

## ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів  
дисертаційної роботи

**ОТЧЕНАШ Наталі Миколаївни**

**«Клініко-імунологічна характеристика перебігу герпесвірусних інфекцій  
у хворих на рак грудної залози: оптимізація діагностики та стратегії  
лікування» на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
в галузі знань «22 Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 Медицина»**

### **1. Оцінка роботи здобувачки у процесі підготовки дисертації і виконання індивідуального плану навчальної та наукової роботи.**

При підготовці дисертаційної роботи аспірантка ОТЧЕНАШ Наталя Миколаївна повністю виконала індивідуальний план навчальної та наукової роботи підготовки доктора філософії у встановленому обсязі кредитів ECTS. Усі заплановані види навчальної та науково-дослідної діяльності були виконані своєчасно та на належному методичному рівні. Протягом усього періоду навчання в аспірантурі активно й плідно співпрацювала з науковим керівником, у науковому пошуку була ініціативним, самостійним та добросовісним, що забезпечило послідовну та якісну підготовку дисертаційного дослідження. Отченаш Н. М. зарекомендувала себе як наполегливий і допитливий науковець, яка оволоділа загальнонауковими компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду та дотримання професійної етики.

Під час виконання освітньо-наукової програми Отченаш Н. М. набула універсальних дослідницьких навичок, зокрема щодо застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, а також організації та проведення навчальних занять, опанувала необхідні теоретичні знання, уміння, навички та інші компетентності, достатні для генерування нових ідей і розв'язання складних завдань у сфері професійної та дослідницько-інноваційної діяльності. Крім того, дисертантка оволоділа методологіями наукової та педагогічної діяльності, провела самостійне наукове дослідження, результати якого відзначаються науковою новизною, теоретичною та практичною значущістю.

### **2. Обґрунтування вибору теми.**

Однією із актуальних проблем сучасної онкології є рак грудної залози (РГЗ), який займає лідируюче місце в структурі онкологічної патології у всьому світі. Не дивлячись на профілактичні заходи та успіхи, що досягнуті у терапії РГЗ рівень захворюваності продовжує невпинно зростати. У 2023 році в світі РГЗ було діагностовано майже у 2,3 мільйона жінок, при цьому було зареєстровано 666 103 летальних випадків. За даними Національного реєстру раку серед нозологічних структур онкологічних захворювань у жінок у 2024

році в Україні РГЗ займав лідируючу позицію, що складало 23,8%, кількість зареєстрованих випадків серед населення – 12204 (серед них жінок – 12113), а кількість зареєстрованих летальних випадків – 3731 (серед них жінок – 3699) без урахування даних Донецької, Запорізької, Луганської та Херсонської областей, а також АР Крим. Число втрачених років здорового життя (DALYs) жінок із цим діагнозом у світі перевищує аналогічний показник щодо будь-якого іншого виду раку у жінок. РГЗ зустрічається у всіх країнах світу у жінок будь-якого віку після досягнення статевої зрілості, однак у старшому віці рівень захворюваності зростає.

Онкологи це пов'язують із складністю патогенезу та різноманітністю клінічних проявів, що може створювати значні перешкоди для ефективного лікування та профілактики. Сучасне лікування РГЗ на сьогодні лишається етапним, багатокомпонентним процесом, передбачає індивідуальний підхід. Поява прецизійної медицини стала підґрунтям для нової ери в лікуванні РГЗ з акцентом на індивідуалізацію терапії, що спрямована на специфічні молекулярні характеристики пухлини.

З прогресуванням, метастазуванням та формуванням резистентності до терапії при РГЗ асоційовані складні та багаторівневі механізми ухилення від імунної відповіді. РГЗ є динамічною еволюційною біологічною системою, у межах якої в процесі природного прогресування та під впливом терапії відбувається клональна еволюція і селекція. Це супроводжується накопиченням соматичних мутацій, перебудовами геному, зростанням геномної нестабільності, підвищенням молекулярної складності пухлини та формуванням вираженої внутрішньопухлинної гетерогенності.

У результаті на тлі терапії відбувається відбір резистентних субклонів, що зумовлює зміну біологічних властивостей пухлини, модифікацію сигнальних шляхів, фенотипову пластичність клітин та формування лікарської резистентності.

