

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Акімової Віоріки Миколаївни «Імунні механізми в патогенезі запалення органів черевної порожнини», подану на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія – до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті МОН України

1. Актуальність теми дисертації. Праця В.М. Акімової присвячена актуальній проблемі патофізіології та біології і медицини загалом – механізмам запалення. Метою роботи стало з'ясування ролі імунних реакцій у патогенезі різних форм гострих неспецифічних запальних захворювань органів черевної порожнини та хронічного специфічного процесу (абдомінальний туберкульоз) для проведення патогенетично обґрунтованої диференційної діагностики.

Серед захворювань, небезпечних для здоров'я і життя людини, особливе місце за ступенем небезпеки й частоти посідають гострі запальні захворювання органів черевної порожнини, зокрема, гострий апендицит та гострий калькульозний холецистит. Все частіше гострі запальні процеси набувають затяжного і ускладненого перебігу; зростає кількість первинно та вторинно хронічних захворювань. Однією із проблем медицини є диференційна діагностика гострих неспецифічних запальних захворювань органів черевної порожнини та хронічного специфічного туберкульозного запалення. Зважаючи на епідеміологічні особливості туберкульозу, частота виявлення випадків позалегенових форм зростає.

У патогенезі вказаних видів запалення провідну ефektorну і регулювальну роль відіграє імунна система, тому пошук особливостей імунної відповіді за умов різних форм та перебігу запалення органів черевної порожнини є актуальною медико-біологічною проблемою.

Таким чином, дисертаційна робота В.М. Акімової є актуальною та відповідає сучасним потребам біології та медицини.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами. Дослідження здійснено згідно з планом науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, комплексна міжкафедральна тема «Розробка диференційної тактики лікування і профілактики моно- і поліорганної недостатності в ургентній абдомінальній хірургії», яка має номер державної реєстрації (0110U002149). Дисертантка є співвиконавцем даної теми.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Аналіз значення імунних механізмів в загальному контексті патогенезу запалення органів черевної порожнини проведено у два етапи. На першому етапі було

проведено клініко-лабораторне обстеження 226 хворих з ургентною абдомінальною патологією (гострий апендицит, гострий калькульозний холецистит, гострий мезаденіт) та 60 хворих на абдомінальний туберкульоз при надходженні до лікувального закладу, до початку лікувальних заходів; та 36 практично здорових добровольців, що склали контрольну групу. У роботі використано достатню кількість клінічного матеріалу, що було підґрунтям достовірного аналізу. Другим етапом дослідження був поглиблений аналіз отриманих результатів досліджень функціонального стану імунної системи та ендогенної інтоксикації за допомогою відповідних статистичних методів. Визначено імунні механізми в патогенезі різних форм запалення. Переконливі результати з адекватним використанням методів статистичної обробки зумовили високу статистичну значущість, на основі чого дисертантка обґрунтувала положення та висновки.

Наведені підходи є необхідними та адекватними для досягнення мети та вирішення завдань роботи. Застосовані методики є загальноприйнятими в рамках поставлених завдань, в достатній мірі відображають високий рівень досліджень.

Все це однозначно свідчить, що висунуті авторкою наукові положення і висновки досить обґрунтовані, достовірні, впливають з проаналізованого фактичного матеріалу, правильно оформлені та чітко сформульовані.

4. Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації надано порівняльну характеристику імунної дизрегуляції у хворих на гострі та хронічні запальні абдомінальні захворювання, у тому числі при різних варіантах органних патоморфологічних змін, на підставі комплексної оцінки показників функціональної активності усіх ланок імунітету, цитокінового статусу, особливостей реалізації запрограмованої загибелі лімфоцитів, ендогенної інтоксикації. Показано, що зміни цитокінового та імунного статусу залежать від форми та прогресування запального процесу органів черевної порожнини. Встановлено, що як гострі запальні захворювання, так і абдомінальний туберкульоз супроводжуються активацією гуморальної та клітинної ланок імунітету і розвитком Т-клітинного імунодефіциту. Відмінності встановлені на цитокіновому рівні регуляції. При гострому апендициті характерна гемограма нейтрофільного типу, зростання вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α , у той час як при абдомінальному туберкульозі спостерігається лімфоцитарний тип гемограми та істотне підвищення вмісту ІЛ-2 при одночасному підвищенні ІЛ-10 та TGF β 1, що є підставою для диференційної діагностики даних захворювань. Встановлено підвищення експресії мембранних активаційних антигенів CD25, CD95, CD23 на лімфоцитах крові та виявлені відмінності у їх співвідношенні при різних формах запалення органів черевної порожнини. Доведено, що при гострих запальних процесах, які перебігають без ускладнень, переважають процеси активації апоптозу над проліферацією, що підтверджено зниженням

співвідношення експресії мембранних маркерів активації CD25/CD95. Ускладнені форми запалення (гнійно-септичним, деструктивним процесом) супроводжуються більш вираженим зниженням показника CD25/CD95 порівняно із неускладненими, на той час як при абдомінальному туберкульозі співвідношення не відрізняється від контролю. Розширено уявлення про особливості цитокинової регуляції апоптозу лімфоцитів крові, що дає можливість поглибити знання про розвиток запального процесу з позицій типового патологічного процесу. Встановлено, сильний кореляційний зв'язок між експресією CD95 на лімфоцитах периферичної крові та концентрацією IL-2 та TNF- α в сироватці крові, які на системному рівні є регуляторами процесу апоптозу. Показано, що в усіх групах хворих відносна кількість CD23⁺-лімфоцитів у крові була вищою за контроль більш ніж утричі, а співвідношення CD19⁺/CD23⁺ було зниженим і найнижче значення спостерігалось при абдомінальному туберкульозі. Підтверджено, що посилення експресії CD23 на мембрані лімфоцитів периферичної крові є свідченням розвитку гіперчутливості I типу та високої активності запального процесу. Доведена ефективність дослідження активаційних процесів в імунній системі із одночасним визначенням експресії диференціувальних та функціональних активаційних маркерів лімфоцитів та їх співвідношення. Також виявлено наявність кореляційних зв'язків різної сили й спрямування між рівнями інтерлейкінів та показниками клітинного і гуморального імунітету та їх залежність від форми запалення, і показано зростання їх кількості та сили за умов абдомінального туберкульозу та деструктивних форм гострого запалення порівняно з гострим катаральним апендицитом та гострим мезаденітом. За допомогою факторного аналізу показників встановленні нові закономірності взаємозв'язку між показниками імунної системи, виявлено фактори, які визначають спрямованість імунозапальної реакції та регуляторні механізми, їх взаємозв'язки за умов гострого та хронічного запалення органів черевної порожнини. Отримані дані доповнили теоретичні уявлення про стан цитокинових регуляторних механізмів у формуванні адаптаційно-компенсаторних реакцій імунної системи при розвитку гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу. Надана комплексна оцінка функціонального стану усіх ланок імунітету і співвідношення імунної та метаболічної компонент у синдромі ендогенної інтоксикації, визначено їх взаємозв'язок. Встановлено активність NO-синтази та вміст метаболітів NO за умов запалення органів черевної порожнини, при різних його патоморфологічних формах, та абдомінального туберкульозу.

5. Важливість отриманих результатів для науки і практики.

Отримані результати науково обґрунтовані та мають важливе теоретичне і практичне значення. Вони розширюють та поглиблюють існуючі уявлення про імунні механізми в патогенезі різних форм запалення, а також

уточнюють характер і специфіку порушень гуморального, клітинного імунітету та цитокінового спектру, притаманних цим видам запальних процесів, що полегшує їх патогенетично обґрунтовану диференційну діагностику та імунну корекцію. Новизна та пріоритетність дисертаційного дослідження підтверджується отриманими авторкою двома деклараційними патентами України на корисну модель.

