

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Сарафанюк Наталі Леонідівни «Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу», представлену до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії

**Актуальність теми дисертації.** Порушення мозкового кровообігу мають високу медико-соціальну значущість. В Україні серцево-судинні захворювання, до яких відносяться цереброваскулярні хвороби, є причиною 67% усіх смертей. Порушення мозкового кровообігу є другою причиною інвалідизації та смертності населення після серцевих захворювань.

Зараз основне значення в патогенезі гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу надається запаленню та імунним реакціям. В свою чергу, вони визначають тяжкість перебігу, прогноз та реабілітацію при цереброваскулярних захворюваннях.

Цитокіни є маркерами запалення та імунних реакцій. Відповідно, визначення рівня певних цитокінів може слугувати біомаркером для діагностики захворювання, прогнозування його перебігу та оцінки ефективності лікування. При цьому важлива оцінка балансу прозапальних та протизапальних цитокінів, оскільки перші посилюють пошкодження тканин, а другі спрямовані на захист організму. Розуміння різниці в цитокіновому профілі при гострій та хронічній ішемії допомагає диференціювати підходи до лікування.

Таким чином, актуальність дослідження продукції інтерлейкінів IL-1 $\beta$ , 2, 4, 10 при гострій та хронічній ішемії мозку зумовлена необхідністю розуміння запальних та імунних механізмів цереброваскулярних захворювань, удосконалення їх діагностики та розробки патогенетично обґрунтованої терапії.

**Зв'язок роботи з науковими планами.** Дисертація Сарафанюк Н.Л. є фрагментом плану науково-дослідної роботи ЧНУ імені Петра Могили МОН

України та комплексної теми кафедри медико-біологічних дисциплін «Клітинно-молекулярні механізми патологічних процесів і хвороб та розробка принципів і методів їхньої корекції». Державний реєстраційний номер теми: 0124U001917. Дисертантка є її співвиконавцем.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі встановлені закономірності змін вмісту у периферичній крові такого комплексу досліджуваних речовин, як інтерлейкіни 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 і С-реактивний білок, до та після лікування у пацієнтів з ішемічним інсультом, транзиторною ішемічною атакою та хронічним порушенням мозкового кровообігу. Отримані дані показують, що до лікування при гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу має місце збільшення продукції цитокінів та СРБ порівняно з контролем, що говорить про присутність запального компонента. Переважно активується продукція прозапальних інтерлейкінів 1 $\beta$  та 2. Це свідчить про активацію вродженого та адаптивного клітинного імунітету. При цьому особливо зростає синтез ІЛ-2, тобто найбільше активується адаптивний клітинний імунітет. Після лікування, на 10-ту добу, концентрації досліджуваних речовин достовірно зменшуються порівняно з першою добою, але ще вірогідно перевищують контроль.

Показано залежність продукції цитокінів від тяжкості захворювання. При ішемічному інсульті та хронічному порушенні мозкового кровообігу зі збільшенням тяжкості захворювання підвищується вміст у крові прозапальних цитокінів і СРБ та зменшується рівень протизапальних цитокінів. Ця ж закономірність спостерігається і після лікування – при менших концентраціях досліджуваних речовин.

Визначені кореляції вмісту в крові досліджуваних цитокінів між собою та з СРБ. Вони вказують на синергізм між прозапальними речовинами та антагонізм – між про- та протизапальними цитокінами. Після лікування кореляційні зв'язки між показниками змінюються на протилежні, зменшується сила негативних та з'являються позитивні зв'язки між про- та протизапальними цитокінами, виникають негативні зв'язки між

протизапальними цитокінами, що, очевидно, пов'язано з ефективністю лікування та позитивною динамікою захворювання.

Дослідження кореляційних зв'язків дозволило показати, що одні з досліджуваних речовин можуть бути предикторами продукції інших на той же час. Так, концентрації про- та протизапальних цитокінів у крові до лікування можуть бути предикторами вмісту СРБ у крові на цей час. Це свідчить про те, що цитокіни можуть використовуватися як маркери запальної реакції нарівні з СРБ або як ще більш чутливі критерії, оскільки активація продукції СРБ при запаленні зумовлюється саме впливом інтерлейкінів на гепатоцити.

Також показано, що концентрації досліджуваних речовин у крові до лікування можуть бути предикторами їх рівнів після лікування. Це важливо для прогнозування перебігу захворювання та оптимізації спектру досліджуваних речовин, використовуюваного з діагностичною метою.

Дисертанткою вперше проведено порівняння продукції цитокінів між досліджуваними захворюваннями. З'ясовано, що до лікування запалення найбільш виразне при ішемічному інсульті та транзиторній ішемічній атаці і менше – при хронічному порушенні мозкового кровообігу, що, на думку авторки, зумовлене тим, що при ішемічному інсульті пошкодження найбільше, при хронічному порушенні мозкового кровообігу – менше, але постійне та тривале, а при транзиторній ішемічній атаці – короткочасне. Це підтверджується тим, що після лікування запалення, загалом зменшуючись, залишається найбільшим при ішемічному інсульті, стає проміжним при хронічному порушенні мозкового кровообігу та найменшим при транзиторній ішемічній атаці. Також ці дані підтверджуються тим, що найбільше кореляційних зв'язків та найбільшої сили до лікування, після лікування та між 1-ю та 10-ю добою спостерігається при ішемічному інсульті, менше та меншої сили – при хронічному порушенні мозкового кровообігу та найменше – при транзиторній ішемічній атаці.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.**

Отримані результати важливі для розуміння механізмів цереброваскулярних захворювань. Вони розкривають закономірності продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 і С-реактивного білка при виникненні гострих розладів – ішемічного інсульту, транзиторної ішемічної атаки – та загостренні хронічних порушень мозкового кровообігу – до лікування та у ході терапії. Вони також показують спільність та відмінності у цитокінових механізмах цереброваскулярних захворювань.