При місцево-поширеному РГЗ стандартом лікування є проведення неoad'ювантної терапії, метою якої є зменшення розмірів первинної пухлини, підвищення резектабельності та оцінка чутливості пухлини до системного впливу. Водночас застосування поліхіміотерапії (ПХТ) супроводжується ризиком розвитку широкого спектра побічних ефектів, вираженість і частота яких залежать від фармакологічних характеристик препаратів, кумулятивної дози, тривалості лікування, супутньої патології та індивідуальних особливостей імунного статусу пацієнтки.

Найпоширенішими токсичними проявами ПХТ є постхіміотерапевтична алопеція, тяжкий виразковий стоматит, токсичний міокардит, анорексія або коливання маси тіла, нудота і блювання, діарейний синдром, когнітивні порушення («chemo-brain»), периферичні полінейропатії, а також пригнічення кістковомозкового кровотворення з розвитком нейтропенії, анемії та тромбоцитопенії.

Латентні інфекції є важливою проблемою сучасної онкології, оскільки у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, які отримують хіміо-, таргетну чи імуносупресивну терапію, значно підвищується ризик їх реактивації. У

стані латентності віруси персистують в організмі без клінічних проявів, однак за умов імуносупресії переходять у фазу активної реплікації, що може призводити до тяжких, інколи життєво небезпечних ускладнень [34]. Найбільшу загрозу для онкологічних хворих становлять представники родини Herpesviridae, а саме, вірус простого герпесу (HSV), вірус вітряної віспи (VZV), цитомегаловірус (CMV), вірус Епштейна-Барр (EBV) та інші інфекційні агенти. Їх реактивація асоціюється з генералізованими інфекційними процесами, ураженням печінки, легень, центральної нервової системи та зростанням летальності.

Таким чином, проблема латентних інфекцій у пацієнтів з онкологічними захворюваннями має значну клінічну та прогностичну значущість та обґрунтовує необхідність обов'язкового скринінгу, моніторингу та розробки профілактичних стратегій у межах сучасної протипухлинної терапії.

Клінічні спостереження у пацієнтів із онкологічними захворюваннями підтверджують тезу, що будь-яка імуносупресія є фактором ризику інфекцій та реактивації латентних вірусів. Для онкологічних хворих ці ризики значно посилюються і потребують системного підходу до профілактики – від передтерапевтичного скринінгу та вакцинації до використання антибактеріальної, противірусної й протигрибкової профілактики. Резюмуючи вищезазначене, дослідження щодо вивчення імунних розладів та профілактики ускладнень НАХТ у хворих на РГЗ визначаються необхідністю пошуку схем терапії, які є простими і ефективними та мають бути спрямовані на реабілітацію імунної системи та профілактику рецидивів.

*Метою дослідження є оптимізація діагностики, прогнозування та розробка терапії супроводу з метою попередження розвитку тяжких побічних ефектів у хворих на РГЗ при неоад'ювантної хіміотерапії на підставі імунологічних, серологічних та молекулярно-генетичних даних.*

*Завдання дослідження:*

1. Дослідити та оцінити дані анамнестичних, клінічних, лабораторних показників та ускладнень у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ.
2. Визначити особливості динаміки показників клітинної та гуморальної ланки імунітету та їх прогностичну значущість у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ.
3. Дослідити частоту реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ на підставі серологічних, молекулярно-генетичних та імунологічних показників.
4. Визначити відносні ризики та порівняння частоти реактивації герпесвірусних інфекцій до та після проведення НАХТ.
5. Теоретично обґрунтувати та запропонувати схему динамічного моніторингу щодо реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, функціональні, імунологічні (визначення показників імунограми), інструментальні (рентгенологічне, ультразвукове дослідження), імуногістохімічні, імуноферментні (визначення

рівня показників титрів IgM, IgG до основних герпесвірусних захворювань, дослідження хворих на інфекційний мононуклеоз), молекулярно-генетичні (ПЛР у сироватці крові, слині), статистичні.

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

Дисертаційна робота Отченаш Н.М. 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 терапії», № держреєстрації 0117U004874 та «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» № держреєстрації 0123U105022.

