

Голові разової спеціалізованої вченої ради  
Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна  
професору Сергію ШЕРСТЮКУ  
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук (спеціальність 14.03.08 – імунологія та алергологія), професора кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Чернуського В'ячеслава Григоровича на дисертаційну роботу Дорощ Діани Миколаївни «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

### **1. Обґрунтування вибору теми дослідження**

Дисертаційна праця Дорощ Діани Миколаївни присвячена вивченню характеру, ступеню та особливостей імунних порушень у хворих на герпесвірусні інфекції шкіри, асоційованих з ВІЛ, підвищенню ефективності лікування та попередження їх наслідків. Актуальність дослідження зумовлена, у першу чергу, його належністю до нагальної проблематики – ВІЛ-інфекції, яка сягає далеко за межі України, Європи та є актуальною у світі в цілому. Поточний етап епідемії ВІЛ-інфекції характеризується фазою важких і коморбідних станів, структура яких змінюється в часі. Один з актуальних аспектів коморбідності – поєднання ВІЛ та герпесвірусної інфекції. Тому підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ-інфекцію є вкрай своєчасним та актуальним.

## **2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення**

Дисертація представляє собою самостійне, завершене та цілісне наукове дослідження. Текст роботи добре структурований, викладений професійною медичною мовою, відрізняється високим рівнем методологічної культури та науковим стилем мовлення. Робота складається з восьми розділів, кожен з яких має підрозділи, містить загальні висновки та висновки до кожного підрозділу. Висновки дисертаційної роботи підкреслюють наукову новизну проведених досліджень та логічно виходять із викладеного матеріалу, достатньо повно його відображають, дають відповідь на поставлені в роботі мету та завдання дослідження.

Перелік використаної літератури включає 197 джерел, додатки містять список публікацій здобувача за темою дисертації, відгуки на дисертаційну роботу, написання якої проходило в рамках міжнародної програми мобільності, надані акти провадження та патент. Матеріал дисертації викладено в логічній послідовності та доступно для сприйняття. Дисертація написана науковим стилем мовлення, структура дисертації відповідає алгоритму, здійсненого автором дослідження.

Зміст, структура, оформлення дисертації та кількість публікацій відповідають вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою КМУ від 12.01.2022 р. № 44, та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій».

## **3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Роль імунних,

аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» (№ держреєстрації 0117U004874).

Робота над дисертацією завершена у рамках програми академічної мобільності для аспірантів в Цюріхському університеті (Швейцарія).

#### **4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Обґрунтованість і достовірність представлених результатів підкріплені проведеними дослідженнями та забезпечується застосуванням актуальних наукових досліджень та статистичних методів до отриманих даних; систематичним порівнянням отриманих результатів із сучасними науковими здобутками інших авторів; публікацією результатів дисертаційного дослідження в наукових виданнях високого рівня; достатньою апробацією отриманих результатів на наукових конференціях.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» авторка конструктивно підсумовує результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, переконливо аргументує сформульовані висновки. Викладення матеріалу, майстерно проведене обґрунтування висновків свідчить про глибокі фахові знання Дорош Д.М. стосовно питань, що вивчались в дисертаційному дослідженні. Текст дисертації вдало доповнюється таблицями, графіками, формулами та ілюстраціями. Висновки та практичні рекомендації логічно виходять із викладеного матеріалу та достатньо повно його відображають, дають відповідь на поставлені в роботі мету та завдання дослідження

#### **5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна**

Дисертанткою Дорош Діаною Миколаївною проведено комплексне вивчення імунологічних та метаболічних показників, що стало підставою для

поглиблення вже існуючих та отримання нових даних про роль імунної системи у перебігу герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ-інфекції. Надано комплексну характеристику імунних перебудов, рівнів цитокінів та встановлено їх роль як предикторів перебігу вірусних інфекцій, викликаного вірусом герпесу 1 та 2 типу, 3 типу, ВЕБ, герпесом 8 типу. Доведена клінічна ефективність та безпечність терапії мелатоніном у якості терапії супроводу у хворих на ВІЛ-інфекцію, що спричиняє достовірний позитивний вплив на динаміку основних клінічних симптомів та показників імунограми. На підставі комплексного вивчення клінічних, біохімічних та даних імунограми запропоновано класифікаційну модель прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції за рівнем CD4<sup>+</sup>-клітин та ІЛ-31. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 30 наукових праць, серед яких: 13 статей, з них 1 – одноосібно, 2 статті, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus, 1 – в іноземному виданні, 1 патент та 14 тез доповідей.

## **6. Дотримання академічної доброчесності**

На підставі вивчення тексту дисертації здобувача, наукових праць здобувача та Протоколу контролю оригінальності (перевірку наявності текстових запозичень виконано в антиплагіатній інтернет-системі Strikeplagiarism.com) встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, текст дисертації не містить плагіату, а дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

## **7. Практичне значення отриманих результатів.**

На підставі отриманих результатів встановлено, що для підвищення ефективності противірусної терапії герпесвірусних захворювань у поєднанні з АРТ у ВІЛ-інфікованих осіб є доцільним використання засобів антиоксидантної та імуномодулюючої дії.

Для корекції імунних порушень у хворих на герпетичну інфекцію у поєднанні з ВІЛ-інфекцією науково обґрунтована та доведена ефективність

препарату мелатоніну (3 мг) у таблетованій формі, перорально, на ніч, протягом 3 місяців у якості терапії супроводу. Ефекти узгоджені з дозуванням, тривалістю лікування та базовим імунним статусом.

