

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента

Рябокони Юрія Юрійовича на дисертаційну роботу Гусейнова Ельчин

Мамед огли на тему «Клініко-епідеміологічна характеристика,

діагностика, лікування та прогноз гострого бруцельозу», подану до

спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 на здобуття наукового ступеню

доктора медичних наук за спеціальністю

14.01.13 – інфекційні хвороби

Актуальність роботи.

Дисертаційна робота Гусейнова Ельчин Мамед огли присвячена одній з актуальних проблем інфектології, а саме бруцельозу, який є однією з найбільш поширених зоонозних інфекцій в світі. Бруцельоз є ендемічним для багатьох країн Середземномор'я та Східноєвропейського регіону, а також для країн Азії та Латинської Америки. Найвища захворюваність реєструється в місцевостях, де активно розвинуте тваринництво, зокрема в Республіці Азербайджан, де приблизно 40% населення працює у сільськогосподарській чи тваринницькій галузях. Щорічно в Республіці Азербайджан реєструється 300–400 нових випадків бруцельозу.

Бруцельоз є мультисистемним захворюванням, яке проявляється значним поліморфізмом клінічних симптомів та ускладнень, що викликає значні труднощі ранньої діагностики, і як наслідок, високий відсоток хронізації, тривалої втрати працездатності, інвалідизації та летальних наслідків. Тому особливу актуальність в сучасних умовах набуває з'ясування епідеміологічних особливостей бруцельозу та особливостей клінічного перебігу з урахуванням характеристики уражень різних органів та систем.

На сучасному етапі вивчення нових аспектів імунопатогенетичних механізмів розвитку, перебігу та наслідків інфекційних хвороб, майже неможливе без врахування генетичних чинників. Відомо, що поліморфізм генів, які контролюють імунну відповідь на антигени різноманітних збудників

інфекційних хвороб, здатний впливати на перебіг і результат цих захворювань. До найважливіших генів, які контролюють тип імунної відповіді, чутливість або резистентність до інфекцій, схильність до різних форм перебігу інфекційних захворювань та їх ускладнень, відносяться гени рецепторів вродженого імунітету, а саме Toll-подібні рецептори (TLR), які визначають активацію вродженої імунної відповіді і мають значення для адекватної ініціації адаптивного імунної відповіді. На сьогодні існує чимала кількість даних про виявлення функціонального поліморфізму генів TLR, зокрема TLR-2 і TLR-4, пов'язаного із замінами одиничних нуклеотидів, що викликають кількісні зміни функціонування відповідних генів. Проте ці дослідження на сьогодні іноді мають певні протиріччя, а при гострому бруцельозі майже відсутні.

В результаті активації TLR здійснюється широкий спектр біологічних реакцій, а саме індукція синтезу прозапальних цитокінів, інтерферонів, простагландинів, що обумовлює активацію Т-клітинної імунної відповіді. Важливим в патогенезі гострого бруцельозу є імунологічний дисбаланс, при цьому цитокіни відіграють значну роль в модуляції імунної відповіді. Сучасні дослідження цієї ланки імунопатогенезу потребують аналізу цитокінового статусу з урахуванням поліморфізмів генів, які кодують відповідні цитокіни. На сьогодні з'явилися малочисельні, й до того ж, суперечливі дані щодо взаємозв'язку поліморфізму генів IL-4 та IL-6 та сприйнятливості до бруцельозу, ризику розвитку певних ускладнень та можливості їх прогнозування, що потребує подальших досліджень в цьому напрямку.

Лікування гострого бруцельозу залишається дискусійною проблемою, оскільки ця інфекція перебігає з ураженням різних органів та систем та має схильність до хронічного перебігу. До основних передумов одужання і відповіді на проведене лікування відноситься фактор своєчасного призначення комбінованої антибактеріальної терапії та оптимальний термін прийому препаратів. При цьому на сьогодні відсутні дослідження щодо можливого

впливу поліморфізму генів TLR та інтерлейкінів на ефективність етіотропного лікування.

