

ВІДГУК

завідувача відділу нейрокогнітивних та судинних захворювань головного мозку
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», професора

ТОВАЖНЯНСЬКОЇ ОЛЕНИ ЛЕОНІДІВНИ на дисертаційну роботу
САРАФАНЮК Наталі Леонідівни «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4 ТА 10 при
гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу», подану на
здобуття ступеня доктора філософії до разової спеціалізованої вченої ради
ДФ 38.053.020 при Чорноморському національному університеті імені Петра
Могили МОН України, галузь 22 «Охорона здоров'я»,
спеціальність 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації.

Ішемічні порушення мозкового кровообігу і досі залишаються важливою медико-соціальною проблемою в світі. Щорічне прогресуюче збільшення нових випадків гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу, що призводять до глибокого неврологічного дефіциту та значного погіршення якості життя пацієнтів, створює значний економічний тягар для систем охорони здоров'я в усіх країнах. Згідно з висновком експертів ВООЗ, число пацієнтів із цією патологією в майбутньому буде збільшуватися, оскільки спостерігається тенденція до поширення причин, що призводять до неї, таких як артеріальна гіпертензія, ожиріння, атеросклероз, цукровий діабет, метаболічний синдром тощо. З іншого боку, покращення стратегій лікування та профілактики призвело до зменшення летальності від гострих церебральних ішемій, проте вони і досі залишаються провідною причиною інвалідизації населення.

Численними дослідженнями встановлено, що пошкодження головного мозку за умов церебральної ішемії є результатом дії різноманітних патофізіологічних механізмів, що об'єднують терміном «ішемічний каскад», важливу роль в якому відіграють запальні нейроімунні процеси. Активація цитокінового каскаду при цереброваскулярній патології є складним багаторівневим процесом, що інтегрує окисний стрес, перекісне окислення

ліпідів, продукцію прозапальних цитокінів і їхній вплив на мікроциркуляцію, судинну стінку та регуляцію артеріального тиску. За умов нейрозапалення порушується функція астроцитів, що веде до зниження їх здатності регулювати іонний гомеостаз та утилізацію глутамату, а також порушення інтеграції нейроваскулярної одиниці. Ураження гематоенцефалічного бар'єра посилює проникнення циркулюючих прозапальних медіаторів, створюючи хибне коло, що сприяє прогресуванню пошкодження нейронів.

У розвитку цитокінового каскаду ключову роль відіграють IL-1 β , TNF- α , IL-6, а також хемокіни, які залучають додаткові клітини запалення. Тому, подальше дослідження вмісту маркерів нейрозапалення, зокрема інтерлейкінів 1 β , 2, 4, 10, в динаміці лікування та в залежності від ступеня тяжкості захворювання, дасть змогу поглибити розуміння ролі нейроімунозапалення як патогенетичної основи пошкодження клітин головного мозку за умов ішемії, а також може бути індикатором важкості перебігу захворювання та ефективності терапії. При цьому дослідження про- та протизапальних цитокінів допоможе зрозуміти співвідношення між ними та їх сумісну роль у процесах пошкодження та відновлення клітин мозку. Порівняння цитокінового профілю при гострих та хронічних порушеннях дозволить виявити специфічні маркери для кожного типу ішемії. Все це в цілому є важливим для ранньої діагностики, диференційної діагностики, прогнозування перебігу та оптимізації терапії ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Отже, робота Сарафанюк Н.Л., яка спрямована на визначення закономірностей продукції цитокінів – маркерів запалення та імунної відповіді, при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу в залежності від тяжкості захворювання та у динаміці лікування (на 1-шу та 10-ту добу) на основі комплексного клініко-неврологічного, анамнестичного та біохімічного дослідження є актуальною, сучасною та своєчасною науковою роботою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Чорноморського

національного університету імені Петра Могили МОН України та є частиною 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.