Рекомендовано класифікаційну функцію рівнів клітин CD4+, що дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції:

З метою прогнозування клінічних проявів та зменшення ризиків ускладнень реактивованих форм герпесвірусних інфекцій при диспансерному нагляді за пацієнтами з ВІЛ-інфекцією рекомендовано включення до показників імунологічного моніторингу вмісту інтерлейкіну-31.

## **8. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації**

Загалом дисертація оформлена відповідно наказу №40 МОН України від 12.01.2017 року. Мета наукової роботи досягнута. Завдання виконані у повному обсязі. Принципових і суттєвих зауважень до роботи не виникло, всі розділи були оцінені позитивно.

При рецензуванні роботи виникли деякі запитання, які пропонується обговорити в рамках наукової дискусії:

1. В чому саме заключається механізм дії мелатоніну і чому Ви обрали цей препарат для корекції імунних порушень у хворих на ВІЛ?
2. Запропонована Вами класифікаційна функція чи може бути широко впроваджена в практичну медицину?

## **9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи**

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Дорош Діана Миколаївни «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції» є завершеною самостійно виконаною науковою працею, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 –

Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. Дисертація відповідає вимогам 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 від 12 січня 2022 р. № 44. Дисертація оформлена згідно з вимогами Наказу МОН України від 12.01.2017 року № 40 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019).

Офіційний рецензент,  
д.мед.н., професор кафедри інфекційних хвороб  
та клінічної імунології  
медичного факультету  
Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна

В'ячеслав ЧЕРНУСЬКИЙ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:07:05 15.01.2024

Назва файлу з підписом: РЕЦЕНЗІЯ Чернуського В'ячеслава Григоровича\_редакт.pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 377.8 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: РЕЦЕНЗІЯ Чернуського В'ячеслава Григоровича\_редакт.pdf  
Розмір файлу без підпису: 389.4 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЧЕРНУСЬКИЙ В'ЯЧЕСЛАВ ГРИГОРОВИЧ

П.І.Б.: ЧЕРНУСЬКИЙ В'ЯЧЕСЛАВ ГРИГОРОВИЧ

Країна: Україна

РНОКПП: 2039618778

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:07:01  
15.01.2024

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000068244001EF85BA04

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2023.12.21 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради  
Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна  
професору Сергію ШЕРСТЮКУ  
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

## **РЕЦЕНЗІЯ**

офіційного рецензента, доктора медичних наук (спеціальність 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби), професорки кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Сербіної Інесси Михайлівни на дисертаційну роботу Дорош Діани Миколаївни «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

### **1. Обґрунтування вибору теми дослідження**

Досліджувана тема є надзвичайно актуальною, оскільки ВІЛ-інфекція представляє об'єктивну загрозу для населення земної кулі і є серйозною проблемою для світової охорони здоров'я у зв'язку з поширенням, неухильним зростанням захворюваності, враженням молодого, найбільш працездатного населення та високою летальністю. Неухильне зростання кількості герпесвірусних захворювань, асоційованих з ВІЛ-інфекцією серед осіб різних вікових груп, обумовлює необхідність його всебічного вивчення та оптимізації методів профілактики та лікування.

Активне вивчення мелатоніну в дерматологічній галузі пов'язане з інтересом до його біологічної дії, яка поширюється на шкіру, завдяки наявності мелатонінергічної системи та перспективами для розробки нових методів лікування. Крім того, мелатонін може впливати своїми



імунологічними властивостями на шкіру, діючи опосередковано через регуляцію ІЛ-31. Безумовна актуальність тематики дисертаційного дослідження визначається необхідністю пошуку ефективних терапевтичних схем, спрямованих на корекцію імунних порушень, сприянню регресії герпесвірусної інфекції, асоційованої з ВІЛ. Вивчення продукції цитокінів та ролі мелатоніну в імунній відповіді, що зумовлена герпесвірусними інфекціями на тлі ВІЛ-інфекції має унікальний інтерес для науки та клінічної практики та обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи.

## **2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення**

Дисертаційна праця має 8 розділів, складається зі змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, опису власних досліджень, включає аналіз й узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Загальний обсяг дисертації охоплює 171 сторінки машинописного тексту, список використаної літератури, додатки. Бібліографія містить 197 джерела.

Дисертація ілюстрована 14 рисунками і 13 таблицями. Робота відрізняється високим рівнем методологічної культури та науковим стилем мовлення, текст праці грамотно структурований, викладений професійною медичною мовою. Оформлення дисертації відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44), та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

## **3. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Роль імунних,

аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» (№ держреєстрації 0117U004874).

Робота над дисертацією завершена у рамках програми академічної мобільності Visiting Study Program for PhD Students, University of Zurich (Switzerland), Department of Dermatology, University Hospital, 01.10.2022 – 30.09.2023.

#### **4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації дисертаційної роботи Дорош Д.М. підкріплені достатнім об'ємом первинного матеріалу, результатами клінічних, імунологічних, біохімічних, молекулярно-генетичних, статистичних методів дослідження. Матеріал для дослідження було відібрано у 209 осіб, з них 178 осіб склали пацієнти з ВІЛ та 31 – контрольну групу. Статистична обробка отриманих результатів проводилась сучасними достовірними методами.

#### **5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна**

Наукова новизна результатів дослідження, отриманих особисто здобувачем, полягає у наступному:

1) У дисертаційній роботі проведено комплексне визначення структури клінічних форм інфекційного процесу при герпесвірусних інфекціях шкіри у ВІЛ-інфікованих осіб серед яких питому вагу займає мікст-інфекція.