### **4. Особистий внесок дисертанта в отриманні наукових результатів та їх новизна.**

Дисертаційна робота є результатом самостійного наукового дослідження здобувача. Усі результати, представлені до захисту, отримані автором особисто. Здобувачкою самостійно виконано аналіз сучасних наукових джерел, відбір пацієнтів, проведено комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження, сформовано електронну базу даних, здійснено збір, статистичну обробку й узагальнення результатів досліджень. Мета та завдання дослідження запропоновані дисертанткою та скореговані науковим керівником доктором медичних наук, професором Т. І. Лядовою, спільно з якою проаналізовано та систематизовано результати дослідження, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Оформлення дисертації та підготовка наукових публікацій виконані здобувачкою, внесок якої у співавторських роботах є визначальним. Конфлікт інтересів відсутній.

Здобувачкою Отченаш Н. М. на підставі проведеного комплексного вивчення клінічних, загально-лабораторних, інструментальних, імунологічних, імуноферментних та молекулярно-генетичних досліджень отримано нові дані, що вказують на імунозалежні механізми реактивації герпесвірусних інфекцій у пацієнтів на рак грудної залози та необхідність корекції терапевтичної тактики для оптимізації ведення таких пацієнтів при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії.

Встановлено, що у хворих на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії спостерігається виражене пригнічення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету пов'язане з зниженням кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів, зниження

функціональної активності загального пулу Т-клітин, зниженням біоцидності фагоцитів та їх метаболічного резерву.

Вперше у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії досліджена поширеність та отримані відносні ризики частоти реактивації ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3, ВЕБ, ЦМВ та ВГЛ-6 типу на тлі імунних порушень.

За результатами дослідження встановлено, що найбільш виражений ефект впливу НАХТ виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції (ВЕБ NA IgG, ВР на рівні 0,035 (95% ДІ 0,011-0,109;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 49,001$ ) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні 0,040 (95% ДІ 0,015-0,110;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 51,822$ ).

До групи високого ризику віднесено ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації (ВР на рівні 0,141 (95% ДІ 0,065-0,307;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 26,339$ ); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні 0,288 (95% ДІ 0,135-0,614;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 10,880$ ); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні 0,089 (95% ДІ 0,020-0,405;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,906$ ).

Вперше за результатами розрахунків ризиків розроблено схему моніторингу щодо реактивації герпесвірусних інфекцій, яка полягає у визначенні груп низького/ помірною/ високого ризику реактивації герпесвірусних інфекцій.

## **5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються.**

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, результатів і висновків дисертації забезпечується адекватністю обраного дизайну дослідження, достатнім обсягом клінічного матеріалу, коректним формуванням груп спостереження та застосуванням сучасних методів клінічного, лабораторного й інструментального обстеження пацієнток на РГЗ.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено з використанням валідованих методів біостатистики із застосуванням сучасного програмного забезпечення, що відповідає меті та завданням дослідження.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на результатах власних досліджень автора, є логічно узгодженими, статистично обґрунтованими та відповідають принципам доказової медицини. Основні результати дисертаційної роботи оприлюднені у фахових наукових виданнях та апробовані на вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференціях, що підтверджує їх достовірність і наукову значущість.

## **6. Теоретичне та практичне значення результатів дисертації.**

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені у практику сімейних лікарів, онкологів, хіміотерапевтів, клінічних імунологів, інфекціоністів, дерматологів, отоларингологів і спрямовані на підвищення ефективності хіміотерапії у пацієнтів на рак грудної залози.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості персоналізації супровідної терапії у хворих на РГЗ. Виявлення пацієнтів групи високого ризику реактивації герпесвірусів дозволяє своєчасно

проводити профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на зниження частоти інфекційних ускладнень.

З метою профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій, оптимізації терапії та надання персоналізованої допомоги запропоновано алгоритм ведення пацієток на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії з рекомендаціями щодо моніторингу імунологічних, серологічних та молекулярно-генетичних показників.

*Результати роботи впроваджено у наукову, практичну та освітню діяльність* кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва» НАМН України; ТОВ «Центр сімейної медицини та інтегрованих послуг «Клініка сімейного здоров'я»; медичний центр «Династія» імені В.Т. Лісовця; ТОВ «Молекула – МЕД».

У результаті проведеного дослідження сформульовано низку нових наукових положень і висновків, запропонованих особисто здобувачем.

#### **7. Основні наукові положення, що виносяться на захист:**

У дисертаційній роботі проаналізовано та оцінено значущість змін імунних показників та частоти реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії.