Особистий внесок автора в отримання наукових результатів, наведений в дисертації. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Здобувачкою особисто проведено аналіз літератури за темою дисертації, спільно з науковим керівником сформульовано мету та завдання дослідження та розроблено дизайн роботи. Проведено клініко-патофізіологічні дослідження, збір матеріалу. Самостійно виконано аналіз отриманих результатів, їх статистичну обробку, інтерпретацію одержаних даних, сформульовано висновки, написано дисертацію. В списку публікацій здобувачки за темою дисертації зазначено особистий внесок дисертантки.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів, положень, висновків дисертаційної роботи забезпечується чітко сформованим дизайном дослідження, який передбачав визначення рівнів інтерлейкінів 1 β , 2, 4 і 10 та С-реактивного білка в крові пацієнтів з ішемічним інсультом, транзиторною ішемічною атакою, хронічними порушеннями мозкового кровообігу до та після лікування, в залежності від тяжкості захворювання, а також проведення кореляційного та порівняльного аналізу. Формування груп здійснювалося відповідно до визначених клінічних критеріїв, що забезпечило їхню однорідність і порівнянність за основними демографічними та клінічними характеристиками.

Обґрунтованість отриманих результатів підтверджується патогенетично виваженим вибором досліджуваних показників. Визначення рівнів інтерлейкінів 1 β , 2, 4 і 10 та С-реактивного білка дозволило комплексно оцінити стан про- та протизапальної ланок імунної відповіді, що є ключовим механізмом розвитку гострих і хронічних ішемічних уражень головного мозку. Такий підхід відповідає сучасним уявленням про роль нейрозапалення у патогенезі цереброваскулярної патології.

Достовірність результатів забезпечена використанням стандартизованих лабораторних методик та сучасних статистичних методів обробки даних, що дозволило об'єктивно оцінити міжгрупові відмінності, кореляційні взаємозв'язки та клінічну значущість виявлених змін. Отримані дані є логічно узгодженими, внутрішньо несуперечливими та співвідносяться з сучасними науковими публікаціями у галузі дослідження ішемічних уражень мозку.

Таким чином, наукові результати, положення та висновки дисертаційної роботи є теоретично обґрунтованими, методологічно коректними та мають як наукове, так і практичне значення для розуміння ролі імунозапальних механізмів у розвитку гострих і хронічних форм цереброваскулярної патології.

Наукова новизна результатів дисертації. Авторкою вперше на підставі комплексного дослідження з'ясовані закономірності продукції цитокінів – маркерів різних клітин-ефекторів запалення та імунної відповіді – при гострих (ІІ, ТІА) та хронічних (ХПМК) ішемічних порушеннях мозкового кровообігу в залежності від тяжкості захворювання, а також у динаміці протягом стандартного лікування (на 1-шу та 10-ту добу лікування).

Вперше за такого комплексу дослідження показані закономірності змін продукції цитокінів у периферичній крові пацієнтів з ІІ, ТІА та ХПМК до та після лікування. Авторка довела, що у хворих із цереброваскулярною патологією всіх форм до лікування спостерігається активація запальних процесів, що супроводжується збільшенням продукції переважно прозапальних цитокінів, особливо ІІ-2, у поєднанні із активацією вродженого клітинного, адаптивного клітинного та гуморального імунітету, найбільше адаптивного клітинного. На 10-ту добу стандартного лікування запалення значно зменшується, але рівні прозапальних цитокінів ще залишаються підвищеними відносно показників контролю.

Встановлено, 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, що, певно, пов'язано з наростанням виразності запального процесу. 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, що, очевидно, зумовлене зменшенням виразності запального процесу.

Вперше авторкою 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, що відбувається на тлі менших рівнів прозапальних цитокінів і більших – протизапальних та, вочевидь, відображає динаміку захворювання та ефективність лікування.

На підставі виявлених кореляцій показано, що одні з досліджуваних речовин можуть бути предикторами продукції інших на той же час, а також доведено, що концентрації досліджуваних речовин у крові до лікування можуть бути предикторами їх рівнів після проведеного лікування, що важливо для прогнозування перебігу захворювання та оптимізації спектру досліджуваних речовин із діагностичною метою.