2) Встановлено, що клінічні прояви і перебіг герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ-інфекції тісно пов'язані зі станом імунної системи. Ступінь вираженості імунодефіциту і системне застосування антиретровірусних препаратів впливають на спектр і частоту дерматологічних проявів герпесвірусних захворювань шкіри і слизових оболонок у ВІЛ-інфікованих. Перебіг та тяжкість клінічних проявів корелює з рівнем CD4+ клітин: при зниженні їх рівня нижче 349 кл/мкл, спостерігається атиповий перебіг герпесвірусної інфекції, а при вмісті менше 200 кл/мкл – генералізація інфекційного процесу ( $p < 0,05$ ).

3) Підсумком комплексних клінічних, лабораторних, імунологічних та серологічних досліджень стали нові уявлення про участь та роль імунної системи у патогенезі та наслідках герпетичної інфекції, асоційованої з ВІЛ-інфекцією. Вперше при герпесвірусній інфекції шкіри, викликаній вірусом простого герпесу першого типу (ВПГ-1), вірусом простого герпесу другого типу (ВПГ-2), вірусом герпесу третього типу (ВПГ-3), вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ), та вірусом герпесу людини восьмого типу (ВГЛ-8) в поєднанні з ВІЛ-інфекцією проведено комплексні імунологічні дослідження, які виявили порушення з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету, продукції цитокінів, зокрема інтерлейкіну-31 (ІЛ-31), зниження рівня CD4+ клітин.

4) Вперше розроблена класифікаційна функція рівнів клітин CD4+, яка дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями. На підставі розробленої класифікаційної функції рівнів CD4+, на відміну від класифікації CDC, де існує розрив за значеннями CD4+ між стадією 3 і 4 (і, отже, невизначеність у класифікації) вдалося усунути невизначеність та розробити алгоритм прогнозування перебігу герпесвірусних інфекцій у хворих з ВІЛ-інфекцією.

5) Вперше встановлено, що ІЛ-31 приймає участь у патогенезі герпесвірусних інфекцій шкіри, викликаних ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та вірусом ВГЛ-8. Рівні ІЛ-31 в сироватці крові хворих цієї групи відрізнялися статистичною вірогідністю порівняно з аналогічними показниками здорових осіб.

Науково обґрунтовано та доведено ефективність мелатоніну у якості препарату для імунокоригуючої терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію, що сприяло більш позитивній динаміці змін імунологічних показників, підвищенням функціональної активності клітин імунної системи, зокрема рівнів клітин CD4+, зменшенням рівнів прозапальних ЦК ( $p < 0,05$ ).

Основні наукові результати та висновки дисертації пройшли апробацію під час міжнародних наукових конференцій та знайшли відображення в публікаціях у фахових та міжнародних наукових виданнях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 30 наукових праць, серед яких: 13 статей, з них 1 – одноосібно, 2 статті, що входять до міжнародних

наукометричних баз Scopus, 1 – в іноземних виданнях у країнах ЄС/ОЕСР, 1 патент, 2 доповіді у якості спікера, та 14 тез доповідей.

## **6. Дотримання академічної доброчесності**

За результатами аналізу дисертаційної роботи та публікацій автора порушення академічної доброчесності не виявлено. Елементи фальсифікації чи фабрикації тексту в роботі відсутні.

При рецензуванні роботи виникли деякі запитання, які пропонується обговорити в рамках наукової дискусії:

1. Серед реактивованих форм герпесвірусних інфекцій які саме типи герпесвірусів характеризувалися найбільшою частотою? Та які з них мали тяжкий перебіг?
2. Чому саме ІЛ-31 обрано Вами для даного дослідження?

## **7. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота Дорош Діани Миколаївни «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою. Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми – підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ-інфекцію шляхом корекції імунних порушень та оптимізації тактики ведення з урахуванням виявлених імунологічних відхилень. Враховуючи актуальність теми, ефективно вирішення завдань дослідження, високий рівень методичного виконання, значний об'єм досліджень із використанням сучасних методів статистичної обробки, практичну значущість основних положень та висновків, широкі перспективи подальшого впровадження отриманих результатів, можна прийти до висновку, що рецензована дисертаційна робота Дорош Діани Миколаївни відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого

постановою Кабінетів міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний рецензент,  
д.мед.н., професор кафедри інфекційних хвороб  
та клінічної імунології  
медичного факультету  
Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна

Інесса СЕРБИНА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:29:00 15.01.2024

Назва файлу з підписом: РЕЦЕНЗІЯ\_Сербіної Інесси Михайлівни.pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 387.9 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: РЕЦЕНЗІЯ\_Сербіної Інесси Михайлівни.pdf

Розмір файлу без підпису: 399.7 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Сербіна Інесса Михайлівна (2512813848)

П.І.Б.: Сербіна Інесса Михайлівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2512813848

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:28:57 15.01.2024

Сертифікат виданий: КНЕДП АТ "УКРСИББАНК"

Серійний номер: 4723196C41B46DB604000000AE70030015990E00

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2023.12.21 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради  
Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна  
професору Сергію ШЕРСТЮКУ  
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук (спеціальність – 14.03.08 імунологія та алергологія), професора, завідувача кафедри клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця КУРЧЕНКА Андрія Ігоровича на дисертаційну роботу Дорош Діани Миколаївни «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

**1. Актуальність обраної теми дисертації** обумовлена, в першу чергу, поширеністю ВІЛ-інфекції: в Україні показники захворюваності та ураженості населення на ВІЛ мають чітку тенденцію до збільшення. Частими клінічними проявами ВІЛ-інфекції є опортуністичні захворювання, серед яких одне із лідируючих місць займають герпесвірусні захворювання, які є наслідком реактивації прихованих інфекцій, що виникають на тлі імунодефіциту людини і можуть бути першим проявом захворювання у хворих на ВІЛ.