Визначені в роботі показники популяційного складу лейкоцитів периферичної крові, функціональні показники циркулюючих нейтрофілів та лімфоцитів і сироваткові рівні цитокінів, які характеризують стан імунної системи та тип неспецифічної адаптаційної реакції організму, можуть бути рекомендовані як додаткові маркери для персоналізації прогнозування перебігу запалення органів черевної порожнини та ефективності його лікування.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в медичну практику та навчальний процес, що підтверджено відповідними актами впроваджень.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. Авторкою за темою дисертації опубліковано 57 наукових робіт, в тому числі 33 статті, 23 з яких у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 6 – у зарубіжних фахових періодичних виданнях, які обліковуються наукометричними базами даних, 2 патенти на корисну модель.

Аналіз основного змісту опублікованих робіт дозволяє зробити висновок, що всі наукові положення і висновки, наведені в дисертації, відображені в опублікованих працях.

Матеріали дисертації доповідалися на 22-х наукових форумах різного рівня.

Автореферат дисертації в повній мірі відповідає змісту дисертаційної роботи, написаний чітко, грамотно, досить ілюстрований.

7. Рекомендації щодо використання результатів та висновків. Отримані авторкою дані можуть бути використані в науковій та навчальній роботі медичних науково-дослідних установ та закладів вищої освіти. Визначені функціональні взаємозв'язки між цитокінами, між метаболічною і імунною компонентами ендогенної інтоксикації, наведені у дисертації і опубліковані у вигляді патентів, можуть використовуватися у діагностичному процесі та з метою прогнозування перебігу запалення.

8. Оцінка змісту дисертації. Робота побудована в традиційному стилі та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури,

додатків.

У **вступі** авторка обґрунтовує актуальність обраної теми дисертації, розкриває її зв'язок з плановою науковою темою, формулює мету та задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, вказує особистий внесок у дослідження, наводить дані про апробацію результатів та кількість публікацій за темою дисертаційної роботи. Дисертантка досить повно відобразила сутність і стан наукової проблеми та її значущість, підстави та вихідні дані для розроблення теми, обґрунтувала необхідність проведення дослідження за темою дисертаційної роботи.

Огляд літератури докладний і структурований, авторкою наведені сучасні концепції щодо патогенезу гострого та хронічного запалення, чітко охарактеризовані невивчені на сьогоднішній день або сумнівні аспекти проблеми, дана вичерпна характеристика участі імунної системи в загальному контексті патогенезу різних форм запалення органів черевної порожнини. В огляді розкриті проблеми недостатності дослідження взаємозв'язків у системі імунітету у формуванні запальних абдомінальних захворювань.

У **розділі 2** «Матеріали і методи дослідження» авторкою наведений дизайн дослідження, дана вичерпна характеристика клінічного матеріалу. Авторка в ході досліджень залучала сучасні імунологічні та біохімічні методики для оцінки функціонального стану усіх ланок імунної системи та визначення стану ендогенної інтоксикації, методи математичної статистики, які досить детально описані у цьому розділі.

Розділ 3 присвячений опису результатів власних досліджень авторки. Складається із семи підрозділів, які також є структурованими.

При викладенні результатів власних досліджень дисертантка детально описує отримані нею дані.

У **підрозділі 3.1** авторка висвітлює результати дослідження адаптаційних реакцій та інтегральних гематологічних індексів неспецифічної резистентності при запаленні органів черевної порожнини. Okремо наведені результати дослідження гемограми при гострих абдомінальних захворюваннях в залежності від форми запалення. Авторкою встановлено вірогідну різницю між показниками лейкограми в залежності від типу запалення та його патоморфологічної форми. При абдомінальному туберкульозі вірогідно знижені порівняно з контролем індекси співвідношення нейтрофілів і моноцитів та лімфоцитів і моноцитів. При гнійно-септичних ускладненнях гострого калькульозного холециститу та гангренозній формі гострого неспецифічного апендициту особливо відрізняються від контролю (збільшені у 3-4 рази порівняно з контролем) лейкоцитарний індекс інтоксикації, ядерний індекс та співвідношення нейтрофілів і моноцитів, нейтрофілів і лімфоцитів. Таким чином, авторкою показано, що розрахунок інтегральних гематологічних індексів може бути застосований для скринінгової оцінки функціонального стану імунітету при