Вперше авторкою проведено порівняння продукції цитокінів між досліджуваними захворюваннями. З'ясовано, що до лікування запалення найбільш виразне при ІІ та ТІА і менше при ХПМК, що, певно, зумовлене тим, що при ІІ пошкодження найбільше, при ХПМК менше, але перманентне, тривале, а при ТІА – короткочасне. Після лікування запалення, загалом зменшуючись, залишається найбільшим при ІІ, стає проміжним при ХПМК та найменшим при ТІА. Найбільше кореляційних зв'язків та найбільшої сили до та після лікування 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 і рекомендації щодо їх використання.

Отримані результати розширюють уявлення про механізми гострих та хронічних ішемічних порушень мозкового кровообігу даними про продукцію інтерлейкінів 1 β , 2, 4 і 10 та С-реактивного білка. Ці 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. Визначення продукції цитокінів може служити додатковим діагностичним та прогностичним критерієм перебігу цих захворювань та ефективності лікування.

Авторкою 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.

Результати роботи 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.

Повнота викладення матеріалів дисертації. Основні результати досліджень в повному обсязі оприлюднено в наукових публікаціях. За темою дисертації опубліковано 3 статті в фахових періодичних наукових виданнях, з яких одна – в закордонному журналі, що індексується в наукометричній базі

Scopus, 2 – у вітчизняних 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.

Оцінка структури дисертації. Дисертаційна робота викладена на 200 сторінках машинописного тексту, оформлена відповідно до чинних вимог та включає всі необхідні структурні компоненти.

На початку дисертації наведено анотації роботи українською та англійською мовами загальним обсягом 9 сторінок та список публікацій здобувачки на 3 сторінках.

Зміст роботи та перелік умовних скорочень займає 3 сторінки, є вичерпним і дозволяє чітко визначитися зі структурою та логікою проведення досліджень.

У вступі (9 сторінок) містяться дані щодо обґрунтування актуальності проблеми, наведений зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, чітко виписано мету та задачі дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, методи, які були застосовані для вирішення відповідних завдань, наведена наукова новизна результатів дослідження, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, дані щодо апробації результатів роботи, публікацій, а також структури дисертації.

Перший розділ дисертаційної роботи (27 сторінок) – огляд літератури – складається з двох змістовно взаємопов'язаних підрозділів, що послідовно розкривають сучасні наукові уявлення про патогенез цереброваскулярних захворювань.

Перший підрозділ – «Основні патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку цереброваскулярних хвороб» – присвячений ґрунтовному аналізу етіологічних чинників та механізмів формування гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу. У ньому систематизовано сучасні дані щодо факторів ризику, класифікацій цереброваскулярної патології, а також детально охарактеризовано клінічні особливості транзиторної ішемічної атаки, ішемічного інсульту та хронічних ішемічних уражень головного мозку. Увагу

приділено топографічній симптоматиці. Окремо висвітлено міжнародні класифікації, сучасні шкали оцінки тяжкості інсульту та функціонального стану пацієнтів, а також питання коморбідності й її впливу на перебіг та прогноз захворювання. Підрозділ завершується узагальненням сучасних концепцій патогенезу цереброваскулярних хвороб з позицій системних судинних і метаболічних порушень.

Другий підрозділ – «Роль нейрозапалення у патогенезі цереброваскулярної хвороби» – логічно поглиблює виклад матеріалу та присвячений детальному аналізу імунозапальних механізмів ушкодження мозкової тканини. У ньому всебічно розкрито ключову роль нейрозапалення у розвитку та прогресуванні як гострих, так і хронічних ішемічних форм цереброваскулярної патології. Ретельно охарактеризовано механізми хронічного запалення та системної запальної відповіді, їхній взаємозв'язок із судинною дисфункцією та ішемічним ушкодженням нейронів.

Особливу увагу приділено цитокіновому дисбалансу, з детальним аналізом прозапальних і протизапальних медіаторів, їхньої ролі в ініціації та підтриманні запального каскаду. Послідовно описано ланцюги патофізіологічних процесів, що включають активацію мікроглії, посилення продукції прозапальних цитокінів, розвиток окисного стресу та мітохондріальної дисфункції, які в сукупності формують замкнене коло вторинного ушкодження нейронів. Показано, що ці механізми є важливою складовою як гострої ішемічної відповіді, так і хронічного прогресування цереброваскулярних розладів.