Актуальність обраної теми дисертації обґрунтовує, з іншої сторони, велика кількість сучасних досліджень, що доводять терапевтичну ефективність мелатоніну у вигляді комбінованої, моно- та ад'ювантної терапії при станах, що супроводжуються імуносупресією. Таким чином, останні відкриття підтверджують необхідність подальшого поглибленого вивчення функцій мелатоніну та його ролі у регуляції розвитку запалення та імунної відповіді. Як відомо, у цих процесах беруть участь цитокіни, які є найважливішими мішенями імунодіагностики кола захворювань людини. І,

безумовно, взаємодія мелатоніну та інтерлейкінів викликає винятковий інтерес.

Актуальність проведення зазначених досліджень також визначається необхідністю пошуку ефективних схем терапії, спрямованих на корекцію імунних порушень, сприянню регресії герпесвірусної інфекції, асоційованої з ВІЛ, тому вивчення продукції цитокінів та ролі мелатоніну в імунній відповіді, що зумовлена герпесвірусними інфекціями на тлі ВІЛ має безумовний інтерес для науки та клінічної практики та обґрунтовує актуальність теми дисертації.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» (№ держреєстрації 0117U004874).

Робота над дисертацією завершена у рамках програми академічної мобільності Visiting Study Program for PhD Students, University of Zurich (Switzerland), Department of Dermatology, University Hospital, 01.10.2022 – 30.09.2023.

## **3. Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків, сформульованих в дисертації.**

Рецензована робота характеризується структурною зорганізованістю, послідовністю та повнотою викладення матеріалу, ясністю презентації результатів та обґрунтованістю основних висновків. Структура дисертаційної роботи логічна, зміст розділів відповідає меті та завданням, а також відображає суть та предмет дослідження. Представлені в роботі наукові положення, висновки і рекомендації ґрунтуються на фактичних матеріалах дисертаційного дослідження.

Використання сучасних методів дослідження, достатня кількість обстежених хворих, поглиблений аналіз, статистична обробка дозволили Дорош Д.М. у дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.



**4. Наукова новизна здобутих результатів** полягає у комплексному визначенні структури клінічних форм інфекційного процесу при герпесвірусних інфекціях шкіри у ВІЛ-інфікованих осіб серед яких питому вагу займає мікст-інфекція.

Встановлено, що клінічні прояви і перебіг герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ-інфекції тісно пов'язані зі станом імунної системи. Ступінь вираженості імунодефіциту і системне застосування антиретровірусних препаратів впливають на спектр і частоту дерматологічних проявів герпесвірусних захворювань шкіри і слизових оболонок у ВІЛ-інфікованих. Перебіг та тяжкість клінічних проявів корелює з рівнем CD4+ клітин: при зниженні їх рівня нижче 349 кл/мкл, спостерігається атиповий перебіг герпесвірусної інфекції, а при вмісті менше 200 кл/мкл – генералізація інфекційного процесу.

Підсумком комплексних клінічних, лабораторних, імунологічних та серологічних досліджень стали нові уявлення про участь та роль імунної системи у патогенезі та наслідках герпетичної інфекції, асоційованої з ВІЛ-інфекцією. Вперше при герпесвірусній інфекції шкіри, викликаній вірусом простого герпесу першого типу (ВПГ-1), вірусом простого герпесу другого типу (ВПГ-2), вірусом герпесу третього типу (ВПГ-3), вірусом Епштейн-Барр (ВЕБ), та вірусом герпесу людини восьмого типу (ВГЛ-8) в поєднанні з ВІЛ-інфекцією проведено комплексні імунологічні дослідження, які виявили порушення з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету, продукції цитокінів, зокрема інтерлейкіну-31 (ІЛ-31), зниження рівня клітин CD4+.

Вперше розроблена класифікаційна функція рівнів клітин CD4+, яка дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції.

Дисертанткою вперше встановлено, що ІЛ-31 приймає участь у патогенезі герпесвірусних інфекцій, викликаних ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, та вірусом ВГЛ-8, оскільки рівні ІЛ-31 в сироватці крові цієї групи хворих, відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками групи порівняння та контрольними значеннями.

Науково обґрунтовано та доведено ефективність мелатоніну у якості препарату для імунокоригуючої терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію, що сприяло більш позитивній динаміці змін імунологічних показників, підвищенням

функціональної активності клітин імунної системи, зокрема рівнів клітин CD4+, зменшенням рівнів прозапальних ЦК. Порівняння результатів досліджень імунного статусу та клінічної ефективності терапії у хворих на герпесвірусні захворювання шкіри на тлі ВІЛ-інфекції дозволило визначити характер імунної відповіді та оцінити значення динаміки імунних показників щодо розвитку ремісії опортуністичних захворювань.

Достовірність основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі Дорош Д.М., ґрунтується на: достатній кількості обстежених хворих; достатньому обсязі виконаних клініко-імунологічних досліджень; використанні адекватних і загально визнаних методів дослідження. Цифрові результати досліджень оброблено у відповідності із правилами альтернативної і рядової варіаційної статистики.

Викладене вище засвідчує те, що сформульовані у дисертаційній роботі Дорош Д.М., основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації – обґрунтованими.

