

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Сарафанюк Наталі Леонідівни на тему: «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» до разової спеціалізованої вченої ради при Чорноморському національному університеті імені Петра Могили

1. Актуальність обраної теми. Порушення мозкового кровообігу залишаються однією з провідних причин смертності та інвалідності у світі. Гострі порушення мозкового кровообігу (інсульти) вражають біля 15 млн. людей щорічно, з яких близько 5 млн. помирають, ще 5 млн. стають інвалідами. Хронічні порушення мозкового кровообігу спостерігаються у близько 9 млн. осіб, прогресуючи до деменції. Спостерігається зростання захворюваності, зумовлене старінням населення та поширенням причин, які призводять до порушень мозкового кровообігу.

На цей час встановлено, що основою патогенезу ішемічного пошкодження мозку є запалення, яке взаємопов'язане з імунною відповіддю. Цитокіни є маркерами імунозапальних процесів. Вивчення цитокінового профілю дозволяє глибше зрозуміти імунопатогенез ішемії мозку та допомагає у розробці патогенетично обґрунтованих методів імунокорекції, що є важливим для покращення результатів лікування порушень мозкового кровообігу. Також дослідження продукції певних інтерлейкінів при ішемії мозку важливе для розробки нових критеріїв діагностики. При цьому вивчення балансу про- та протизапальних цитокінів є ключовим для прогнозування перебігу, запобігання ускладненням та зниження високої смертності. Порівняльний аналіз рівнів інтерлейкінів при гострих та хронічних порушеннях мозкового кровообігу дозволяє краще зрозуміти динаміку патології.

Таким чином, дослідження Сарафанюк Н.Л. є актуальним, оскільки дозволяє глибше зрозуміти імунопатогенез ішемії мозку та знайти нові підходи до терапії, що є важливим для клінічної неврології.

2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України і є фрагментом 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.

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у комплексному клініко-патофізіологічному аналізі закономірностей продукції цитокінів – маркерів різних клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді, прозапальних та протизапальних інтерлейкінів – при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу. Отримані результати істотно розширюють сучасні уявлення про можливості імунотерапії у патогенетичній терапії порушень мозкового кровообігу .

Перш за все, дисертанткою з'ясовані закономірності змін вмісту інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10, а також С-реактивного білка у периферичній крові пацієнтів з ішемічним інсультом, транзиторною ішемічною атакою та хронічним порушенням мозкового кровообігу до та після лікування. Вони свідчать про наявність запалення до лікування, збільшення продукції переважно прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-2, а також протизапальних, активацію вродженого клітинного, адаптивного клітинного та гуморального імунітету, найбільше адаптивного клітинного. На 10-ту добу стандартного лікування запалення значно зменшується, але ще продовжується.

Показано, 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. Дисертантка пов'язує це з наростанням виразності запального процесу. Така ж закономірність спостерігається після лікування.

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.

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 про те, що цитокіни можуть використовуватися як маркери запальної реакції нарівні з СРБ.

Також на основі вивчення кореляцій встановлено, 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, використовуваного з діагностичною метою.

Шляхом 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. Дисертантка пов'язує це з тим, що при ішемічному інсульті пошкодження найбільше, при хронічному порушенні мозкового кровообігу менше, але перманентне, 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. Підтвердженням може бути і

те, 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.

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, підтверджується обґрунтованим вибором науково-методологічного підходу, який повністю відповідає меті та завданням дослідження. Робота виконана на матеріалі, отриманому від достатньої кількості обстежених осіб – 75 пацієнтів – по 25 хворих з ішемічним інсультом, транзиторною ішемічною атакою та хронічним порушенням мозкового кровообігу – та 14 осіб контрольної групи, що відповідає загальноприйнятим стандартам для клініко-патофізіологічних досліджень.