Одержані результати можуть бути використані для розробки нових методів діагностики, прогнозування та патогенетичної терапії гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу. Вони важливі для обґрунтування доцільності включення протизапальних препаратів у патогенетичну терапію цереброваскулярних захворювань. Також вони показують, що визначення концентрацій цитокінів у крові може бути додатковим діагностичним та прогностичним критерієм перебігу цереброваскулярних захворювань та ефективності лікування.

Дисертанткою запропоновано низку регресійних моделей для прогнозування величин досліджуваних показників в залежності від концентрацій інших досліджуваних речовин у крові – до лікування, після лікування, а також між термінами дослідження. Вони дають змогу прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати спектр досліджуваних речовин, використовуваний з діагностичною метою.

Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес у курсі патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили та ще 3-х медичних закладів вищої освіти України.

**Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень та висновків.** Наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, базуються на великому фактичному матеріалі, отриманому в паралельних дослідженнях, які підтверджують одне одного. Дисертанткою досліджено матеріал від трьох груп пацієнтів – з ішемічним інсультом, транзиторною

ішемічною атакою та хронічним порушенням мозкового кровообігу. В кожній групі було по 25 осіб. Пацієнти з ішемічним інсультом та хронічним порушенням мозкового кровообігу були розподілені на 3 підгрупи – з легким, середнім та тяжким перебігом захворювання. Вміст інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 і С-реактивного білка досліджували до та після лікування – на першу та десятю добу захворювання. Контрольна група складалася з 14 осіб. Всі групи були зіставні за статтю та віком.

Цитокіни та С-реактивний білок визначали об'єктивними високоточними імуноферментними методами. Отримані дані обробляли сучасними високоінформативними статистичними методами. Визначали кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками на першу та десятю добу та між цими термінами. Проведено порівняння отриманих даних між трьома досліджуваними захворюваннями до та після лікування.

Все це дозволяє вважати наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, цілком достовірними та обґрунтованими.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 200 сторінках комп'ютерного тексту, містить 50 таблиць та 30 рисунків. Оформлена згідно вимог до оформлення дисертації (Наказ МОН від 12.01.2017 №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», із змінами, внесеними згідно з Наказом МОН №759 від 31.05.2019). Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4-х підрозділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 348 джерел – 56 кирилицею та 292 латиницею, додатків.

**Повнота опублікування результатів дисертації.** Основні результати дисертації повністю опубліковані в 3 наукових статтях в фахових періодичних виданнях: дві статті в журналах, які враховуються в міжнародній наукометричній базі Scopus (одна – в закордонному виданні, друга – у вітчизняному), одна стаття – в журналі категорії Б, який входить до

Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії (відповідно до Порядку формування Переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України від 15 січня 2018 року № 32, із змінами).

Також опубліковано 6 тез у матеріалах національного конгресу та всеукраїнських конференцій, з них 4 – з міжнародною участю.

**Зауваження до змісту та оформлення дисертації.** Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертації не виникло, але є певні рекомендації:

1. Наприкінці огляду літератури варто було б більш акцентувати на необхідності дослідження за темою дисертації.
2. Висновки завеликі за обсягом; крім того, в них дається й деяка інтерпретація отриманих даних, що більш доречно в обговоренні.

У процесі рецензування виникли деякі запитання, на які бажано отримати відповіді дисертантки:

1. Чому Ви обрали для дослідження саме ці, а не інші цитокіни, а також С-реактивний білок?
2. Чому із запально-імунних клітин зупинилися саме на моноцитах-макрофагах та Т-лімфоцитах-хелперах 1-го та 2-го типів, а не на інших клітинах?
3. Які переваги визначення С-реактивного білку методом високочутливого СРБ?

Зазначені зауваження та запитання не знижують наукової цінності дисертаційної роботи й не впливають на її загальну позитивну оцінку.

**Висновок.** Дисертація Сарафанюк Наталі Леонідівни на тему: «Продукція інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є самостійною завершеною науковою роботою, яка узагальнює та розв'язує конкретне наукове завдання – з'ясування закономірностей

продукції інтерлейкінів 1 $\beta$ , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу до та після стандартного лікування та в залежності від тяжкості захворювання.

За актуальністю теми, методичним рівнем дослідження, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів дисертація відповідає вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а здобувачка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Рецензент:**

зав. кафедри морфології та громадського здоров'я  
Чорноморського національного університету  
імені Петра Могили МОН України,  
доктор медичних наук, професор

Валерій ЧЕРНО