**5. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.** Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що висвітлюють основні аспекти дисертаційної роботи Дорош Д.М. оприлюднено на науково-практичних конференціях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 30 наукових праць, серед яких: 13 статей, з них 1 – одноосібно, 2 статті, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus, 1 – в іноземному виданні країни ЄС/ОЕСР, 1 патент, 2 доповіді у якості спікера, та 14 тез доповідей.

**6. Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота Дорош Діани Миколаївни «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції» за рівнем наукової обґрунтованості, новизною та практичним значенням її результатів є завершеною самостійно виконаною науковою працею. Дисертація представлена на 171 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, сформована з 8 розділів, включаючи розділи, де

відображені результати власних досліджень, представлені висновки, практичні рекомендації та додатки. Список літератури складається включає 197 джерел. Робота ілюстрована 14 рисунками і 13 таблицями.

**Вступ** дисертаційної роботи представлений обґрунтуванням вибору теми дослідження, визначенням мети та завдань дослідження, його об'єктів та предмету, наукової новизни дисертаційної роботи і практичним значенням отриманих результатів, методологією досліджень та особистим внеском автора.

**Перший розділ** роботи присвячено детальному огляду літературних джерел, де представлена молекулярно-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції, її імунологічні та клінічні аспекти, визначені функціональні та кількісні зміни основних популяцій лімфоцитів та роль системи інтерферону у патогенезі ВІЛ-інфекції. Автором проведено детальний аналіз патогенетичних аспектів імунної відповіді при ВІЛ-інфекції та герпесвірусних інфекціях у хворих з ВІЛ.

**Другий розділ** представлений матеріалами, методами та дизайном дослідження, наведено принципи критеріїв включення та виключення до програми обстеження. В дослідження було включено 209 осіб, серед яких 178 – пацієнти з ВІЛ-інфекцією та 31 пацієнт контрольної групи.

**Третій розділ** представлений оцінкою та аналізом клініко-лабораторних та імунних показників у хворих на герпетичну інфекцію асоційовану з ВІЛ. За результатами розділу дисертантом встановлено, що клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ-інфекції має кореляційні залежності з імунними показниками.

У **четвертому розділі** охарактеризовано показники цитокінового статусу у хворих на ВІЛ, представлені дані динаміки рівнів ІЛ-31 у групах дослідження. За результатами розділу встановлено, що підвищені показники ІЛ-31 в сироватці крові у пацієнтів з реактивованими формами герпесвірусних інфекцій, асоційованих з ВІЛ, відрізнялися статистичною вірогідністю порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.

**П'ятий розділ** присвячений детальній характеристиці щодо вивчення динаміки рівнів ІЛ-31 залежно від вмісту CD4+ клітин у хворих на герпесвірусні інфекції на тлі ВІЛ. В результаті дослідження виявлено кореляційні залежності між показниками цитокінів та клітинної ланки імунітету.

У **шостому розділі** дисертації представлено дані щодо дослідження ефективності застосування мелатоніну у хворих на ВІЛ-інфекцію, проаналізовано динаміку клініко-імунологічних показників, залежно від проведеної терапії, визначено вплив мелатоніну на рівень ІЛ-31. Дисертанткою доведено, що прийом мелатоніну *per os* при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ сприяє активації клітинної ланки імунітету та регулюванню ІЛ-31.

**Сьомий розділ** представлено аналізом і узагальненням результатів, висновками, практичними рекомендаціями. Результати проведеного дослідження дозволили дисертантці дійти до висновку, що під впливом комплексної дії мелатоніну, яка характеризується імуномодельюючим, імунорегулюючим та антиоксидантним ефектом, виявлено позитивну динаміку імунологічних показників порівняно з показниками хворих, що отримували базисну терапію, що проявлялося зниженням рівнів ІЛ-31. Встановлено, що активація клітинної імунної відповіді (підвищення рівнів CD4+, CD3+, CD45+) спостерігається у групи хворих, де у якості імуномодельюючої терапії призначався мелатонін.

**Восьмий розділ** включає список публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію отриманих результатів, листи підтримки дисертаційної роботи, написання якої проходило в рамках міжнародної програми мобільності, надані акти провадження та патент.

**Висновки** відповідають поставленій меті та завданням дослідження і відображають зміст дисертаційної роботи.

**Список використаних джерел** відповідає вимогам з оформлення дисертаційних робіт, складається з 197 джерел (26 друкованих аркушів), що в цілому свідчить про глибокий аналіз використаних у роботі літературних джерел.

**7. Практичне значення отриманих результатів.** На підставі отриманих результатів встановлено, що для підвищення ефективності противірусної терапії герпесвірусних захворювань у поєднанні з АРТ у ВІЛ-інфікованих осіб є доцільним використання засобів антиоксидантної та імуномодуючої дії у складі етіотропної та патогенетичної терапії.

Для корекції імунних порушень у хворих на герпетичну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у поєднанні з ВІЛ-інфекцією науково обґрунтована та доведена ефективність препарату мелатоніну (3 мг) у таблетованій формі, перорально, на ніч, протягом 3 місяців у якості терапії супроводу. Ефекти узгоджені з дозуванням, тривалістю лікування та базовим імунним статусом.

Рекомендовано класифікаційну функцію рівнів клітин CD4+, що дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції.

З метою прогнозування клінічних проявів та зменшення ризиків ускладнень реактивованих форм герпесвірусних інфекцій при диспансерному нагляді за пацієнтами з ВІЛ-інфекцією рекомендовано включення до показників імунологічного моніторингу вмісту інтерлейкіну-31.