Дослідження виконано з дотриманням сучасних міжнародних та національних етичних вимог, що регламентують проведення біомедичних досліджень із залученням людини. Протокол дослідження, включно з дизайном, критеріями включення та виключення, методами клінічного, інструментального і лабораторного обстеження, а також порядком збереження та використання біологічних зразків, був попередньо розглянутий і затверджений етичною комісією ЧНУ імені Петра Могили (протокол засідання №1 від 16.11.2020 р.). Дотримання протоколу дослідження підтверджене повторним розглядом питання комісією з питань етики ЧНУ імені Петра Могили перед поданням дисертації до захисту (протокол засідання №5 від 06.11.2025 р.).

Обґрунтованість положень дисертації забезпечується коректно спланованим дизайном, дотриманням критеріїв включення та виключення, адекватними методами клінічного, інструментального та лабораторного обстеження пацієнтів, сучасними високоточними імуноферментними

методами визначення цитокінів та С-реактивного білка, показниками, які дозволяють глибоко та всебічно оцінити запалення та імунну відповідь.

Достовірність висновків підтверджується внутрішньою узгодженістю отриманих даних, їх статистичною обробкою та відповідністю сучасним літературним даним. Окремо слід відзначити, що сформульовані у роботі висновки не виходять за межі отриманих клініко-патофізіологічних даних. Автор уникає необґрунтованих екстраполяцій і робить аналіз, узагальнення та висновки з необхідним ступенем припущень. Такий підхід свідчить про належний рівень наукової критичності та підвищує вірогідність зроблених висновків.

Таким чином, основні положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є науково обґрунтованими, достовірними та переконливими, що підтверджує високий рівень виконаного дослідження і відповідає вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

5. Теоретичне та практичне значення роботи. Дисертаційна робота має вагомe теоретичне значення, оскільки розширює та поглиблює існуючі уявлення про механізми гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу, зокрема, про продукцію цитокінів при ішемічному інсульті, транзиторній ішемічній атаці та хронічному порушенні мозкового кровообігу. Вона демонструє закономірності продукції при виникненні чи загостренні захворювання та у ході лікування, спільність та відмінності у цитокінових механізмах цих захворювань. Отримані дані 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, транзиторної ішемічної атаки та хронічного порушення мозкового кровообігу. Отримані дані можуть бути використані при плануванні клінічних випробувань протизапальних терапевтичних стратегій при даній патології. Визначення

продукції цитокінів може служити додатковим діагностичним та прогностичним критерієм перебігу цих захворювань та ефективності лікування.

Дисертанткою створено 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.

6. Впровадження отриманих результатів. Одержані дисертанткою результати впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі медико-біологічних дисциплін Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедрі фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики Одеського національного медичного університету; кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні наукові результати та положення, що становлять зміст дисертаційної роботи, повною мірою відображено в опублікованих наукових працях. Загалом за темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, зокрема 3 статті, із них дві статті – у фахових журналах України, одна – у фаховому виданні категорії А, що індексується в міжнародній наукометричній базі Scopus, друга – в журналі категорії Б, ще одна – в закордонному періодичному виданні, що входить до бази Scopus. Крім того, авторка опублікувала 6 тез доповідей у матеріалах конгресів та конференцій, що свідчить про апробацію результатів дослідження у професійному середовищі. Аналіз авторського внеску в опубліковані праці свідчить про провідну роль дисертанта в плануванні, проведенні досліджень і інтерпретації отриманих результатів, що додатково засвідчує високий рівень самостійності та наукової зрілості здобувача.

8. Оцінка структури дисертації та її розділів. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 200 сторінках комп'ютерного набору і структурно відповідає встановленим вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Робота включає всі необхідні елементи: анотацію, вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів і методів, результати власних досліджень, аналітичний розділ з обговоренням отриманих даних, висновки, список використаних джерел (348 найменувань, з яких 56 кирилицею та 292 – латиницею) та додатки. Ілюстративний матеріал представлений 50 таблицями та 30 рисунками, що дозволяє візуалізувати отримані результати.

Анотація складена відповідно до вимог до цього елементу дисертації і займає 4 сторінки. В ній коротко наведені дані про мету, матеріали і методи, основні результати дослідження, їх наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Анотація завершується ключовими словами в кількості 15 слів та словосполучень, які чітко відповідають змісту дисертації.