запаленні органів черевної порожнини. Встановлено, що гострі неускладнені запальні абдомінальні захворювання перебігають в основному на тлі загальних неспецифічних адаптаційних реакцій еустресу (реакції спокійної та підвищеної активації) та реакції орієнтування. Інтегральні індекси неспецифічної резистентності відрізнялися від контролю на 25%. У той же час при ускладнених та деструктивних формах гострого запального процесу спостерігалися більша частота виявлення несприятливих адаптаційних реакцій дистресу та зміни показників інтегральних гематологічних індексів неспецифічної резистентності у 2-5 разів порівняно з контролем. При хронічному запаленні органів черевної порожнини (абдомінальний туберкульоз) переважали адаптаційні реакції спокійної та підвищеної активації, індексні показники неспецифічної резистентності наближені до значень контролю.

Наступний **підрозділ дисертаційної роботи (3.2)** присвячений опису результатів аналізу функціонального стану клітинної ланки імунної системи при запаленні органів черевної порожнини. Функціональний стан лімфоцитів авторка вивчала на двох рівнях: за визначенням фенотипових та активаційних маркерів лімфоцитів.

У **підпункті 3.2.1** описано особливості експресії фенотипових маркерів лімфоцитів периферичної крові у хворих на ургентну абдомінальну патологію і показано, що при всіх формах запалення органів черевної порожнини спостерігається формування Т-клітинного імунодефіциту і активація гуморальної та клітинної ланки.

У **підпункті 3.2.2** висвітлено патофізіологічне значення експресії активаційних маркерів на лімфоцитах периферичної крові у хворих на різні форми запального процесу в органах черевної порожнини. Відомо, що збалансованість імунної відповіді при запаленні залежить від основних фізіологічних процесів в імунній системі – проліферації та диференціації пулу імунокомпетентних клітин. Тому одним із перспективних підходів до встановлення функціонального стану імунної системи є аналіз активаційного профілю субпопуляцій лімфоцитів на підставі вивчення експресії активаційних маркерів. Для аналізу авторка обрала активаційні антигени диференціювального характеру (CD25, CD95) та функціональний активаційний антиген CD23, і розраховувала ряд індексних показників. У результаті досліджень показано, що у хворих на гострі неспецифічні запальні захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз відбувається формування Т-клітинного імунодефіцитного стану з активацією гуморальної та кілерної ланок імунітету. При різних патоморфологічних формах гострого апендициту та при абдомінальному туберкульозі спостерігається підвищення експресії CD23 на мембрані лімфоцитів периферичної крові, що є свідченням високої активності запального процесу та розвитку гіперчутливості I типу. У хворих на деструктивні форми гострого апендициту та на абдомінальний туберкульоз переважають процеси активації

апоптозу над проліферацією лімфоцитів, про що свідчить переважання експресії CD95 на експресією CD25. Зроблено висновок, що у практичній лікарській діяльності при дослідженні активаційних процесів в імунній системі найбільш доцільно застосовувати поєднане визначення експресії диференціувальних та функціональних активаційних маркерів лімфоцитів та визначати їх співвідношення.

У **підрозділі 3.3** описано особливості цитокинової регуляції в патогенезі запалення органів черевної порожнини. Розділ складається із 6 підпунктів.