Загалом перший розділ вирізняється системністю викладу, аналітичністю та глибиною опрацювання літературних джерел, що створює переконливе теоретичне підґрунтя для проведення власного клініко-лабораторного дослідження та обґрунтовує доцільність вивчення імунозапальних маркерів у пацієнтів із цереброваскулярною патологією.

Другий розділ дисертаційної роботи (18 сторінок) – «Матеріали та методи дослідження» – викладений системно, логічно та методологічно виважено. Його структура є чіткою й послідовною, що забезпечує цілісне уявлення про дизайн,

організацію та інструментарій проведеного дослідження. Розділ складається з восьми взаємопов'язаних підрозділів, кожен із яких детально розкриває окремий етап наукової роботи.

У підрозділі «Програма дослідження» ретельно описано концепцію та етапність виконання роботи, базу проведення дослідження, принципи формування клінічних груп і логіку порівняльного аналізу. Важливо підкреслити, що розподіл пацієнтів здійснювався не лише за нозологічною формою, але й за рівнем тяжкості стану, який визначався вираженістю неврологічної симптоматики. Такий підхід дозволив поглиблено проаналізувати залежність цитокінового профілю від клінічної форми та ступеня тяжкості цереброваскулярної патології.

У другому підрозділі – «Клінічні групи та характеристика вибірки» – детально представлено критерії включення в дослідження та виключення (перелік супутніх захворювань), які могли істотно вплинути на показники цитокінового профілю при дослідженні. Авторкою ретельно описані критерії, за якими визначалась тяжкість ішемічного інсульту (ІІ) та хронічної ішемії головного мозку (ХІГМ), на підставі чого пацієнти були розподілені на підгрупи. Надана загальна характеристика обстеженої когорти пацієнтів.

У підрозділі «Загально-клінічні методи діагностики» описано методи та методики загально клінічного обстеження, яке включало детальний аналіз анамнестичних даних, оцінку соматичного та неврологічного статусу, а також стандартизовану кількісну оцінку тяжкості захворювання, функціонального стану й коморбідності з використанням валідизованих клінічних шкал (шкала тяжкості інсульту NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), шкала Ренкіна для оцінки функціональних результатів хворих, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), короткий тест оцінки психічного статусу (MMSE), госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS) та модифікована шкала Ашворта).

У підрозділі «Клініко-інструментальні методи дослідження» докладно описано застосування сучасних методів нейровізуалізації, зокрема магнітно-резонансної та комп'ютерної томографії, що забезпечувало верифікацію

діагнозу, уточнення локалізації та обсягу ішемічного ураження. Це підкреслює відповідність роботи сучасним стандартам діагностики цереброваскулярної патології.

Підрозділ «Клініко-лабораторні методи дослідження» вирізняється особливою деталізацією. У ньому наведено профіль біохімічного дослідження пацієнтів, описано методики визначення цитокінів та С-реактивного білка. Основним об'єктом лабораторного аналізу був цитокіновий профіль, зокрема визначення рівнів інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка, як маркерів системної та нейрозапальної відповіді.

У підрозділі «Лікування пацієнтів» зазначено, що терапія проводилася відповідно до чинних протоколів Міністерства охорони здоров'я України, що забезпечує стандартизований підхід до ведення пацієнтів і виключає варіабельність лікування як потенційний фактор впливу на результати дослідження.

Окремий підрозділ присвячено біоетичним аспектам дослідження. Підкреслено, що робота виконувалася з дотриманням етичних норм, принципів добровільної інформованої згоди та загальноприйнятих міжнародних стандартів проведення клінічних досліджень.

У заключному підрозділі «Статистичний аналіз» детально описано застосовані методи математичної обробки даних. Використовувалися сучасні статистичні методи, адекватні меті та завданням дослідження, - параметричні, непараметричні, множинного та кореляційного аналізу. Такий комплексний статистичний інструментарій забезпечує достовірність отриманих результатів та обґрунтованість зроблених висновків.