В ретроспективне дослідження було включено дані 132 жінок ІА та ІІВ стадії (T<sub>1-3</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> стадії) HER2-негативним раком грудної залози, що знаходились на лікуванні у 2021-2024 рр. у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласний центр онкології». Включення пацієток до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу РГЗ. У пацієток вивчали дані первинної медичної документації, результати комп'ютерних та магнітно-резонансних томографій, ультразвукових досліджень, дані патогістологічних, імуногістохімічних, серологічних та молекулярно-генетичних досліджень, результати клініко-лабораторних та біохімічних аналізів крові та коагулограми.

Аналіз клінічної та патологічної характеристики хворих, що були включені у дослідження виявив наявність інвазивної протокової карциноми у 112 (84,5%) хворих, інвазивної лобулярної карциноми у 20 (15,5%) пацієток. Локалізація процесу домінувала у правій молочній залозі – 78 (59,1%), тоді як у лівій залозі пухлина була виявлена у 54 (40,9%) пацієток.

Слід зазначити, що HR-/HER2- (Triple negative) була виявлена 23 (17,4%) пацієток. Більшість пацієток мали ступінь злоякісності G<sub>2</sub> – 78 (59,1%), розмір пухлини T<sub>2</sub> – 86 (65,2%) та ураження лімфатичних вузлів N<sub>1</sub> у 57 (43,2%).

Оцінка основних біохімічних та лабораторних показників у хворих на РГЗ проводилася у динаміці НАХТ (при проведенні кожного курсу терапії). При проведенні НАТХ у хворих на РГЗ у 88 пацієнток (66,7%) відзначалися прояви анемії, при чому легкого ступеню (зі зниженням рівня гемоглобіну до 90 г/л) – у 78 осіб (59,1%); середнього ступеню (від 89–70 г/л) у 7,6% (10 хворих). Дослідження кількості еритроцитів при динамічному спостереженні у хворих на РГЗ виявило їх зниження у 57 хворих (43,2%), прояви нейтропенії легкого ступеню зі зменшенням абсолютної кількості нейтрофілів ( $1,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) були виявлені у 77 пацієнток (58,3%), помірного ступеню ( $0,99-0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) – у 35 пацієнток (26,5%), тромбоцитопенія реєструвалася у 10 хворих (7,6%), тромбоцитоз у 48 хворих (36,4%) та у 74 хворих (56,0%) на РГЗ рівень тромбоцитів залишався у межах нормальних значень.

Ознаки гепатотоксичності при проведенні НАХТ, були асоційовані з підвищенням рівнів печінкових трансаміназ та загального білірубіну. Прояви гіпоальбумінемії були зареєстровані у 26 пацієнток (19,7%), що пов'язано з пригніченням синтезу білків на тлі гепатотоксичності хіміотерапевтичних препаратів. Підвищення вмісту креатиніну було зареєстровано у 4 осіб (3%) досліджуваної групи, що асоціювалось з нефротоксичною дією препаратів.

Дослідження показників коагулограми дозволило виявити прояви синдрому гіперкоагуляції, що виявлялися зниженням протромбінового часу (ПЧ) у 21,2% (28 пацієнток), підвищенням показників протромбінового індексу (ПІ) у 31,8% (42 пацієнток), зниженням активованого часткового тромбoplastинового часу у 27,3% (36 пацієнток).

Клінічні ознаки побічних ефектів включали системні, шлунково-кишкові, дерматологічні та неврологічні симптоми, артро-, міалгію та токсичне ураження ока. Серед системних проявів найчастіше спостерігалася загальна слабкість – у 98 (74,2%) пацієнток. Порушення сну було виявлено у 26 (19,7%) випадках, тоді як лихоманка – у 19 (14,4%) хворих. Ознаки токсичного ураження шлунково-кишкового тракту були одними з найбільш поширених. Нудота відзначалася у 112 (84,8%) пацієнток, втрата апетиту – у 102 (77,3%), блювання – у 79 (59,8%). Мукозит діагностовано у 66 (50,0%) хворих, ознаки стоматиту виявлено у 58 (43,9%) хворих. Діарея та закрепи спостерігалися з приблизно однаковою частотою – у 44 (33,3%) та 45 (34,1%) випадках відповідно. Серед проявів токсичного ураження шкіри найчастіше спостерігалася алопеція – у 128 (96,9%) пацієнток. Ураження нігтів було зареєстровано у 58 (43,9%) випадках, шкірна реакція типу «рука–стопа» – у 21 (15,9%), алергічні прояви – у 22 (16,6%), периферичні набряки – у 3 (2,3%) хворих. Токсичне ураження нервової системи проявлялося розвитком периферичної нейропатії у 31 (23,5%) пацієнтки. Прояви артралгії та міалгії у даної категорії хворих зустрічалися відносно рідше – у 7 (5,3%) та 9 (6,8%) випадках, відповідно. Підвищене слезовиділення як токсичний прояв НАХТ відзначалось серед 11 (8,3%) пацієнток, нечіткість зору – у 14 (10,6%) випадках.