У **підпункті 3.3.1** наведені результати вивчення особливостей вмісту у крові TNF- α та розчинної форми його рецептора I типу при гострому запаленні органів черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі. У результаті проведених досліджень з'ясовано, що при різних нозологічних одиницях вміст TNF- α у сироватці крові підвищений порівняно з контролем. Показано, за допомогою факторного аналізу, що TNF- α є ключовим регуляторним цитокином. Особливу вагу він має у патогенезі гангренозної форми запалення. При гангренозній формі гострого апендициту та при гнійно-септичних ускладненнях гострого калькульозного холециститу вміст TNF- α більшим у 6,5-8 разів порівняно з контролем, на той час як при абдомінальному туберкульозі та катаральних формах запалення вміст TNF- α більший за контроль у 2,5–3 рази. Одночасно відбувається збільшення вмісту розчинної форми рецептора sTNF α -R1 у крові при усій досліджуваній патології. Також встановлено вірогідні відмінності в залежності від патоморфологічних форм запалення. Найнижчим є співвідношення sTNF α -R1/TNF- α при гангренозній формі запалення та абдомінальному туберкульозі, що може свідчити про активну участь системи фактора некрозу пухлин у патогенезі прогресування абдомінального туберкульозу та у розвитку некротичних змін при запаленні.

У **підпункті 3.2.2** висвітлені отримані дані про роль IL-1 β та IL-6 в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу. Встановлено, що вміст IL-1 β у крові найвищий при флегмонозній формі гострого запалення органів черевної порожнини, на той час як при інших формах запалення, включаючи абдомінальний туберкульоз, він значно нижчий, порівняно із флегмонозним запаленням. У хворих на гострий флегмонозний апендицит вміст IL-1 β у 9 разів, а IL-6 – у 2,2 разу вищий порівняно з гангренозною формою, що може бути характерним для гострого запального процесу з гнійним ускладненням. Порівняння співвідношення цих двох цитокинів має певне прогностичне значення. Найвищі значення індексу IL-1 β /IL-6 встановлено при гострому мезаденіті та абдомінальному туберкульозі, що значно більше за показник у здорових людей. Ці дані вказують на більш ніж трикратне переважання вмісту IL-1 β над IL-6. При інших гострих абдомінальних захворюваннях (гострий калькульозний холецистит, гострий флегмонозний апендицит)

співвідношення IL-1 β /IL-6 вказувало на збільшення кількості IL-6 при високих значеннях IL-1 β , однак вміст IL-1 β у сироватці крові був у 2 рази вищий за рівень IL-6. При гнійно-септичних ускладненнях гострого запалення (апендикулярний інфільтрат, гострий гангренозний апендицит) співвідношення IL-1 β /IL-6 було меншим за показник контролю, що підтверджує зростання впливу IL-6 у патогенезі запалення.

У підпункті 3.3.3 висвітлені одержані результати щодо ролі регуляторних цитокінів – TGF- β 1 та IL-10, які представляють групу протизапальних цитокінів, – в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу. Отримані дані вказують на значно підвищений рівень IL-10 при гангренозному запаленні і при ускладненні інфільтратом, порівняно із катаральною та флегмонозною формами запалення. У хворих на абдомінальний туберкульоз встановлено тенденцію до зниження рівня TGF- β 1 і у 5,7 разу вищий рівень IL-10 порівняно з показником контролю.

Підпункт 3.3.4 присвячений висвітленню отриманих даних про роль IL-2 та IL-4 у патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу. Авторка встановила значне збільшення їх продукції. Розрахунок співвідношення IL-2/IL-4 при різних патоморфологічних формах гострого апендициту показав, що при флегмонозній формі запалення значення співвідношення було у 4 рази, а при гангренозній – у 57,7 разу вищим за контроль. Отримані результати свідчать про значну активацію Т хелперів I типу при гангренозному запаленні порівняно із флегмонозним, переважання клітинної імунної відповіді, активацію цитотоксичних лімфоцитів та підвищення проліферативних процесів лімфоцитів. У хворих на АТ співвідношення IL-2/IL-4 було у 11 разів вищим за контроль і свідчило про переважання синтезу IL-4 – ключового інтерлейкіну Т хелперів II типу, який є фактором активації В-лімфоцитів.