Загалом другий розділ дисертаційної роботи характеризується високим рівнем методологічної чіткості, доказовістю підходів і відповідністю сучасним вимогам до клінічних наукових досліджень.

Третій розділ дисертаційної роботи (41 сторінка) – «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 та С-реактивного білка при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу (результати власних досліджень)»

– присвячений ґрунтовному аналізу показників системної запальної відповіді у пацієнтів із гострими та хронічними формами ішемічних порушень мозкового кровообігу.

У першому підрозділі – «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4, 10, С-реактивного білка при ішемічному інсульті» – представлено результати комплексного дослідження цитокінового профілю у хворих з ішемічним інсультом. Авторкою детально проаналізовано концентрації прозапальних (IL-1 β , IL-2) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів, а також С-реактивного білка як маркера системної запальної відповіді у динаміці захворювання (на 1-шу та 10-ту добу). Так, дисертанткою було визначене вірогідне зростання на 1-шу добу II рівнів IL-1 β у 8,9 разу, IL-2 у 26,5 разу, IL-4 у 1,5 разу, IL-10 у 1,5 разу та СРБ в 3,8 разу. На 10-ту добу лікування вміст IL-1 β , IL-2 та СРБ значно зменшувався порівняно з таким до лікування у поєднанні зі подальшим збільшенням вмісту IL-4, IL-10. При аналізі отриманих даних вмісту цитокінів в залежності від тяжкості II було встановлене пряму залежність зростання рівнів IL-1 β , IL-2 та СРБ та негативну залежність рівню IL-4 із тяжкістю II за бальною оцінкою шкали NIHSS.

Визначені зв'язки між рівнями досліджуваних речовин на 1-шу на 10-ту добу II дозволили авторці створити низку регресійних моделей для прогнозування величини показника у хворих з II на 1-шу на 10-ту добу захворювання залежно від вмісту інших речовин у їх крові на цей час.

В цілому виявлені асоціації свідчать про вагому роль імунозапальної відповіді у патогенезі ішемічного ураження головного мозку та можуть бути використані для стратифікації ризику та оцінки прогнозу.

У другому підрозділі – «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4, 10, С-реактивного білка при транзисторній ішемічній атаці» – висвітлено результати дослідження цитокінового профілю у пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою.

Дисертанткою було визначене, що у хворих з ТІА розвиток нейрозапалення підтверджується зростанням у крові в першу добу захворювання

рівнів IL-1 β , IL-2, IL-10 та СРБ. Після лікування на 10 добу спостерігається зниження рівнів прозапальних цитокінів у крові у поєднанні із значним ($p < 0,001$) підвищенням протизапальних. Проведений кореляційний аналіз дозволив довести наявність негативної кореляції між вмістом IL-4 та СРБ на 1-шу добу захворювання та позитивний зв'язок між рівнями IL-4 на 1-шу добу та IL-10 на 10-ту добу. Це дало підстави створити регресійні моделі для прогнозування концентрації СРБ у крові пацієнтів з ТІА на 1-шу добу захворювання залежно від вмісту IL-4 у їх крові на цей час та для прогнозування рівня IL-10 в крові на 10-ту добу від початку захворювання залежно від концентрації IL-4 у крові на 1-шу добу.

Отримані дані дозволили авторці довести формування системної запальної відповіді й при минулому характері ішемії.

У третьому підрозділі, присвяченому хронічним порушенням мозкового кровообігу, авторкою проаналізовано особливості цитокінового дисбалансу в умовах тривалого ішемічного процесу, який характеризувався підвищенням у першу добу госпіталізації рівнів як прозапальних, так й протизапальних факторів. На 10-ту добу після лікування визначено вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівнів IL-1 β , IL-2 та СРБ на тлі подальшого вірогідного зростання рівнів протизапальних цитокінів IL-4 та IL-10. Побудовані регресійні моделі та проведений кореляційний аналіз дозволили встановити стійкі взаємозв'язки між маркерами запалення та перебігом захворювання.

