

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу аспірантки Сарафанюк Наталі Леонідівни «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

Актуальність теми. Дисертація Сарафанюк Н.Л. присвячена надзвичайно актуальній проблемі медицини – дослідженню механізмів гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Ішемічний інсульт становить другу причину смертності та інвалідності у всьому світі після серцевих захворювань. Хронічні порушення мозкового кровообігу характеризуються когнітивним дефіцитом аж до судинної деменції та істотно позначаються на якості життя.

Удосконалення діагностики, лікування та профілактики порушень мозкового кровообігу залежить від з'ясування їх етіології та патогенезу. На цей час в патогенезі цереброваскулярних захворювань істотне значення надається запально-імунним процесам, зокрема таким медіаторам запалення та імунної відповіді, як цитокіни.

Метою роботи стало з'ясування закономірностей продукції інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 у пацієнтів з гострими та хронічними ішемічними порушеннями мозкового кровообігу до та після стандартного лікування в залежності від тяжкості захворювання.

Таким чином, дисертаційна робота, яка має клініко-патофізіологічну спрямованість, є важливою та своєчасною.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України та в рамках комплексної теми кафедри медико-біологічних дисциплін «Клітинно-молекулярні механізми патологічних процесів і хвороб та розробка

принципів і методів їхньої корекції», державний реєстраційний номер 0124U001917. Дисертантка є співвиконавцем цієї теми.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Важливо, що авторка обрала для дослідження маркерні цитокіни різних клітин запалення та імунної відповіді. Так, IL-1 β є маркером моноцитів-макрофагів, IL-2 – Т-лімфоцитів-хелперів 1-го типу(Th1), інтерлейкіни 4 та 10 – Т-хелперів 2-го типу (Th2). Водночас ці цитокіни та клітини є маркерами різних видів імунітету – відповідно вродженого клітинного, адаптивного клітинного та адаптивного гуморального. Крім того, інтерлейкіни 1 β та 2 є прозапальними, а 4 та 10 – протизапальними. Також дисертантка досліджує продукцію загальноприйнятого маркера запалення – С-реактивного білка (СРБ). Це важливо для підтвердження наявності та динаміки запалення та характеристики досліджуваних цитокінів як потенційних маркерів запалення поряд з СРБ.

Дисертантка провела дослідження при різних за перебігом ішемічних порушеннях мозкового кровообігу – гострих та хронічних. При цьому взято обидві нозологічні одиниці гострих ішемічних порушень – ішемічний інсульт та транзиторну ішемічну атаку (ТІА). Це цікаво для порівняння досліджуваних показників при різних за перебігом та тяжкістю процесах, встановлення спільних закономірностей продукції цитокінів при різних цереброваскулярних захворюваннях та відмінностей між ними. Крім того, авторка дослідила продукцію цитокінів та СРБ при різному перебігу ішемічного інсульту та хронічного порушення мозкового кровообігу – легкому, середньому та тяжкому. Нарешті, дослідження проведені в динаміці захворювання – до та після стандартного лікування (на 1-шу та 10-ту добу). Така певна повторюваність досліджень цілком забезпечує обґрунтованість та вірогідність наукових положень та висновків.

До дослідження було залучено достатню для статистичної обробки, аналізу та узагальнення кількість осіб – 89, а саме 75 пацієнтів (по 25 пацієнтів

з ішемічним інсультом, ТІА та хронічним порушенням мозкового кровообігу) та 14 осіб контрольної групи. Всі групи були зіставні за статтю та віком.

Було використано сучасні об'єктивні та точні імуноферментні методи визначення концентрацій інтерлейкінів та СРБ у крові, а також клінічні, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні методи обстеження пацієнтів та статистичні методи.

Такий ґрунтовний підхід до дизайну роботи та використання сучасних високоінформативних методів дослідження дозволили дисертантці забезпечити високий ступінь обґрунтованості та вірогідності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації, та отримати результати, які характеризуються істотною науковою новизною, теоретичним та практичним значенням.

Наукова новизна. Авторкою встановлено спільність закономірностей продукції досліджуваних цитокінів та СРБ при ішемічному інсульті, ТІА та хронічному порушенні мозкового кровообігу.

Показано, що до лікування при всіх трьох захворюваннях продукція всіх досліджуваних інтерлейкінів та СРБ значно збільшена, що свідчить про наявність запалення. При цьому переважно зростає продукція прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-2. Це, в свою чергу, говорить про активацію вродженого клітинного, адаптивного клітинного та гуморального імунітету, найбільше адаптивного клітинного. На 10-ту добу стандартного лікування запалення значно зменшується, але ще продовжується.