Дисертаційна робота Гусейнова Ельчин Мамед огли присвячена саме вирішенню зазначеної вище проблеми. Тому дисертаційна робота Гусейнова Ельчин Мамед огли є безперечно актуальною і своєчасною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України на тему: «Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів» (номер державної реєстрації 0104U003552). Дисертант був співвиконавцем роботи.

Наукова новизна одержаних результатів.

Результати, що отримані при виконанні дисертаційної роботи Гусейнова Ельчин Мамед огли мають наукову новизну, а саме вперше доповнені дані щодо клінічних особливостей гострого бруцельозу в Республіці Азербайджан з огляду на збільшення кількості легких форм бруцельозу і, як наслідок, пізньої діагностики. Встановлено, що при гострому бруцельозі на тлі загально-інтоксикаційних проявів має місце гепатолієнальний синдром з розвитком гострого гепатиту у 35,83% хворих з переважанням в 2,5 рази цих симптомів в осіб чоловічої статі та сакроілеїт і периферичні артрити із значним переважанням в осіб жіночої статі – в 15,8 та у 12 разів, відповідно.

Вперше виявлені особливості ураження та поширеності ускладнень з боку серцево-судинної (ССС) та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз в Республіці Азербайджан залежно від віку, статі, ступеня важкості та імунологічних показників. У 77,50 % осіб виявлено ознаки ураження серця, як безпосередньо міокарду, про що свідчило порушення реполяризації та зменшення фракції викиду міокарда нижче 50-60%, так і провідної системи

серця, що є прогностично небезпечним фактором. Встановлено, що чоловіча стать серед хворих на гострий бруцельоз асоціюється з більш частим розвитком цитолітичного синдрому ($p=0,015$).

Дисертантом вперше в Республіці Азербайджан встановлено поширеність поліморфізму генів IL-4, IL-6 та TLR-4, TLR-2 в тому числі, залежно від ступеня важкості перебігу гострого бруцельозу. Вперше показано, що серед носіїв С/Т поліморфного (С-589Т) гену IL-4, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ($\chi^2=29,73$; $p<0,0001$), тоді як носійство гомозиготного генотипу С/С, навпаки, мало захисний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу. Встановлено, що гомозиготний генотип G/G поліморфного гену IL-6 (-174 G/C) частіше зустрічався у хворих на гострий бруцельоз з легким ступенем важкості, порівняно з хворими з важким перебігом ($\chi^2= 12,22$; $p=0,002$). Тоді як серед хворих з важким перебігом гострого бруцельозу достовірно частіше визначався генотип G/C ($\chi^2=12,22$; $p=0,002$). Встановлено, що гомозиготний генотип G/G поліморфного гена TLR-2 достовірно частіше зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з важким перебігом, порівняно з хворими з легким ступенем важкості ($\chi^2=54,41$; $p = 0,002$). Серед хворих з важким перебігом гострого бруцельозу носіїв генотипу A/A не було виявлено. Отже, носійство генотипу G/G може виступати в якості предиктора більш тяжкого перебігу гострого бруцельозу.

Вперше проаналізовані та встановлені предиктори ураження ССС та гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз залежно від поліморфізму генів IL-4, IL-6 та TLR-4, TLR-2. Вперше встановлено, що серед носіїв С/С поліморфного гену IL-6, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2=12.26$; $p=0.002$), тоді як носійство гомозиготного генотипу G/G, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ознаками гострого гепатиту.

Вперше доведено, що серед хворих на гострий бруцельоз в 9,44 рази частіше, порівняно зі здоровими, зустрічалися носії генотипу A/G гену TLR-4

та те, що носійство даного генотипу визначало значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз з ураженням ССС.

Вперше розширені уявлення про прогностичні чинники розвитку ускладнень з боку ССС та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз залежно від активності запального процесу та поліморфізму генів IL-4(-6), TLR-2(-4). Вперше встановлено зниження на 94,67% ризику розвитку ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз носіїв генотипу A/G гена TLR-4, порівняно з носіями генотипу G/G, та на 56,39% носіїв генотипу A/A, порівняно з носіями генотипу G/G.