Аналізуючи отримані дані залежно від ступеня тяжкості ХІГМ, дисертантка визначає, що на першу добу госпіталізації вміст IL-1 β , IL-10 та СРБ зростає зі збільшенням тяжкості захворювання, а на 10-ту добу тяжкість захворювання корелює із збільшенням вмісту в крові IL-4 та IL-10.

Узагальнення отриманих даних дозволило авторці довести формування персистуючої активації імунозапальних механізмів й при хронічній церебральній ішемії.

Четвертий підрозділ присвячений зіставленню показників цитокінового профілю та С-реактивного білка у пацієнтів з різними формами ішемічних

порушень мозкового кровообігу. Авторкою доведені відмінності інтенсивності та тривалості запальної відповіді залежно від клінічної форми патології. Так рівні прозапальних цитокінів при гострих порушеннях мозкового кровообігу є більшими за такі при ХПМК. Найбільші вони при ІІ. Концентрація протизапальних цитокінів, навпаки, при ХПМК вищі за такі при гострих порушеннях. При цьому вміст ІІ-4 найменший при ТІА, а ІІ-10 – при ІІ. Рівень СРБ найвищий при ІІ та менший і дуже близький при ХПМК та ТІА.

Після лікування концентрації прозапальних цитокінів є найбільшими при ІІ, проміжними – при ХПМК та найменшими – при ТІА. Рівень протизапального ІІ-4 залишається найвищим при ХПМК та найнижчим – при ТІА. Вміст ІІ-10 стає найбільшим при ІІ та найменшим – при ХПМК. Рівень СРБ залишається найвищим при ІІ, проміжним при ХПМК та найменшим при ТІА.

На підставі даних кореляційного аналізу авторка встановила, що найбільше кореляційних зв'язків та найбільшої сили між досліджуваними показниками до та після лікування спостерігається при ІІ, менше та меншої сили – при ХПМК та найменше – при ТІА.

Матеріал всіх підрозділів належно структурований та ілюстрований численними таблицями і діаграмами, що відображають отримані кількісні показники. Запропоновані математичні моделі є статистично обґрунтованими та мають потенційне клінічне значення для прогнозування перебігу захворювання. Висновки кожного підрозділу сформульовані чітко та підтверджують наукову новизну роботи та її практичну спрямованість.

Четвертий розділ дисертаційної роботи – «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» – обсягом 21 сторінка містить цілісне теоретичне осмислення отриманих результатів та розв'язання поставленого наукового завдання. Це досягнуто шляхом ретельного обговорення всіх одержаних результатів із широким залученням літературних даних та у співставленні з ними.

У розділі послідовно зіставлено показники в контролі та на 1-шу і 10-ту добу лікування з урахуванням захворювання та ступеня його тяжкості.

Проведений аналіз переконливо демонструє, що інтенсивність цитокінової відповіді корелює з клінічною вираженістю патологічного процесу, а її динаміка відображає ефективність проведеного лікування.

Проаналізовано кореляційні зв'язки рівнів досліджуваних цитокінів між собою та з концентрацією С-реактивного білка при ішемічному інсульті, транзиторній ішемічній атаці та хронічних порушеннях мозкового кровообігу. Показано, що рівні одних досліджуваних речовин можуть виступати предикторами концентрацій інших речовин, як прозапального, так і протизапального спрямування, що має важливе патогенетичне та прогностичне значення.

Порівняльний аналіз гострих і хронічних форм церебральної ішемії дозволив автору сформулювати узагальнені висновки щодо особливостей імунозапальної відповіді залежно від клінічної форми та тяжкості захворювання.

Розділ характеризується логічною завершеністю, аналітичною глибиною та належним рівнем інтерпретації отриманих результатів, що підсилює наукову новизну та практичну значущість дисертаційної роботи.

У «Висновках» чітко відображено досягнення поставленої мети та реалізацію наукових завдань, наведено узагальнення з відповідними фактичними даними.