Виявлено, що продукція цитокінів залежить від тяжкості захворювання. До лікування зі збільшенням тяжкості захворювання підвищується рівень у крові прозапальних цитокінів і СРБ та зменшується вміст протизапальних цитокінів. Після лікування зі збільшенням тяжкості захворювання, порівняно з першою добою спостерігається менш виразне щодо контролю підвищення продукції прозапальних цитокінів та СРБ і зниження – протизапальних цитокінів.

Вперше визначені кореляції вмісту в крові досліджуваних цитокінів між собою та з СРБ. Кореляції, що виявляються до лікування, 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. Звісно, це відбувається на тлі менших рівнів прозапальних цитокінів і більших – протизапальних.

На підставі виявлених кореляцій показано, що одні з досліджуваних речовин можуть бути предикторами продукції інших на той же час. Зокрема, рівні про- та протизапальних цитокінів у крові до лікування можуть бути предикторами концентрації СРБ у крові на цей час. Це свідчить, що цитокіни можуть використовуватися як маркери запальної реакції нарівні з СРБ або як ще більш чутливі критерії, ніж СРБ.

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

Вперше проведено порівняння продукції цитокінів між досліджуваними захворюваннями. З'ясовано, що до лікування запалення найбільш виразне при ішемічному інсульті та ТІА і менше при хронічному порушенні мозкового кровообігу. Після лікування запалення, загалом зменшуючись, залишається найбільшим при ішемічному інсульті, стає проміжним при хронічному порушенні мозкового кровообігу та найменшим при ТІА.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в тому, що вони розширюють уявлення про механізми гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу, зокрема, про продукцію цитокінів при ішемічному інсульті, ТІА та хронічному порушенні мозкового кровообігу – при виникненні чи загостренні захворювання та у ході лікування. Вони

демонструють, спільність та відмінності у цитокінових механізмах цих захворювань.

Практичне значення одержаних результатів пов'язане з тим, що вони можуть бути використані для розробки нових методів діагностики, прогнозування та патогенетичної терапії гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу. Зокрема, вони є важливими для обґрунтування доцільності включення протизапальних препаратів у патогенетичну терапію ішемічного інсульту, ТІА та хронічного порушення мозкового кровообігу. Визначення продукції цитокінів може служити додатковим діагностичним та прогностичним критерієм перебігу цих захворювань та ефективності лікування.

Авторкою 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 у науково-педагогічний процес низки медичних закладів вищої освіти України, про що свідчать відповідні акти впровадження.

Оцінка обсягу та структури дисертації. Дисертація оформлена згідно вимог до оформлення дисертаційних робіт. Вона викладена на 200 сторінках (основний текст – 142 сторінки) та 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 та додатків. Дисертація ілюстрована 50 таблицями та 30 рисунками. Список літератури містить 348 джерел, з яких 56 – кирилицею та 292 – латиницею.

Повнота опублікування та апробації результатів дослідження. За темою дисертації дисертанткою опубліковано 3 наукові статті, з яких одна – в закордонному журналі, що індексується в наукометричній базі Scopus, 2 – у

вітчизняних періодичних виданнях, з них одна – в журналі категорії А, який реферується в Scopus, інша – в журналі категорії Б. Також опубліковано 6 тез у матеріалах всеукраїнських конгресів та конференцій, з яких 4 – з міжнародною участю. Це свідчить про те, що матеріали дисертації широко апробовані.

Зауваження та запитання. В процесі рецензування виникли деякі зауваження, переважно редакційного характеру:

1. На рисунках 3.1, 3.19 та 3.22 не наведені дані про вміст досліджуваних інтерлейкінів у контролі, правда, ці дані є в таблицях, що передують цим рисункам.

2. Хоча робота має патофізіологічну спрямованість, але, можливо, варто було б надати деякі результати клінічного обстеження пацієнтів.

В порядку наукової дискусії хотілось би отримати від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1. Як впливає локалізація інсульту на цитокіновий профіль?

2. Які препарати доцільно застосовувати для впливу на нейрозапалення?

Вказані зауваження та запитання не є принциповими та не зменшують теоретичну та практичну значимість роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Таким чином, дисертація Сарафанюк Наталі Леонідівни «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу» є самостійною завершеною кваліфікаційною науковою працею, у якій наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, що полягає у з'ясування закономірностей продукції інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу до та після стандартного лікування в залежності від тяжкості захворювання.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 6-8 «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 за №44 від 12.01.2022 р., відносно дисертацій на

здобуття ступеня доктора філософії, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

Кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри терапевтичних дисциплін
Чорноморського національного університету
імені Петра Могили МОН України

Юрій ВОРОХТА