Імунний статус оцінено у 46 хворих на РГЗ віком 32–58 років. Середній вік пацієнток становив  $44,8 \pm 12,4$  року. Відносний вміст показників  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD8^+CD28^+$ ,  $CD8^+CD28^-$  та їх співвідношення  $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ ,  $CD25^+$ , Th1 (ІНФ $\gamma^+$ ), Th2 (ІЛ-4 $^+$ ) та співвідношення Th1/Th2, вміст ЦК, ум.од. до початку проведення НАПХТ не відрізнялися вірогідними змінами, порівняно з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Однак, після завершення курсу лікування у пацієнток групи спостереження визначалися виражені зміни більшості досліджуваних показників імунограми.

Відносний вміст  $CD3^+$ -клітин після проведення курсу НАХТ був вірогідно зменшеним і складав  $49,2 \pm 4,81$  проти  $66,48 \pm 3,8$  % показників контрольної групи та  $69,67 \pm 4,51$  % у цієї групи хворих до початку лікування ( $p < 0,01$ ). Дослідження вмісту Т-хелперів  $CD4^+$  також встановило їх вірогідне зменшення, порівняно з показниками контрольних значень, та до лікування –  $30,1 \pm 4,08$  проти  $42,4 \pm 1,39$  та  $41,58 \pm 3,07$  % ( $p < 0,01$ ). Аналогічні зміни було встановлено і при дослідженні відносного вмісту  $CD8^+$ -клітин –  $19,8 \pm 2,42$  % ( $p < 0,001$ ) їх вміст після курсу терапії був статистично нижчим, порівняно з контрольними даними –  $29,7 \pm 1,81$  %, та до початку лікування –  $24,26 \pm 2,75$  %.

Вміст  $CD16^+$ -клітин після проведення НАХТ також характеризувався вірогідним зниженням –  $12,79 \pm 0,6$  % ( $p < 0,05$ ), порівняно з даними контрольної групи та до початку терапії ( $p < 0,05$ ). Відносний вміст  $CD20^+$ -кл, % у хворих на РГЗ до проведення НАТХ складав  $14,82 \pm 1,1$  кл, % не відрізняючись вірогідністю з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). На момент закінчення терапії відносний вміст  $CD20^+$ -кл, % складав  $9,17 \pm 1,8$  кл, %, що було нижче контрольних значень та до початку терапії на 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) та 1,6 рази ( $p < 0,01$ ). Показники відносного вмісту  $CD8^+CD28^+$ -кл, % характеризувалися тенденцією до зменшення при проведенні НАХТ, та не відрізнялися статистичною вірогідністю у групах порівняння та контрольними значеннями.

Однак відносний вміст  $CD8^+CD28^-$ -кл, % у II періоді відрізнявся статистичною вірогідністю між періодами та показниками контрольної групи і складав  $8,4 \pm 0,5$  проти  $5,5 \pm 0,4$  кл, % у I періоді ( $p < 0,001$ ) та  $5,3 \pm 0,3$  кл, % у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Дослідження співвідношення  $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$  не виявило статистичної вірогідності між контрольними значеннями та показниками періодів дослідження ( $p > 0,05$ ).

Відносний вміст  $CD25^+$ -кл, % при динамічному спостереженні характеризувався зменшенням при проведенні НАХТ не відрізняючись статистичною вірогідністю порівняно з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ), однак між періодами ці показники відрізнялися статистично і складала  $17,42 \pm 1,2$  проти  $12,38 \pm 1,79$  -кл, %, ( $p < 0,05$ ).