Підпункт 3.3.4 присвячений викладенню результатів дослідження ролі IL-17 та IL-8 в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу. IL-8 є селективним хемокіном для нейтрофілів і його основна роль – регуляція рекрутменту нейтрофілів у вогнище запалення. Основною імунобіологічною функцією IL-17 є активація нейтрофілів (активація кисневого вибуху) і макрофагів у зоні запалення та посилення активності більшості прозапальних цитокінів, зокрема, IL-8. Авторкою показано, що при гострому запаленні жовчного міхура значно підвищується вміст у крові IL-8, і зростання більш виражене при розвитку септичних ускладнень. Це підтверджується підвищенням співвідношення IL-8/IL-17, яке у 7,8 разу вище, ніж у практично здорових осіб.

Підпункт 3.3.6 висвітлює результати вивчення взаємозв'язків між цитокінами в патогенезі запалення органів черевної порожнини. У цьому підрозділі авторка представила результати порівняння цитокінового

профілю за умов гострого неспецифічного запалення (гострий мезаденіт) і абдомінального туберкульозу. Основна частка серед цитокінів належить прозапальним цитокінам TNF- α та IL-1 як в умовах гострого, так і хронічного запалення органів черевної порожнини. Продукція фактора хемотаксису нейтрофілів IL-8 більш виражена при абдомінальному туберкульозі, а протизапального IL-10 – при гострому неспецифічному запаленні. Наведені результати кореляційного та факторного аналізу між показниками цитокінів. Вони виділили IL-2 та TNF- α як основні прозапальні цитокіни, які є факторами, що визначають вектор запалення. Ці цитокіни, а також їх співвідношення із протизапальними чинниками можуть бути маркерами форми запального процесу.

Підрозділ 3.4 присвячений результатам вивчення гуморальних факторів імунітету у патогенезі запалення органів черевної порожнини. Виявлено, що при деструктивній формі гострого апендициту рівень α_1 -АТ був значно вищий, за такий при неускладненому перебігу гострого калькульозного холециститу. Констатовано зниження вмісту α_2 -МГ в крові при вираженому запальному процесі. Отримані результати свідчать, що при деструктивних формах гострого апендициту більш виражені зміни вмісту С-реактивного протеїну, фібриногену та прокальцитоніну порівняно із абдомінальним туберкульозом, що може бути використано у диференційній діагностиці. Розрахований за показниками вмісту гострофазних реактантів індекс активності запалення (ІАЗ) був істотно нижчим у хворих на деструктивні форми запалення – у 4,2 разу при флегмонозному апендициті та у 6,7 разу при гангренозній формі – порівняно з контролем, що свідчить про розвиток системної запальної відповіді. У результаті досліджень виявлено дисімуноглобулінемію, яка вказує на активацію гуморальної імунної відповіді, посилення гуморального захисту на слизових оболонках у хворих на гангренозний апендицит (підвищений рівень IgA у 1,5 разу, рівень IgG – у 2 рази порівняно з контролем) та загострення хронічного запального процесу у хворих на абдомінальний туберкульоз (підвищений рівень IgA у 1,6 разу, IgG – у 2,1 разу порівняно з контролем).

Підрозділ 3.5 висвітлює отримані дані про функціональну активність нейтрофілів при гострих запальних процесах органів черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі. У результаті досліджень встановлено, що нейтрофільні гранулоцити периферичної крові за умов гострого запалення володіють зниженою поглинальною функцією з одночасною значною активацією окисно-відновних процесів та збільшенням кількості лізосомальних гранул із катіонними білками у клітинах. В умовах хронічного специфічного запалення зниження поглинальної функції нейтрофілів супроводжується зростанням окисно-відновної активності, а вміст КЛБ не відрізняється від показника у контролі.