Далі слідують точний переклад анотації англійською мовою та список публікацій здобувачки за темою дисертації, в якому наведені праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (3 журнальні статті), а також публікації, які засвідчують апробацію результатів дисертації (6 тез доповідей на конгресах та конференціях).

Після цього розташовані «Зміст» дисертації на 1 сторінці з перерахунком розділів дисертації та зазначенням сторінок, та «Перелік умовних скорочень» на 2-х сторінках.

У вступі до дисертації, який займає 8 сторінок, надані всі необхідні складові цього розділу: актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, мета та завдання дослідження, об'єкт, предмет та загальний перерахунок методів дослідження, наукова новизна дослідження та отриманих результатів, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, дані про апробацію результатів дослідження, публікації, обсяг і структуру дисертації.

Огляд літератури, озаглавлений автором як «Сучасний стан проблеми цереброваскулярної хвороби», викладений на 27 сторінках (що становить 19% від основного тексту дисертації) і складається з 2-х підрозділів. У першому з них узагальнені основні патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку цереброваскулярної хвороби, у другому – детально висвітлені існуючі на сьогодні дані літератури про роль нейрозапалення у патогенезі цереброваскулярної хвороби.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» включає програму дослідження, опис клінічних груп та характеристику вибірки, виклад загально-клінічних, клініко-інструментальних, клініко-лабораторних методів дослідження, стандартного лікування пацієнтів, біотичних аспектів дослідження та статистичного аналізу. Серед клініко-лабораторних методів дослідження особливу увагу приділено імуноферментним методам визначення досліджуваних інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10, а також С-реактивного білка. Варто відзначити, що всі названі аспекти викладені детально, і даний розділ займає 17 сторінок.

Розділ результатів власних досліджень здобувачки, озаглавлений як «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу», викладений на 50 сторінках і складається з 4-х підрозділів. Перший підрозділ присвячений продукції інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при ішемічному інсульті. Він представлений на 24 сторінках і містить 29 таблиць та 18 рисунків. В ньому показано, що при ішемічному інсульті на 1-шу добу, тобто до лікування, вміст у крові усіх досліджуваних цитокінів, а також СРБ значно зростає. При цьому переважно збільшується рівень прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-2. На 10-ту добу лікування продукція прозапальних цитокінів та СРБ істотно зменшується порівняно з такою до лікування, але ще значно перевищує контроль, а продукція протизапальних інтерлейкінів продовжує наростати. Зі збільшенням тяжкості захворювання підвищується рівень у крові прозапальних цитокінів та СРБ та зменшується вміст протизапальних

інтерлейкінів. Мають місце численні кореляційні зв'язки між досліджуваними показниками на 1-шу, 10-добу та між цими термінами. Це дозволило побудувати відповідні регресійні моделі для прогнозування величини одного показника залежно від вмісту в крові інших досліджуваних речовин.

Другий підрозділ результатів власних досліджень стосується продукції інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при транзиторній ішемічній атаці. Він викладений на 5 сторінках та ілюстрований 3-ма таблицями та 3-ма рисунками. В цьому підрозділі продемонстровано, що при ТІА закономірності змін досліджуваних показників подібні до таких при ішемічному інсульті. Однак кореляційних зв'язків між цими показниками небагато; створено лише дві прогностичні регресійні моделі.

У третьому підрозділі наведені дані щодо продукції інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при хронічному порушенні мозкового кровообігу. Цей розділ представлений на 13 сторінках і містить 14 таблиць та 8 рисунків. Примітно, що закономірності змін досліджуваних показників при хронічному порушенні мозкового кровообігу подібні до таких при ішемічному інсульті та транзиторній ішемічній атаці. Кореляційних зв'язків тут більше, ніж при ТІА, але менше, ніж при ішемічному інсульті.

