

**Р І Ш Е Н Н Я**  
**разової спеціалізованої вченої ради**  
**про присудження ступеня доктора філософії**

Разова спеціалізована вчена рада

Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

(повне найменування закладу вищої освіти (наукової установи),

Міністерства освіти і науки України, м. Харків

прийняла

рішення

підпорядкування (у родовому відмінку), місто)

про присудження ступеня доктора філософії галузі знань

22 Охорона здоров'я

(галузь знань)

на підставі прилюдного захисту дисертації

"Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції"

(назва дисертації)

за спеціальністю

222 Медицина

(код і найменування спеціальності відповідно до Переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти)

"14" лютого 2024 року.

Дорош Діана Миколаївна

1987 року народження,

(прізвище, ім'я, по батькові (у разі наявності) здобувача)

громадянин

України

(назва держави, громадянином якої є здобувач)

освіта вища: закінчила у 2010 році

Харківський національний медичний університет

(найменування закладу вищої освіти)

за спеціальністю

Лікувальна справа

(за дипломом)

Працює асистентом кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету в Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна з 2017 року до

(місце основної роботи, відомче підпорядкування, місто)

цього часу.

Дисертацію виконано у Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, м. Харків

(найменування закладу вищої освіти (наукової установи), підпорядкування, місто)

Науковий керівник (керівники)

Лядова Тетяна Іванівна

(прізвище, ім'я, по батькові (у разі наявності),

доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

(науковий ступінь, вчене звання, місце роботи, посада)

Здобувач має 30 наукових публікацій за темою дисертації, з них 2 статті у періодичних наукових виданнях проіндексованих у базі даних Scopus, 1 – в іноземних виданнях у країнах ЄС/ОЕСР 8 статей у наукових фахових виданнях України, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права (зазначити три наукові публікації):

1. Лядова Т. І., Дорош Д. М., Волобуєва О.В., Попов М. М., Мартиненко О.В, Кадигроб І.В,

- Сорокіна О.Г. Клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ. *Медичні перспективи*. 2022. №. 2. С. 131-138. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260287>
2. Tetiana I. Liadova, Mykola M. Popov, Diana M. Dorosh, Alexander V. Martynenko, Olga V. Volobueva, Iryna V. Kadyhrob, Olga G. Sorokina, Alla P. Gamilovskaya, Olesya V. Gololobova, Natalia V. Shepylieva. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a Systematic Review of 180190 Randomized Controlled Trials. *Lekársky obzor*. 2021. No. 1. P. 25–32. ISSN: 04574214
  3. Дорош Д.М. Інтерлейкін-31 новий біомаркер інфекційних захворювань шкіри. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2021. №42. С. 35–41. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-42-04 URL: <https://periodicals.karazin.ua/medicine/article/view/17484/16160>

У дискусії взяли участь голова і члени разової спеціалізованої вченої ради та присутні на захисті фахівці:

1. Шерстюк Сергій Олексійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

У межах наукової дискусії Шерстюком С.О. було зауважено на наступні аспекти й отримано пояснення:

Частота виявлення тяжких форм герпесвірусних інфекцій та фактори клінічних та імунологічних особливостей, які їм сприяли. Було встановлено, що питому вагу в клінічному перебігу ВІЛ займає мікст-інфекція. У 47,5% хворих відзначалося поєднання кількох форм герпетичної інфекції. У ході дослідження вдалося виявити, що на спектр та частоту дерматологічних проявів у ВІЛ-інфікованих осіб впливають ступінь вираженості імунодефіциту та системне застосування антиретровірусних препаратів. Тяжкість проявів корелює з рівнем клітин CD4+, а саме: при зниженні рівнів нижче 349 кл/мкл спостерігався атипичний перебіг герпесвірусних інфекцій, а при значенні менше 200 кл/мкл – генералізація інфекційного процесу.

Клініко-імунологічні показники, які дозволяють розширити показання для проведення імуномодуючої терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію. Для розширення показань щодо проведення імуномодуючої терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію, можуть бути використані показники імунограми та рівень ІЛ-31. Оскільки використовуючи вищезазначені показники, вдалось встановити, що мелатонін суттєво покращує стан імунної системи, про що свідчило підвищення рівнів клітин CD4 на 37% після тридцятиденної терапії.

Роботу оцінено позитивно, без зауважень.

2. Чернуський В'ячеслав Григорович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Чернуським В.Г. запропоновано такі дискусійні питання:

Обумовленість вибору мелатоніну у якості імуномодулятора. Вибір даного препарату зумовлений саме його механізмом дії: мелатонін стимулює цитотоксичну активність макрофагів та моноцитів, посилює імунну відповідь Т-хелперів, також регулює продукцію цитокінів, а саме інтерлейкінів; має антиоксидантні властивості: поглинає різні органічні радикали, підвищує антиоксидантний потенціал клітини, стимулюючи синтез антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза, а також підвищує рівень глутатіону, таким чином зменшує токсичність лікувальних засобів, пригнічує утворення оксиду азоту, що сприяє зменшенню запальної реакції.

Можливість впровадження в практичну медицину запропонованої класифікаційної

функції. Запропонована модель є досить простою у використанні та може широко застосовуватися у практичній медицині, вона дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції. На підставі розробленої класифікаційної функції рівнів CD4+, на відміну від класифікації CDC, де існує розрив за значеннями CD4+ між стадією 3 і 4 вдалося усунути невизначеність та розробити алгоритм прогнозування перебігу герпесвірусних інфекцій у хворих з ВІЛ, що дозволяє прогнозувати ступень імуносупресії у хворих на ВІЛ, розрахувати та раціоналізувати витрати на лікування, а отже скоротити тривалість періоду стаціонарного лікування у медичних закладах.