У **підрозділі 3.6** висвітлено одержані дані щодо ролі ендогенної інтоксикації в патогенезі запалення органів черевної порожнини. Розділ

складається із підрозділів, у яких наведено результати вивчення вмісту у крові хворих основних маркерів ендогенної інтоксикації (підрозділ 3.6.1.), білірубину (3.6.2), активності NO-синтазної системи (3.6.3) при запаленні органів черевної порожнини. Встановлено підвищення вмісту у крові МСМ, білірубину та ЦК, яке не залежить від етіологічних чинників, а залежить від тяжкості патологічного процесу. Найбільш виражене підвищення рівня основних біохімічних та імунних маркерів ендогенної інтоксикації спостерігали при гнійно-септичних ускладненнях запального процесу в жовчному міхурі та при гангренозній формі гострого апендициту. У групах хворих із ускладненим перебігом запалення на тлі наростаючої ендогенної інтоксикації також спостерігали тенденцію до зниження вмісту загального білка та альбуміну – як основного білкового фактора детоксикації при метаболічній інтоксикації. Дослідженнями встановлено активацію NO-синтази і збільшення рівня стабільних метаболітів NO, найбільш виражені при ускладнених та деструктивних формах запалення органів черевної порожнини, що свідчить про патогенетичну роль оксиду азоту і можливість використання показників у диференційній діагностиці форми запального процесу. Отримані результати свідчать про те, що своєчасна оцінка досліджень системи оксиду азоту дасть змогу виявити генералізацію гнійно-септичного процесу та наростання ендотоксикозу, який супроводжується активізацією неокисного шляху продукції NO.

У підрозділі 3.7 викладено результати кореляційного та факторного аналізу при оцінці функціонального стану імунної системи при гострих захворюваннях органів черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі. Кореляційний аналіз показників дає можливість оцінити наявність зв'язків між досліджуваними показниками, однак не дає можливості виявити функціональні блоки показників, які б характеризували особливості імунної відповіді в залежності від патології. На основі факторного аналізу було виявлено групи показників, об'єднані спільною функцією. Факторний аналіз дає змогу виявити регуляторні впливи на імунну відповідь з боку цитокінів в умовах різних форм запалення.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка узагальнює усі отримані результати, порівнюючи свої дані з літературними. Розділ свідчить про її вміння аналізувати та обґрунтовувати результати наукових досліджень. На початку розділу обґрунтовано мету, структуру та вибір об'єктів дослідження. Дизайн дослідження представлений у вигляді наочних схем. Описані структурно-функціональні рівні, на яких проводили аналіз функціонального стану імунної системи при досліджуваній патології. Дисертанткою змістовно обґрунтовано усі отримані результати та особливості імунограми, притаманні кожній із проаналізованих нозологій. Дисертантка графічно зобразила конфігурації імунограм при різних формах запалення органів черевної порожнини.

Авторка детально розглянула отримані результати дослідження

цитокінового статусу та функціонального стану лімфоцитів крові у порівнянні із результатами дослідження інших авторів. Також в даному розділі авторка детально описує результати проведеного дисперсійного, кореляційного та факторного аналізу, за допомогою якого було підтверджено припущення, що IL-2 та TNF- α , як основні прозапальні цитокіни, є факторами, які визначають вектор запалення. Ці цитокіни, а також їх співвідношення із протизапальними чинниками можуть бути маркерами для прогнозування форми запального процесу.

Авторка показала, що важливо не лише порівнювати отримані дані вмісту окремих цитокінів у крові із показниками контролю чи референтними значеннями, а порівнювати їх зі змінами інших цитокінів, тобто прогностичне значення має аналіз співвідношення між цитокінами. Проведене авторкою визначення співвідношення сироваткових рівнів цитокінів за умов досліджуваної патології має значну теоретичну та практичну цінність. Авторкою встановлено, що рівні прозапальних цитокінів – IL-1 α , IL-1 β , IL-8 та TNF- α – є високоефективними прогностичними та ранніми діагностичними критеріями формування запальних інфільтратів черевної порожнини. Зниження рівня IL-1 β при одночасному збільшенні кількості IL-8 і TNF- α з високим ступенем достовірності свідчить про можливість виникнення запальних інфільтратів черевної порожнини з вірогідністю подальшого формуванням внутрішньочеревного абсцесу.