Доповнені дані щодо ефективності різних схем лікування гострого бруцельозу та динаміку про- та протизапальних інтерлейкінів, а також TLR-2(-4) до та після терапії. Вперше за допомогою багатофакторного аналізу коваріацій (MANCOVA) встановлено, що поліморфізми Arg/Gln і Arg/Arg гена TLR-2 порівняно з Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, СРБ, рівнів АЛТ, IL-6, TLR-2, TLR-4 в сироватці крові.

Практичне значення отриманих результатів.

Проведений аналіз отриманих в ході дослідження клініко-епідеміологічних, молекулярно-генетичних та імунологічних досліджень став підставою для забезпечення інформацією спеціалістів, які займаються проблемою надання допомоги пацієнтам з зоонозними інфекціями, щодо епідеміологічних та клінічних особливостей перебігу гострого бруцельозу на теренах Республіки Азербайджан.

У комплекс обстежень хворих на гострий бруцельоз обґрунтована доцільність включення визначення поліморфізму IL-4(C-589T). Хворим з гомозиготним T/T генотипом або гетерозиготним генотипом C/T, які є предикторами схильності до розвитку гострого бруцельозу, слід вчасно розпочати комбіновану антибактеріальну терапію з проведенням постійного моніторингу її ефективності з визначенням рівнів IL-4 в сироватці крові в динаміці терапії.

Доведено, що в комплекс обстежень хворих на гострий бруцельоз, насамперед з коморбідними захворюваннями ССС та гепатобіліарної систем, доцільно включати дослідження поліморфізму гену IL-6. Визначення мутантного генотипу якого, свідчить про схильність до розвитку ускладнень, що забезпечить вчасність надання спеціалізованої медичної допомоги.

Обґрунтовано доцільність впровадження у практичну діяльність лікарів-інфекціоністів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, у діагностичний алгоритм обстеження хворих на гострий бруцельоз включати дослідження на поліморфізм генів TLR-4 та TLR-2, оскільки дані поліморфізми можуть виступати в якості предикторів тяжкості перебігу гострого бруцельозу та розвитку можливих ускладнень.

Результати проведеного комплексного дослідження стали підставою для впровадження більш прискіпливого дослідження стану гепатобіліарної системи та ССС у пацієнтів з гострим бруцельозом з обов'язковим застосуванням сучасних лабораторних та інструментальних методів обстеження з метою раннього виявлення ознак їх ураження та вчасного залучення відповідних лікувальних заходів.

Результати досліджень впроваджені в практику клініко-епідеміологічної лабораторії при Азербайджанському медичному університеті, Дитячої клінічної лікарні імені Гараєва №2, м. Баку, Центральної лікарні Шамахи, Республіки Азербайджан, Центральної лікарні Гобустана, Республіки Азербайджан, Міської лікарні №3, м. Баку. Теоретичні положення і практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова та на кафедрі інфекційних хвороб Азербайджанського медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Оцінка змісту дисертації.

Робота викладена на 268 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів,

висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 312 джерел. Робота ілюстрована 71 таблицею, 29 рисунками.

У **вступі** автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення. Чітко сформульовані актуальність, визначено напрямок власного дослідження, сформульовані мета і завдання дослідження. Всі підрозділи вступу оформлені згідно вимог.

Розділ 1 «Гострий бруцельоз: епідеміологічна характеристика, патогенетичні механізми розвитку, клініко-діагностичні особливості та прогнозування перебігу» є оглядом літератури. Дисертантом ретельно проаналізовані літературні дані, які демонструють сучасний стан проблеми. Насамперед наведені епідеміологічні дані сучасного стану захворюваності на бруцельоз в світі та особливості епідеміології в окремих регіонах, зокрема в Республіці Азербайджан. Особливу увагу дисертантом приділено аналізу сучасних даних щодо поліморфізму клінічної симптоматиці при гострому бруцельозі, надано характеристику існуючих на сьогодні клініко-лабораторних даних про ураження гепатобіліарної та серцево-судинної систем. Окремий підрозділ огляду літератури присвячений аналізу даних літератури, які пояснюють патогенетичні закономірності, насамперед імунопатогенетичні порушення. В цьому підрозділі дисертантом продемонстровано неоднозначність даних сучасної літератури щодо ролі поліморфізму генів як параметрів вродженого імунітету, так й інтерлейкінів. В останньому підрозділі огляду літератури висвітлені проблемні питання етіотропної терапії гострого бруцельозу.