Останній, четвертий, підрозділ результатів власних досліджень присвячений порівняльному аналізу продукції інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка між досліджуваними захворюваннями. Він викладений на 7 сторінках і містить 4 таблиці. Встановлено, що до лікування рівні прозапальних цитокінів при гострих порушеннях мозкового кровообігу більші за такі при хронічних порушеннях, і найбільші вони при ішемічному інсульті. Навпаки, концентрації протизапальних цитокінів при хронічних порушеннях мозкового кровообігу вищі за такі при гострих порушеннях. Після лікування концентрації прозапальних цитокінів зменшуються, але, як і до лікування, є найбільшими при ішемічному інсульті; при цьому, на відміну від першої доби, вони стають проміжними при ХПМК та найменшими – при ТІА.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» представлений на 19 сторінках. В ньому докладно аналізуються та узагальнюються результати власних досліджень з використанням та у співставленні з відомими у літературі даними.

Висновки, у кількості 6, викладені на 2-х сторінках, - досить конкретні та впливають з результатів власних досліджень та їх обговорення.

Список літератури займає 42 сторінки та містить джерела переважно за останні 5 років, і при переважній більшості з них наданий індекс «doi» або режим доступу.

Додатки, у кількості 4-х (А-Г), на 10-ти сторінках, містять список публікацій здобувачки за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації, 4 скан-копії актів впровадження результатів дисертації, опис «Шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale/Score – NIHSS)».

Таким чином, структура дисертаційної роботи є логічною, послідовною та відображає високий рівень наукової організації дослідження, що забезпечує цілісність та переконливість представлених результатів.

9. Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації даних чи інших порушень академічної доброчесності, які могли б поставити під сумнів авторство та самостійність проведеного дослідження. Текст роботи є оригінальним, усі використані джерела належним чином процитовані та наведені у списку літератури. Всі сформульовані в дисертації наукові положення, результати та висновки належать автору та є результатом його власної наукової діяльності.

10. Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. У цілому дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, принципових недоліків не виявлено. Водночас, поряд із загальнопозитивною оцінкою, варто звернути увагу на окремі аспекти, які могли б підвищити наукову цінність і методологічну довершеність дослідження:

1. В огляді літератури або обговоренні варто було б більше зупинитися на імунозапальних клітинах – джерелах досліджуваних цитокінів.

2. В «Аналізі та узагальненні результатів дослідження» недостатньо аналізується та обговорюється великий матеріал по регресійних моделях.

3. В цьому ж розділі при обговоренні результатів дослідження дисертантка знову повертається до актуальності транзиторної ішемічної атаки та хронічного порушення мозкового кровообігу. Цей матеріал варто було б об'єднати з актуальністю, наведеною на початку розділу.

У процесі ознайомлення з дисертацією виникли окремі питання, які доцільно було б обговорити в межах наукової дискусії:

1. У дисертації Ви перераховуєте причини, які можуть призвести до порушень мозкового кровообігу. Які були причини у Ваших пацієнтів?

2. Які були показання до госпіталізації пацієнтів з хронічним порушенням мозкового кровообігу?

3. Чому для дослідження після лікування обрали саме 10-ту добу?

4. Чи впливають на запалення препарати, які застосовуються в протоколах лікування порушень мозкового кровообігу?

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Сарафанюк Наталі Леонідівни на тему: «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та здійснено нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні закономірностей продукції цитокінів – маркерів різних клітин запалення та імунної відповіді – прозапальних (IL-1 β , IL-2) та протизапальних (IL-4, IL-10) інтерлейкінів, а також С-реактивного білка при ішемічному інсульті, транзиторній ішемічній атаці та хронічному порушенні мозкового кровообігу до та після стандартного лікування та в залежності від тяжкості захворювання.

За методичним рівнем виконання досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів, повнотою їх оприлюднення у наукових публікаціях, а також за рівнем оригінальності тексту (відсутністю порушень принципів академічної доброчесності) дисертація відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 22 січня 2022 року № 44 та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40, а авторка дисертації, Сарафанюк Наталя Леонідівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент –

завідувач кафедри нервових хвороб
Полтавського державного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Михайло ДЕЛЬВА