Основні матеріали й положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету (акт впровадження від 27.04.2021), кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 13.02.2021), кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 17.04.2021). Результати наукового

пошуку використовуються в науково-практичній діяльності ОКНП «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці (акт впровадження від 03.05.2021).

**8. Дотримання академічної доброчесності.** За результатами аналізу дисертаційної роботи та публікацій дисертантки відсутні порушення принципів академічної доброчесності. Не виявлено елементів фальсифікації чи фабрикації у наукових працях автора, як і у рукописі дисертації.

**9. Дискусійні положення та зауваження до тексту дисертації.** Дисертаційна робота виконана на високому академічному рівні, але підкреслюючи основні позитивні риси та характеристики дисертаційної роботи, що аналізується, доцільним є висловити наступні зауваження.

1. Розділ 1 «Огляд літератури» викладено вкрай детально та розлого, який було б доцільно викласти у більш стислому обсязі, але враховуючи кількість нозологій які були включені у дисертаційне дослідження представлений обсяг може бути виправданим.

2. Щодо оформлення дисертації: доречним було б виконання рисунків в уніфікованому стилі.

Підкреслимо, що перелічені зауваження не є принциповими, не можуть розглядатися як суттєві недоліки дисертації й істотно впливати на загальну позитивну оцінку роботи як завершеного, оригінального, актуального наукового дослідження.

Під час аналізу дисертаційної роботи виникли питання які потрібно винести на наукову дискусію:

1. Які побічні ефекти спостерігалися при призначенні мелатоніну? Які є протипоказання для призначення мелатоніну?
2. 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?

**10. Загальні висновки щодо тексту дисертаційної роботи.** Підсумовуючи вищезазначене і зважаючи на актуальність, наукову новизну сформульованих положень, практичну спрямованість отриманих результатів, їхню обґрунтованість і достовірність, а також науково-практичну цінність

висновків є беззаперечні підстави вважати, що дисертація Дорош Діани Миколаївни «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції» є самостійним, оригінальним і завершеним науковим дослідженням. В роботі отримано нові наукові результати, які в сукупності дозволили реалізувати наукову мету: підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ-інфекцію шляхом корекції імунних порушень та оптимізації тактики ведення з урахуванням виявлених імунологічних відхилень.

Отже, дисертаційна робота відповідає вимогам 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 від 12 січня 2022 р. № 44, вимогам Наказу МОН України від 12.01.2017 року № 40 (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019), а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри

клінічної та лабораторної імунології,

алергології та медичної генетики

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України

д.мед.н., професор

Андрій КУРЧЕНКО

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:50:50 15.01.2024

Назва файлу з підписом: ВІДГУК\_Курченка Андрія Ігоровича.docx.asice  
Розмір файлу з підписом: 32.8 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: ВІДГУК\_Курченка Андрія Ігоровича.docx  
Розмір файлу без підпису: 30.7 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Курченко Андрій Ігорович

П.І.Б.: Курченко Андрій Ігорович

Країна: Україна

РНОКПП: 2377002733

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:50:46  
15.01.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000B15E2500F7D6DB01

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2023.12.21 13:00



Голові разової спеціалізованої вченої ради  
Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна  
професору Сергію ШЕРСТЮКУ  
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, (спеціальність 14.01.13 - інфекційні хвороби), професорки, завідувачки кафедри інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету Юрко Катерини Володимирівни на дисертаційну роботу Дорош Діани Миколаївни «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

### **Актуальність обраної теми дисертації**

Впродовж останніх років в Україні зростає кількість нових випадків ВІЛ-інфекції, у більш ніж половини осіб (57,3% – у 2021 році) діагноз встановлюють пізно, коли кількість клітин CD4<sup>+</sup> становить менше 350 клітин/мкл. На початку 2022 року Україна посідала одне з перших місць серед країн Європейського регіону за кількістю осіб, які живуть з ВІЛ (за підрахунками, понад 244 тис осіб), серед яких майже 40% не знають про свій ВІЛ-статус. Згідно з доказами, для покращення ситуації необхідним є впровадження дієвих національних і регіональних комплексних програм та охоплення медичними послугами з профілактики доведеної ефективності із врахуванням рівня поширеності ВІЛ-інфекції. Добре відомо, що найбільш частими клінічними проявами ВІЛ-інфекції є опортуністичні захворювання серед яких одне із лідируючих місць займають герпесвірусні інфекції, що виникають на тлі імунодефіциту людини і можуть бути першим проявом захворювання у хворих на ВІЛ. Актуальність проведення досліджень щодо

пошуку ефективних схем терапії, спрямованих на корекцію імунних порушень, сприянню регресії герпесвірусної інфекції, асоційованої з ВІЛ, має безумовний інтерес для науки та клінічної практики та обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» (№ держреєстрації 0117U004874).

Завершення дисертаційної роботи проходило з 01.10.2022 р. по 30.09.2023 р. у рамках програми академічної мобільності Visiting Study Program for PhD Students, University of Zurich (Switzerland), Department of Dermatology, University Hospital.

### **Обґрунтованість наукових положень і висновків дисертації**

В результаті проведеного дисертаційного дослідження дисертанткою було обстежено 209 осіб, опубліковано 30 наукових праць, серед яких: 13 статей, з них 1 – одноосібно, 2 статті, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science, 1 – в іноземних виданнях у країнах ЄС/ОЕСР, 1 патент, 2 доповіді у якості спікера, та 14 тез доповідей. При аналізі отриманих результатів було застосовано засоби програмного забезпечення Microsoft Office (номер ліцензії: 00330-71337-64969-AAOEM), IBM SPSS Statistics Premium Faculty Pack 20.0 та IBM SPSS Statistics Author Pack 20.0 (номер ліцензії: 5725-A54). Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

## **Наукова новизна досліджень та отриманих результатів**

Вперше проведено комплексне визначення структури клінічних форм інфекційного процесу, асоційованого з герпесвірусними інфекціями шкіри у ВІЛ-інфікованих осіб серед яких питому вагу займає мікст-інфекція.

