрунтованими.

Наукові положення роботи узгоджуються зі сучасними уявленнями світової клінічної та лабораторної імунології, терапії, інфектології, неврології, психіатрії, водночас доповнюючи їх новими даними, які характеризують зміни імунної відповіді за умов постковідного синдрому і ПТСР щодо методів оцінки цитотоксичної функції клітин NK і CD8+ за ступенем експресії рецептора Fas та його ліганду FasL, рецептора PD-1 та його ліганду PD-1L на їх мембранах;

характеру змін протівірусної цитотоксичної функції імунних клітин на тлі реактивації HHV6; методів прогнозування імунопатології за змінами експресії інгібіторного рецептора TIM3 та активаційно-регуляторного маркера CD38 на лімфоцитах. Це свідчить про належний рівень наукової достовірності та практичної значущості результатів.

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи**

Дисертаційне дослідження Надіжко О.М. є логічно послідовним та відповідає загальноприйнятим вимогам до наукових праць такого рівня, викладена українською мовою на 233 сторінках друкованого тексту. Структура роботи є класичною для медичних дисертацій і охоплює всі необхідні елементи: вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів і методів, розділи з власними результатами дослідження, їх аналітичне обговорення, узагальнення висновків і практичні рекомендації. Список літератури налічує 243 джерела.

У **вступі** авторка обґрунтовує актуальність обраної теми, чітко формулює мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, а також визначає його наукову новизну та практичну значущість. Викладення матеріалу є логічним, послідовним і лаконічним, що сприяє цілісному розумінню концепції роботи.

**Огляд літератури** виконано системно й різнопланово, із використанням сучасних джерел українських і зарубіжних авторів. Авторка продемонструвала вміння критично оцінювати наукові публікації та виділяти дискусійні питання щодо перебігу, наслідків COVID-19 та ПТСП. Це свідчить про глибоке знання предмету та здатність орієнтуватися у сучасному науковому дискурсі.

Методологічна частина роботи викладена чітко та детально. Наведено опис дизайну дослідження, який складався з чотирьох етапів, критерії відбору спостережень, використані методи клінічної, лабораторної та статистичної оцінки. Поданий матеріал свідчить про наукову обґрунтованість і валідність застосованих методів, що забезпечує достовірність отриманих результатів.

**Розділи**, присвячені власним результатам, відзначаються логічною структурою, повнотою подання та наочністю ілюстративного матеріалу. Дані викладено послідовно у відповідності до етапів дизайну дослідження,

представлені таблиці, діаграми і графіки підсилюють візуальне сприйняття та дозволяють простежити основні тенденції й взаємозв'язки між показниками. Статистичний аналіз виконано коректно, з дотриманням вимог доказової медицини, що надає результатам високої достовірності.

В обговоренні результатів авторка демонструє вміння критично аналізувати отримані дані, порівнювати їх із результатами інших дослідників, робити узагальнення та визначати практичне значення. Вона вказує на можливі обмеження дослідження, що свідчить про об'єктивність і наукову добросовісність, а також окреслює перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

Висновки сформульовано чітко, послідовно та у повній відповідності до поставлених завдань. Вони узагальнюють основні результати дослідження, відображають наукову новизну та практичну значущість роботи, а також логічно пов'язані з практичними рекомендаціями, що мають прикладне значення для медичної практики у багатьох її сферах.

Список використаних джерел оформлений належним чином, містить достатню кількість сучасних публікацій, переважно англійськомовних, що свідчить про орієнтацію автора на актуальні міжнародні тенденції у галузі клінічної та лабораторної імунології, терапії, інфектології, неврології, психіатрії, медичної психології.

Загалом, дисертаційна робота має чітку структуру, логічну побудову, повноту викладу матеріалу та відповідає вимогам, встановленим до наукових праць на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я». Вона характеризується високим рівнем наукової аргументованості, належним рівнем оформлення та демонструє зрілість автора як науковця.

### **Дотримання академічної добросовісності**

Дисертаційна робота Надіжко О.М. виконана з дотриманням принципів академічної добросовісності. Наукова праця була перевірена автоматизованим сервісом пошуку плагіату. За результатами перевірки унікальність роботи визначена на достатньому рівні, визнана оригінальною, яка не містить

елементів академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації чи фабрикації даних.

### **Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення**

У дисертаційній роботі виявлено незначні технічні недоліки редакційного характеру, зокрема поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, окремі вживання русизмів, а також випадки зазначення торгових назв лікарських препаратів поряд із діючими речовинами. Такі неточності не впливають на змістовне наповнення, достовірність отриманих результатів чи їх наукову новизну.

Під час рецензування роботи виникли деякі дискусійні запитання, а саме:

1) На Вашу думку, який зв'язок існує між реактивацією HHV6 і зниженням кількості регуляторних Т-лімфоцитів?

2) Які негативні для організму людини наслідки спричиняє блокада вірусом HHV6 автофагії?

3) Чи відзначались у пацієнтів при застосуванні інозину пранобексу сайд-ефекти? Які є протипоказання щодо призначення даного препарату?

4) Як Ви вважаєте, чи можна використовувати запропоновану Вами авторську анкету для діагностики розладів при інших постінфекційних станах?

### **Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії**

Дисертаційна робота Надіжко О.М. на тему «Оцінка стану імунної відповіді за умов постковідного синдрому та посттравматичного стресового розладу з активацією герпесвірусу 6 типу» є самостійними науковим дослідженням, що присвячено вирішенню актуальної проблеми сучасної медичної галузі. У роботі представлено нові, науково-обґрунтовані результати, які мають теоретичне і практичне значення та спрямовані на вирішення важливого науково-практичного завдання, яке полягало у вивченні особливостей імунної відповіді за умов постковідного синдрому, посттравматичного стресового розладу та їх комбінації на тлі HHV6-інфекції,

розробці терапевтичної тактики ведення таких пацієнтів і прогнозуванні ризику формування імунopatологічних синдромів.

За рівнем актуальності теми, логічністю постановки наукових завдань, об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни, теоретичної та практичної значущості отриманих результатів, об'єктивності та обґрунтованості висновків, достатнім рівнем апробації результатів дослідження дисертаційна робота повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 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 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка Надіжко Олена Миколаївна повністю заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

д.мед.н., професорка кафедри  
інфекційних хвороб та клінічної імунології,  
декан медичного факультету  
Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна



**Тетяна ЛЯДОВА**



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ  
Начальник відділу  
кадрів  
О. Прошко