Список використаних джерел – всього 348, з них 56 – кирилицею, займає 41 сторінку; переважна більшість джерел, особливо англомовних, датовані останнім часом видання, який не перевищує глибини в п'ять років.

Додатки містять список публікацій здобувачки за темою дисертації на трьох сторінках та скан-копії актів впровадження.

Дотримання академічної доброчесності. У тексті дисертації та наукових публікаціях здобувачки Сарафанюк Н.Л. не виявлено наявності академічного плагіату чи фальсифікації результатів роботи. Текст дисертації є оригінальним, зауваження відсутні.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. Робота виконана на високому науково-методологічному рівні, проте містить кілька стилістичних і

друкарських помилок, деякі довгі складнопідрядні речення ускладнюють сприйняття тексту. Дещо перевантаженим є підрозділ «актуальність теми» у вступі, частину інформації з якого можна було б перемістити до літературного огляду (патогенез запальної відповіді, характеристику окремих цитокінів тощо). Замість таблиць 3.47 та 3.48 (порівняння вмісту цитокінів в осіб з різними захворюваннями) доцільніше були б рисунки. Це було б наочніше, і не було б повтору цифр, наведених в інших таблицях.

Зроблені зауваження не впливають на цінність дослідження та його позитивну оцінку.

У дискусійному порядку хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Чим обумовлений вибір дослідження процесів нейрозапалення одночасно і при гострих, і при хронічних порушеннях мозкового кровообігу?
2. Чим, на Вашу думку, пояснюється спільність закономірностей змін продукції досліджуваних Вами цитокінів при гострих та хронічних порушеннях мозкового кровообігу? Чи визначили Ви відмінності в змінах досліджених показників при різних формах цереброваскулярних захворювань?
3. Як Ви пояснюєте те, що досліджувані цитокіни можуть бути предикторами один одного та СРБ на першу, десятю добу та між цими термінами дослідження?
4. Грунтуючись на результатах дослідження, які показники стану запальних процесів та при яких формах цереброваскулярних захворювань Ви рекомендуєте визначати в рутинній клінічній практиці?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Сарафанюк Наталі Леонідівни «Продукція інтерлейкінів 1 β , 2, 4 та 10 при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науковою працею, в якій наведено теоретичне узагальнення та вирішення сучасного наукового завдання, а саме – визначені закономірності продукції

інтерлейкінів 1 β , 2, 4 і 10 та С-реактивного білка при гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу до та після лікування та в залежності від тяжкості захворювання.

За актуальністю обраної теми дослідження, поставленими завданнями, проаналізованого матеріалу та достовірністю висновків дисертаційна робота відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року та положенням Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка Сарафанюк Наталя Леонідівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

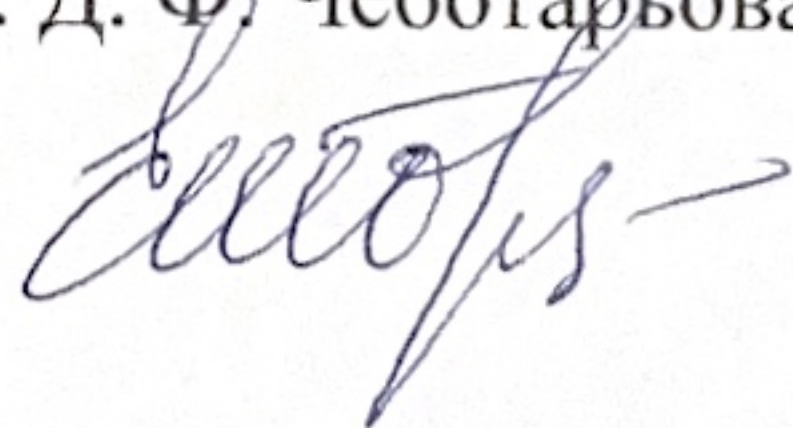
доктор медичних наук, професор,

завідувач відділу нейрокогнітивних

та судинних захворювань головного мозку

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова

НАМН України»



Олена ТОВАЖНЯНСЬКА