Зазначене вище дозволило Гусейнову Ельчин Мамед огли чітко обґрунтувати напрямок свого дослідження.

Розділ 2 “Матеріали та методи досліджень” дає чітку уяву про дизайн дослідження, критерії включення й виключення з дослідження, критерії постановки діагнозу гострий бруцельоз.

В цьому розділі наведена загальна характеристика хворих, які включені в дослідження. Проведений аналіз епідеміологічних даних

пацієнтів. Надана характеристика основних клінічних та лабораторних проявів гострого бруцельозу у пацієнтів, які увійшли до дослідження. Показано, що основними клінічними симптомами у хворих на гострий бруцельоз були загальна слабкість, лихоманка, пітливість, артралгії, лімфоаденопатія, анемія, підвищення ШОЕ та рівня С-реактивного протеїну. Сакроілеїт та периферичні артрити в 15,8 та в 12 разів відповідно частіше зустрічалися серед жінок, ніж серед чоловіків ($p < 0,01$).

Дисертантом ретельно описані методи, які були застосовані при обстеженні хворих, а саме клінічні, біохімічні, інструментальні, молекулярно-генетичні, імуноферментні, серологічні, статистичні.

За результатами цього розділу опубліковано 6 наукових робіт.

Дисертаційна робота Гусейнова Ельчин Мамед огли виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів досліджень, а також сучасних статистичних методів при аналізі отриманих даних.

Розділ 3 “Особливості ураження серцево-судинної та гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз”.

В цьому розділі дисертантом ретельно проаналізовані клініко-лабораторні дані, які дозволили з'ясувати особливості ураження органів гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз. За результатами цього розділу доведено, що рівні АЛТ, АСТ та ЛДГ у хворих на бруцельоз перевищували аналогічні показники здорових осіб в 1,9 рази, в 2,5 рази, в 2,2 рази відповідно. Встановлено, що чоловіча стать серед хворих на гострий бруцельоз асоціюється з більш частим виявленням підвищеного рівня АЛТ ($p=0,015$). Така сама асоціація виявлена і щодо підвищеного рівня АСТ ($p=0,0004$). Гепатомегалія та спленомегалія достовірно частіше виявляється у хворих на бруцельоз, порівняно з практично здоровими особами. Наприкінці підрозділу 3.1 наведено клінічний випадок гострого бруцельозу з ураженням гепатобіліарної системи, який дозволив дисертанту продемонструвати встановлені закономірності.

Другий підрозділ розділу 3 присвячений визначенню особливостей ураження серцево-судинної системи у хворих на гострий бруцельоз. Дисертантом проаналізовані клінічні прояви, біохімічні зміни, результати ЕКГ-дослідження та ехокардіографії. Показано, що у 77,50% хворих з гострим бруцельозом були ознаки ураження серцево-судинної системи, серед яких найчастіше зустрічалися ослаблення I тону на верхівці (45,83 %), гіпотонія (40,83 %) та кардіалгія неішемічного характеру (36,67 %), порушення автоматизму (67,54) та процесів реполяризації шлуночків (31,65%). За даними ехокардіографії кінцевий діастолічний розмір та індекс кінцевого систолічного об'єму у хворих на 11,91% та 8,33% перевищували такі показники у здорових осіб. Наприкінці підрозділу 3.2 наведено клінічний випадок гострого бруцельозу з ураженням серцево-судинної системи, який також дозволив дисертанту продемонструвати встановлені закономірності.

Розділ 3 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, у вигляді діаграм, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати.

За матеріалами цього розділу опубліковано 4 наукові роботи.