Роботу оцінено позитивно, без зауважень.

3. Сербіна Інесса Михайлівна, доктор медичних наук, доцент, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

У межах наукової дискусії було поставлено наступні запитання:

Серед реактивованих форм герпесвірусних інфекцій які саме типи герпесвірусів характеризувалися найбільшою частотою? Та які з них мали тяжкий перебіг?

Серед реактивованих форм герпесвірусних інфекцій найбільшою частотою характеризувалися інфекція викликана ВПГ-2, ВЕБ та ВПГ-1 відповідно, та їх поєднання. З них тяжкий перебіг мала мікст-інфекція, яка характеризувалася генералізацією інфекційного процесу у вигляді менінгіту та багатовогнищового енцефаліту герпетичної та токсоплазменої етіології, з проявами множинних інфекційних уражень мікозної етіології, у поєднанні з туберкульозом та/або вірусним гепатитом.

Чому саме ІЛ-31 обрано Вами для даного дослідження?

Підґрунтям для дослідження ролі ІЛ-31 у патогенезі ПІ шкіри, асоційованих з ВІЛ стали накопичені дані результатів досліджень, які свідчать про широкий спектр дії цього інтерлейкіну та більш складну область його впливу. Перш за все, його біологічна дія поширюється на шкіру, легені, нервову систему та кишківник. Клітинами-продуцентами в першу чергу є активовані Т-лімфоцити, особливо Т-хелпери, CD4+-клітини, мастоцити, дендритні клітини, моноцити/макрофаги. Крім того, було досліджено, що ІЛ-31 є важливим регулятором диференціації та проліферації кератиноцитів і демонструє зв'язок між наявністю ІЛ-31 у шкірі та експресією філагріну – білка, що відіграє ключову роль у процесах епітелізації епідермісу. Тому дослідження біологічної дії саме ІЛ-31 було обрано для дисертаційного дослідження.

Роботу оцінено позитивно, без зауважень.

4. Курченко Андрій Ігорович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Основні положення, що вимагають пояснення автора:

Які побічні ефекти спостерігалися при призначенні мелатоніну? Які є протипоказання для призначення мелатоніну?

В рамках проведеного дослідження побічні ефекти при призначенні мелатоніну виявлені не були. Протипоказання до застосування препарату мелатонін є індивідуальна непереносимість компонентів препарату, аутоімунні захворювання, лімфогранулематоз, лейкоз, мієлома, епілепсія, цукровий діабет, вагітність, лактація, одночасне лікування інгібіторами моноаміноксидази, кортикостероїдами, циклоспорином; дитячий та підлітковий вік.

Чи були протипоказання для призначення протівірусних препаратів при лікуванні реактивованих форм герпесвірусних інфекцій? Які побічні ефекти спостерігалися при призначенні антиретровірусних препаратів у даної категорії хворих?

Валацикловір протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до валацикловіру, ацикловіру або до будь-якого компонента препарату. Серед хворих, що знаходилися під нашим спостереженням таких випадків встановлено не було. На фоні тривалого застосування

антиретровірусних препаратів найбільш частими сайд-ефектами були ліподістрофія, підвищення рівня активності амінотрансфераз, нейтропенія та анемія. Шкірні алергічні реакції, некроз печінки, панкреатит, токсична дія на центральну нервову систему в рамках проведеного дослідження виявленими не були.

Роботу оцінено позитивно, без зауважень.

5. Юрко Катерина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету.

У межах наукової дискусії винесено на обговорення наступні питання:

Чому для дисертаційного дослідження Ви обрали саме такі типи герпесвірусів?

Для дисертаційного дослідження були обрані типи герпесвірусів які викликають саме дерматологічні прояви у хворих на ВІЛ, це ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ (волосатоклітинна лейкоплакія язика), ВГЛ-8.

Якою фізіологічною та імунотропною дією володіє мелатонін?

Препарат мелатонін володіє такими ефектами: регуляція циркадного ритму, детоксикація від вільних радикалів, антиоксидантна дія, формування та захист кісток, репродуктивна функція, регуляція серцево-судинної системи, регуляція імунної системи, а саме: мелатонін відновлює функції нейтрофілів і запобігає апоптозу на тлі дисфункціональної редокс-системи глутатіону. За останніми даними стало відомо, що в процесі імунної відповіді активовані лейкоцити (макрофаги, лімфоцити, нейтрофіли, тучні клітини) продукують МТ, концентрація якого в 100–1000 разів перевищує його рівень у кровотоці, сприяючи тим самим покращенню фагоцитозу та відновлення пошкодженої ділянки.

Які етіологічні чинники опортуністичних інфекцій, окрім герпесвірусів, Ви спостерігали у хворих на ВІЛ-інфекцію?

У досліджуваній групі хворих основними етіологічними чинниками опортуністичних інфекцій, окрім герпесвірусів були: множинні інфекційні ураження мікозної та бактеріальної етіології, токсоплазмоз, ВГВ та/або ВГС та туберкульоз.

Роботу оцінено позитивно, без зауважень.

Результати відкритого голосування:

"За" 5 членів ради,

"Проти" 0 членів ради,

"Утримались" 0 членів ради

На підставі результатів відкритого голосування разова спеціалізована вчена рада присуджує

Дорош Діані Миколаївні

(прізвище, ім'я, по батькові (у разі наявності) здобувача у давальному відмінку)

ступінь доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я

(галузь знань)

за спеціальністю 222 Медицина

(код і найменування спеціальності відповідно до Переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти)

Голова разової спеціалізованої вченої ради



(підпис)

ШЕРСТЮК С.О.

(прізвище, ініціали)