Встановлено, що клінічні прояви і перебіг герпесвірусних інфекцій на тлі ВІЛ-інфекції тісно пов'язані зі станом імунної системи. Перебіг та тяжкість клінічних проявів корелює з рівнем CD4+ клітин: при зниженні їх рівня нижче 349 кл/мкл, спостерігається атиповий перебіг герпесвірусної інфекції, а при вмісті менше 200 кл/мкл – генералізація інфекційного процесу.

Підсумком комплексних досліджень стали нові уявлення про участь та роль імунної системи у патогенезі та наслідках герпетичної інфекції, асоційованої з ВІЛ-інфекцією. Вперше при герпесвірусних інфекціях, викликаних вірусом простого герпесу першого типу та другого типу, вірусом герпесу третього типу, вірусом Епштейна-Барр та вірусом герпесу людини восьмого типу в поєднанні з ВІЛ-інфекцією проведено комплексні імунологічні дослідження, які виявили порушення з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету, продукції цитокінів, зокрема інтерлейкіну-31, зниження рівня клітин CD4+.

Дисертанткою розроблена класифікаційна функція рівнів CD4<sup>+</sup>-клітин, яка дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції. Вперше встановлено, що ІЛ-31 приймає участь у патогенезі інфекційних захворювань шкіри, а саме ГІ шкіри, викликаної ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, та вірусом ВГЛ-8, що підтверджено його вірогідними відмінностями порівняно з аналогічними показниками здорових осіб.

Науково обґрунтовано та доведено ефективність мелатоніну у якості препарату для імунокоригуючої терапії у хворих на ВІЛ-інфекцію, що сприяло більш позитивній динаміці змін імунологічних показників, підвищенням функціональної активності клітин імунної системи, зокрема рівнів клітин CD4+, зменшенням рівнів прозапальних ЦК.

## **Практичне значення отриманих результатів**

На підставі отриманих результатів встановлено, що для підвищення ефективності противірусної терапії герпесвірусних захворювань у поєднанні з АРТ у ВІЛ-інфікованих осіб є доцільним використання засобів антиоксидантної та імуномодуючої дії у складі етіотропної та патогенетичної терапії.

Для корекції імунних порушень у хворих на герпетичну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у поєднанні з ВІЛ-інфекцією науково обґрунтована та доведена ефективність препарату мелатоніну (3 мг) у таблетованій формі, перорально, на ніч, протягом 3 місяців у якості терапії супроводу. Ефекти узгоджені з дозуванням, тривалістю лікування та базовим імунним статусом.

Рекомендовано класифікаційну функцію рівнів клітин CD4+, що дозволяє прогнозувати перебіг герпесвірусних інфекцій шкіри у хворих на ВІЛ та дає можливість чіткої градації між клінічними стадіями ВІЛ-інфекції.

З метою прогнозування клінічних проявів та зменшення ризиків ускладнень реактивованих форм герпесвірусних інфекцій при диспансерному нагляді за пацієнтами з ВІЛ-інфекцією рекомендовано включення до показників імунологічного моніторингу вмісту інтерлейкіну-31.

Основні матеріали й положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету (акт впровадження від 27.04.2021), кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 13.02.2021), кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 17.04.2021). Результати наукового пошуку використовуються в науково-практичній діяльності ОКНП «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці (акт впровадження від 03.05.2021).

## **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та оформлення**

Загальний обсяг дисертації охоплює 171 сторінки машинописного тексту. Дисертаційна праця має 8 розділів, складається зі змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, опису власних досліджень, включає аналіз й узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, додатки. Бібліографія містить 197 джерел. Дисертація ілюстрована 14 рисунками і 13 таблицями. Робота відрізняється високим методологічним рівнем та науковим стилем мовлення, текст праці вдало структурований, викладений професійною медичною мовою. Оформлення дисертації відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44), та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

У *вступі* обґрунтовано вибір теми дослідження, визначено мету і основні завдання дослідження, об'єкт і предмет дисертаційного дослідження, визначено наукову новизну роботи і практичне значення отриманих результатів, описано методи, які були використані у дослідженнях і особистий внесок здобувача.

У *першому* розділі який присвячено огляду літературних джерел з обраної теми дослідження представлена молекулярно-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції, проведено глибокий аналіз клініко-імунологічних проявів ВІЛ-інфекції, визначені кількісні та функціональні зміни основних популяцій лімфоцитів при ВІЛ-інфекції та роль системи інтерферону у захисті від ВІЛ-інфекції. Проведено глибокий аналіз імунної відповіді Т-клітин при ВІЛ-інфекції, участь цитокінів та гуморальної ланки імунітету, визначені порушення функцій В-лімфоцитів. Крім того приділено ретельну увагу клініко-патогенетичним аспектам герпетичної інфекції у хворих з ВІЛ.

У *другому* розділі, який присвячено матеріалам і методам дослідження, які були використанні у ході виконання роботи, наведено принципи критеріїв

включення та виключення до програми обстеження. У ході дисертаційного дослідження було обстежено 209 осіб, з них 178 осіб склали пацієнти з ВІЛ та 31 – контрольну групу. Були обрані методи діагностики: клінічні, молекулярно-генетичні, імунологічні, біохімічні та статистичні.