Авторкою приділяється значна увага ролі С-реактивного протеїну, α 2-макроглобуліну, α 1-антитрипсину та фібриногену в регуляції процесів апоптозу та їх зв'язку з експресією CD95 при досліджуваній патології.

Також має велике теоретичне та практичне значення висвітлення автором особливостей розвитку ендогенної інтоксикації при досліджуваній патології.

Висновки логічні, стислі, відображають отримані результати, відповідають меті та завданням дослідження та свідчать про завершеність роботи.

Список літератури складається, головним чином, із сучасних наукових джерел. Проаналізовано велику кількість наукової літератури (486 джерел, серед яких 234 кирилицею та 252 латиницею). Достатня кількість використаних літературних джерел, глибина їх аналізу та вмале використання при написанні дисертації свідчать про гарну орієнтованість автора в проблемах, вирішенню яких присвячена робота. Список літератури складений грамотно, згідно вимогам бібліографічного опису ДАК України.

Робота написана чіткою науковою та літературною мовою, легко читається і сприймається, виклад основних результатів дослідження компактний та конкретний. Фактичний матеріал добре систематизовано. Таблиці та рисунки, які є в дисертації, логічно доповнюють її основний зміст.

9. Недоліки дисертації й автореферату щодо їх змісту й оформлення.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертації та автореферату немає. Однак є деякі недоліки:

1. У описі методів досліджень (с. 96, 98, 100) дисертант вказує параметри центрифугування у обертах на хвилину, а правильно було б вказати у силі відцентрового прискорення, або чітко зазначити модель центрифуги і ротора, який був використаний.

2. У описі кореляційних зв'язків в одних випадках дисертант вживає термін «щільні» кореляційні зв'язки із коефіцієнтом кореляції більше 0,7, а у інших – «тісні».

3. В тексті дисертації зустрічаються різні варіанти позначення цитокінів: ІЛ-8 та ІЛ-8, TGFβ1 та TGFβ.

Зустрічаються термінологічні та граматичні помилки.

Ці зауваження є суто редакційними і аж ніяк не впливають на загальну високу оцінку дисертації та не зменшують велику наукову і практичну значимість роботи.

У рамках наукової дискусії хотілося б отримати відповіді дисертанта на такі запитання:

1. Чому, на Вашу думку, при вивченні вмісту білірубіну у крові при досліджуваній Вами патології не виявлене збільшення концентрації білірубіну та його фракцій порівняно з контролем при гострому мезаденіті?

2. Беручи до уваги літературні дані та результати Ваших власних досліджень, сформулюйте будь ласка Ваше бачення ролі оксиду азоту та його синтаз при досліджуваній Вами патології.

3. Вами запропоновано для оцінки запального процесу при гострому калькульозному холециститі визначити індекс активності запалення. Наскільки він є адекватним критерієм, враховуючи відсутність даних по інших прозапальних чинниках, зокрема, цитокінах ІЛ-1β, TNF-α тощо?

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Акімової Віоріки Миколаївни «Імунні механізми в патогенезі запалення органів черевної порожнини» є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною працею, яка містить наукові положення та науково обгрунтовані результати проведених безпосередньо авторкою досліджень у біологічній галузі науки, зокрема, в патофізіології, що розв'язують важливу наукову проблему, а саме: з'ясування ролі імунних реакцій у патогенезі різних форм гострих неспецифічних запальних захворювань органів черевної порожнини та хронічного специфічного процесу (абдомінальний туберкульоз) для проведення патогенетично обгрунтованої диференційної діагностики.

Таким чином, дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук (Постанова Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №

567, зі змінами), а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
проректор з науково-педагогічної роботи та питань розвитку,
професор курсу патофізіології

Чорноморського національного університету
імені Петра Могили МОН України

М.О. Клименко

Підпис Засвідчує
Начальник ВК О.А.