Динамічне спостереження відносного вмісту Th1 (ІНФ $\gamma^+$ ), % дозволило встановити відсутність статистичної вірогідності між контрольними значеннями та періодами спостереження ( $p > 0,05$ ). Відносний вміст Th2 (ІЛ-4 $^+$ ), % у II періоді відрізнявся статистично між показниками I періоду та контрольними значеннями, що складало  $6,5 \pm 2,38$  проти  $11,9 \pm 1,12$  -кл, %, ( $p < 0,05$ ) та  $12,3 \pm 1,4$  -кл, %, ( $p < 0,05$ ). Співвідношення Th1/Th2 також не мало

вірогідних відмінностей між періодами та показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Вміст ЦК ум.од. у хворих після проведення курсу НАХТ, мав тенденцію до підвищення, порівняно з показниками контрольних значень та до початку проведення курсу лікування –  $16,73 \pm 2,19$  проти  $12,0 \pm 1,5$  та  $13,99 \pm 1,82$  ум.од. ( $p > 0,05$ ).

Максимальну ступінь відхилення за критерієм Ст'юдента між показниками I та II періоду виявлено серед показників  $CD8^+CD28^-$  ( $t=4,53$ ,  $p < 0,001$ ); вмістом  $CD3^+$  ( $t=3,1$ ,  $p < 0,01$ ); вмістом  $CD16^+$  ( $t=2,98$ ,  $p < 0,01$ ); вмістом  $CD20^+$  ( $t=2,68$ ,  $p < 0,01$ ). Менші показники t-критерію мали рівні інших досліджуваних показників –  $CD25^+$  ( $t=2,34$ ,  $p < 0,05$ );  $CD4^+$  ( $t=2,25$ ,  $p < 0,05$ ) та Th2-клітин ( $t=2,05$ ,  $p < 0,05$ ).

Стан гуморального імунітету оцінювався за фагоцитарною можливістю лейкоцитів крові, вмісту секреторного імуноглобуліну (sIgA), основних класів імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) та комплекменту у сироватці крові. Дослідження дозволило встановити, що показники гуморального імунітету, зокрема основні класи імуноглобулінів та компоненти системи комплекменту зазнають суттєвих змін як внаслідок самого пухлинного процесу, так і під впливом проводимої хіміотерапії.

У дисертаційній роботі проведено моніторинг реактивації герпесвірусів з метою вивчення частоти та клінічного значення реактивації герпесвірусних інфекцій у даної категорії хворих та оцінки їх впливу на перебіг основного захворювання та лікування. Для розуміння впливу НАХТ на реактивацію герпесвірусів (ГВ) нами було оцінено ризики реактивації на тлі НАХТ. При проведенні дослідження було виявлено високий рівень статистичної значущості ризиків реактивації всіх досліджених ВР, що підтверджується зростанням частоти виявлення IgG ( $p \leq 0,020$ ) і ДНК (слина) ( $p < 0,001$ ). Найбільш виражений ефект впливу НАХТ було виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції на фоні імуносупресивної терапії (ВЕБ NA IgG ВР на рівні  $0,035$  (95% ДІ  $0,011-0,109$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=49,001$ ) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні  $0,040$  (95% ДІ  $0,015-0,110$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=51,822$ ) у даної категорії хворих. Також найнижчі значення ВР на рівні  $0,033$  та  $0,050$  вказують на найбільше підвищення ризиків системної реактивації ВЕБ ДНК (кров) (95% ДІ  $0,002-0,563$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=13,241$ ) та активної реплікації ВЕБ ДНК (слина) – (95% ДІ  $0,020-0,125$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=50,443$ ). ВР на рівні  $0,025$  перевищує показники активної реплікації ВПГ-3 ДНК (слина) до початку проведення терапії у 40 разів (95% ДІ  $0,001-0,424$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=16,991$ ).

До групи високого ризику було віднесено віруси ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації латентної інфекції – ВПГ-1 IgG (ВР на рівні  $0,141$  (95% ДІ  $0,065-0,307$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=26,339$ ); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні  $0,288$  (95% ДІ  $0,135-0,614$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=10,880$ ); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні  $0,089$  (95% ДІ  $0,020-0,405$ ;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=13,906$ ).

ЦМВ і ВПГ-2 продемонстрували найнижчу частоту реактивації латентної інфекції (ЦМВ IgG-64,1%, ВР на рівні  $0,360$  (95% ДІ  $0,176-0,736$ ;

$p=0,005$ ;  $\chi^2=8,008$ ), ВПГ 2 – 42,2%, ВР на рівні 0,196 (95%ДІ 0,080-0,478;  $p<0,001$ ;  $\chi^2=14,196$ )) серед усіх ГВ, що рективувались.