Розділ 4 “Поширеність поліморфізмів ІЛ-4 та ІЛ-6 у хворих на гострий бруцельоз та їх взаємозв’язок з рівнями ІЛ-4 та ІЛ-6 в сироватці крові”. В цьому розділі дисертантом проведено аналіз ролі поліморфізму генів ІЛ-4 та ІЛ-6 в розвитку гострого бруцельозу та формуванні певних особливостей клінічного перебігу, зокрема ураження гепатобіліарної або серцево-судинної систем.

Показано, що серед хворих на гострий бруцельоз в 3,95 рази частіше, ніж у здорових осіб, виявлялися носії гетерозиготного генотипу С/Т гену ІЛ-4, у яких був значно вищий ризик захворювання на бруцельоз ($\chi^2=29,73$; $p<0,0001$), тоді як носійство гомозиготного генотипу С/С, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу. Встановлено, що генотип С/С гену ІЛ-4 в 13 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з легким перебігом, ніж з важким ($p<0,05$). Серед носіїв генотипу Т/Т визначався значно підвищений

ризик захворювання на бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2 = 30.19$; $p < 0,0001$). Рівень IL-4 в сироватці крові у хворих на бруцельоз був в 1,8 разів вищий, порівняно зі здоровими особами, а серед носіїв С/С поліморфного генотипу гену IL-4 його рівень був в 1,2 - 1,44 рази вищим ніж у носіїв генотипу С/Т та Т/Т відповідно.

За результатами аналізу впливу поліморфізму гену IL-6 показано, що гомозиготний генотип G/G гена частіше зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з легким ступенем важкості, порівняно з хворими з важким перебігом ($\chi^2 = 12,22$; $p = 0,002$). Тоді як серед хворих з важким перебігом бруцельозу частіше реєструвався генотип G/C ($\chi^2 = 12,22$; $p = 0,002$). Серед носіїв С/С поліморфного гену IL-6, визначався підвищений ризик захворювання на бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2 = 12.26$; $p = 0.002$), тоді як гомозиготний генотип G/G, навпаки, мав протективний ефект щодо розвитку бруцельозу.

Розділ 4 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати.

За матеріалами цього розділу опубліковано 7 наукових робіт.

Розділ 5 “Поширеність поліморфізмів TLR-4 та TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз та його взаємозв’язок з рівнями TLR-4 та TLR-2 в сироватці крові”.

В цьому розділі дисертантом проведений аналіз ролі поліморфізму генів TLR-4 та TLR-2 в маніфестації гострого бруцельозу та формування певних особливостей клінічного перебігу захворювання. Показано, що серед хворих на гострий бруцельоз в 9,44 рази частіше, порівняно зі здоровими, зустрічалися носії генотипу A/G гена TLR-4, яких було майже в 2 рази більше при середньому ступеню важкості захворювання та ніж при легкому. Серед носіїв генотипу A/G, визначався значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз з ураженням серцево-судинної системи ($\chi^2 = 30.19$; $p < 0,0001$), тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу.

Аналіз ролі TLR-2 показав, що генотип G/G гена TLR-2 в 2,1 рази частіше виявлявся серед хворих на гострий бруцельоз, ніж серед здорових осіб. У носіїв гетерозиготного генотипу A/G мав місце значно підвищений ризик захворювання на бруцельоз ($\chi^2 = 4,29$; $p = 0,04$), тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку бруцельозу. Гомозиготний генотип G/G частіше зустрічався серед хворих на бруцельоз з важким перебігом, порівняно з хворими з легкої ступенем тяжкості ($\chi^2 = 54,41$; $p = 0,002$). Носії мутантного гомозиготного генотипу G/G мали підвищений ризик захворіти гострим бруцельозом з ураженням серцево-судинної системи ($\chi^2 = 5,68$; $p = 0,02$) та з ураженням печінки ($\chi^2 = 17,52$; $p=0,0002$).

Розділ 5 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати.

За матеріалами цього розділу опубліковано 4 наукові роботи.

Розділ 6 “Прогноз виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної та серцево-судинної системи у хворих на гострий бруцельоз”.