У *третьому* розділі дисертаційної роботи оцінено клініко-лабораторні та імунні показники у хворих на герпетичну інфекцію асоційовану з ВІЛ та встановлено, що клінічний перебіг герпесвірусних захворювань шкіри на тлі ВІЛ-інфекції тісно пов'язаний з імунним статусом. На спектр і частоту захворювань шкіри і слизових оболонок у пацієнтів з ВІЛ впливають ступінь вираженості імунодефіциту.

У *четвертому* розділі наведено характеристику цитокінового профілю у хворих на ВІЛ, представлені дані динаміки рівнів ІЛ-31 у групах дослідження. Авторкою було виявлено, що цитокіни та хемокіни є невід'ємною частиною імунної відповіді при даній патології, оскільки вони керують залученням та ефекторними функціями багатьох імунних клітин. За підсумками поточного етапу дисертаційного дослідження було встановлено, що підвищені показники ІЛ-31 в сироватці крові у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ відрізнялися статистично значущою достовірністю в порівнянні з аналогічними показниками здорових осіб.

У *п'ятому* розділі роботи наведена характеристика та динаміка рівнів ІЛ-31 залежно від вмісту CD4+ клітин у хворих на герпесвірусні інфекції на тлі ВІЛ, визначені кореляційні зв'язки між показниками цитокінової та клітинної ланок імунітету у групах досліджених хворих.

У *шостому* розділі визначено ефективність застосування мелатоніну у хворих з імунодефіцитними станами, проаналізовано динаміку клініко-імунологічних показників у хворих на герпесвірусні інфекції та ВІЛ, залежно від проведеної терапії, визначено вплив мелатоніну на рівень ІЛ-31 при герпесвірусних інфекціях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції. Автором доведено, що пероральний прийом мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ впливає на імунну систему за рахунок активації клітинної імунної відповіді та може регулювати продукцію запальних цитокінів, таких як ІЛ-31.

*Сьомий* розділ представлено аналізом і узагальненням результатів, висновками, практичними рекомендаціями. Дані, отримані в результаті проведеного дисертаційного дослідження, дозволили авторці дійти висновку, що під впливом комплексної імуномодуючої, імунорегулюючої та

антиоксидантної дії з призначенням препарату мелатоніну виявлена позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з показниками хворих, що отримували базисну терапію, що проявлялося зниженням продукції ІЛ-31. Порівняння результатів дослідження імунного статусу та клінічної ефективності мелатоніну у складі комбінованої терапії у хворих на ГП, асоційованих з ВІЛ, дозволив визначити характер імунної відповіді у суб'єктів даної групи. Встановлено, що активація клітинної імунної відповіді (підвищення рівнів CD4+, CD3+, CD45+) спостерігається у групи хворих, де у якості імуномодельючої терапії призначався мелатонін.

У *восьмому* розділі дисертаційної роботи надані додатки, до яких включено список публікацій здобувача за темою дисертації, листи підтримки дисертаційної роботи, написання якої проходило в рамках міжнародної програми мобільності, надані акти провадження та патент.

### **Дискусійні положення та зауваження до тексту дисертації**

Не ставлячи під сумнів науковий внесок дисертаційної роботи Дорош Діани Миколаївни у сучасну медичну науку та практику, висловимо зауваження щодо окремих недоліків або дискусійних моментів в роботі, які можуть бути прокоментовані під час захисту.

1. Чому для дисертаційного дослідження Ви обрали саме такі типи герпесвірусів?
2. Якою фізіологічною та імунотропною дією володіє мелатонін?
3. Які етіологічні чинники опортуністичних інфекцій, окрім герпесвірусів, Ви спостерігали у хворих на ВІЛ-інфекцію?

Дискусійний характер запитань стосується тільки трактування авторкою окремих результатів, але це не зменшує високої оцінки проведеного дослідження в цілому.

Висловлені зауваження та пропозиції надати роз'яснення і уточнення жодним чином не зменшують цінність положень та висновків дисертації, а є питаннями до роботи дисертантки, які не отримали роз'яснення в тексті дисертації або заслуговують на увагу в її подальших дослідженнях.

## **Загальні висновки щодо дисертаційної роботи**

Аналіз тексту дисертації та змісту публікацій Дорош Діани Миколаївни на тему «Клініко-імунологічне значення ІЛ-31 та терапевтична ефективність мелатоніну при герпесвірусних захворюваннях шкіри на тлі ВІЛ-інфекції та методи їх корекції» дає підстави вважати, що робота є завершеним оригінальним, сучасним дослідженням із високою науковою значущістю та новизною. Зважаючи на актуальність, наукову новизну та обґрунтованість сформульованих у дисертації положень, убачаємо перспективи застосування отриманих як теоретичних так і практичних результатів дослідження. Уважаємо, що робота виконана на високому науковому і методологічному рівні та відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. «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 – Дорош Діана Миколаївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

д.мед.н., професорка, завідувачка кафедри

інфекційних хвороб та фтизіатрії

Харківського національного

медичного університету

Катерина ЮРКО



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:11:35 22.01.2024

Назва файлу з підписом: ВІДГУК\_Юрко Катерини Володимирівни.pdf  
Розмір файлу з підписом: 554.1 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: ВІДГУК\_Юрко Катерини Володимирівни.pdf  
Розмір файлу без підпису: 518.1 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЮРКО КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

П.І.Б.: ЮРКО КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 2902921465

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:11:33 22.01.2024

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E50400000016170A0175C83104

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2023.12.21 13:00