Показники ВПГ-2 IgM, ЦМВ IgM, ЦМВ ДНК (кров), ВПГ-3 IgM, ВПГ-6 ДНК (кров) не досягли статистичної значущості ( $p>0,05$ ).

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені у практику сімейних лікарів, онкологів, хіміотерапевтів, клінічних імунологів, інфекціоністів, дерматологів, отоларингологів і спрямовані на підвищення ефективності хіміотерапії у пацієнтів на рак грудної залози.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості персоналізації супровідної терапії у хворих на РГЗ. Виявлення пацієнтів групи високого ризику реактивації герпесвірусів дозволяє своєчасно проводити профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на зниження частоти інфекційних ускладнень.

З метою профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій, оптимізації терапії та надання персоналізованої допомоги запропоновано алгоритм ведення пацієнток на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії з рекомендаціями щодо моніторингу імунологічних, серологічних та молекулярно-генетичних показників.

## **7. Повнота викладення матеріалів дисертації в роботах, опублікованих автором.**

За результатами дисертаційного дослідження здобувачем опубліковано 6 наукових праць: 5 статей індексованих у базі Scopus та 1 стаття у Springer Nature, та 3 тези доповідей у матеріалах наукових конференцій, що висвітлюють основні результати дослідження.

## **8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

Під час виконання дисертації здобувачка Отченаш Н. М. дотримувалася принципів академічної доброчесності. Рукопис дисертаційної роботи перевірено в антиплагіатній інтернет-системі **Strikeplagiarism.com**. Встановлено, що дисертаційна робота виконана самостійно, порушень академічної доброчесності не виявлено. Встановлені показники оригінальності: коефіцієнт подібності 1 – **7,04 %**, коефіцієнт подібності 2 – **2,61 %**. Усі цитовані літературні першоджерела наявні у списку використаних джерел, а посилання у тексті дисертації оформлені належним чином.

## **9. Апробація матеріалів дисертації.**

Основні положення і результати дисертаційного дослідження, теоретичні та практичні висновки та рекомендації були оприлюднені у доповідях на XXI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини», Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові

вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків.

#### **10. Оцінка структури, мови та стилю дисертації.**

Матеріали дисертації викладені логічно та у доступній для сприйняття формі. Робота написана науковим стилем, а її структура відповідає послідовності проведеного автором дослідження. Зміст, оформлення та кількість публікацій відповідають вимогам до дисертацій, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40 (зі змінами за Наказом МОН №759 від 31.05.2019) та Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії».

#### **11. Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту.**

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною та практичним значенням дисертаційна робота Отченаш Н.М. на тему: «Клініко-імунологічна характеристика перебігу герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози: оптимізація діагностики та стратегії лікування» на здобуття наукового ступеня доктора філософії відповідає спеціальності 222 Медицина та галузі знань 22 Охорона здоров'я.

#### **12. Результати обговорення та проведення презентації. Рекомендація дисертації до захисту.**

Основні результати дисертаційної роботи Отченаш Н.М. на тему: «Клініко-імунологічна характеристика перебігу герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози: оптимізація діагностики та стратегії лікування» були представлені на розширеному засіданні кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна 14.04.2026 р. (протокол № 10) у формі презентації та наукової дискусії.

За підсумками обговорення проведених досліджень, науковий рівень роботи та її результати оцінено позитивно.

Дисертаційне дослідження оцінено як виконане на високому науковому рівні та таке, що відповідає сучасним вимогам наукових медичних досліджень. При презентації результатів дослідження було підтверджено його наукову новизну, практичну значимість отриманих результатів та їх актуальність.

Отримані дані мають клінічне та прогностичне значення, що підкреслює можливість терапевтичного впливу на зазначену патологію.

Враховуючи високий рівень проведеного дослідження, актуальність теми, наукову новизну та практичну цінність результатів, одногосно ухвалено рішення рекомендувати дисертаційну роботу Отченаш Н. М. до захисту в разовій спеціалізованій вченій раді для здобуття наукового ступеня

доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222  
Медицина.

**ГОЛОВУЮЧИЙ:**

к.мед.н., доцент, завідувач кафедри  
інфекційних хвороб та  
клінічної імунології



Ольга ВОЛОБУЄВА