В цьому розділі дисертантом створено математичну модель прогнозування розвитку ускладнень з боку гепатобіліарної та серцево-судинної системи у хворих на гострий бруцельоз. Згідно цієї моделі має місце зниження на 94,67% ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих на гострий бруцельоз носіїв генотипу A/G гена TLR-4, порівняно з носіями генотипу G/G та на 56,39% носіїв генотипу A/A, порівняно з носіями генотипу G/G. Ризик виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи при генотипі G/C гена IL-6 при порівнянні з генотипом C/C зменшується на 20,54% та збільшується на 27,31% при збільшенні вмісту IL-6 в сироватці крові на 100% понад верхню границю норми відповідно.

Розділ 6 добре містить представлення результатів математичного моделювання в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами 6 розділу опубліковано 2 наукові роботи.

Розділ 7 “Ефективність різних схем терапії гострого бруцельозу”.

В цьому розділі дисертантом проведено аналіз ефективності різних схем етіотропної терапії хворих на гострий бруцельоз та аналіз впливу поліморфізму генів показників вродженого імунітету та інтерлейкінів. Дисертантом не було виявлено достовірної різниці в ефективності обох схем лікування гострого бруцельозу за динамікою 11 ознак перебігу, що суттєво не модифікувалося за наявності серцево-судинної патології. Спостерігалось зниження рівнів АЛТ, АСТ в сироватці крові в 1,7-1,9 разів, рівнів ІЛ-4 та ІЛ-6 в сироватці крові в 1,6 - 1,8 рази та TLR-4, TLR-2 в 1,33- 1,6 рази після проведеної терапії. Багатофакторний аналіз коваріацій (MANCOVA) встановив, що ефекти у носіїв різних генотипів співнаправлені. Поліморфізми A/G і A/A, порівняно з G/G, сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, рівнів АЛТ, ІЛ6, TLR-2, TLR-4 в сироватці крові та С-реактивного протеїну.

Розділ 7 містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами 7 розділу опубліковано 2 наукові роботи.

В аналізі та узагальненні результатів дослідження автор дає глибоко обґрунтований аналіз проведених досліджень, що охоплює всі розділи дисертації.

Результати дисертаційної роботи відображені у **висновках**, які є добре обґрунтованими, відповідають поставленим меті і завданням та змісту дисертації.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, логічно витікають з результатів дослідження й реальні для використання.

Список використаних джерел складений правильно, згідно сучасних вимог та стандартів, містить переважно нові літературні джерела.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 29 праць, із них 21 – стаття в наукових спеціалізованих виданнях (з них 2 – у журналах, які обліковуються

наукометричною базою «SCOPUS», 8 – у наукових фахових виданнях, які входять до переліку, затвердженого МОН України, 10 – у закордонних наукових журналах, 18 без співавторів) та 8 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися та викладені в матеріалах науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О.Богомольця «Новітні технології у діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб. Проблеми медицини тропіків та подорожей» (Київ, 2015), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (Вінниця, 2016), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина» (Київ, 2017), Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (Чернівці, 2018), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина» (Київ, 2018), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2018), Всеукраїнської науково-практичної конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (Хмельницький, 2019), науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (Київ, 2019).

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації, віддзеркалює основні положення наукової роботи, підкреслює наукову новизну, теоретичне та практичне її значення.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає, крім наявності окремих неточних виразів та формулювань, поодиноких стилістичних помилок. Аналіз дисертаційної роботи та автореферату Гусейнова Ельчин Мамед огли дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута. Вказані зауваження носять виключно технічний характер, не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У порядку дискусії до дисертанта є наступні запитання:

1. Чому Ви обрали для дослідження при гострому бруцельозі з усього спектру інтерлейкінів, саме ІЛ-6 та ІЛ-4? Яка їх роль в патогенезі гострого бруцельозу?
2. Чим Ви можете пояснити більш високий рівень АСТ в порівнянні з АЛТ у ваших пацієнтів?
3. Які побічні ефекти спостерігались у Ваших хворих під час терапії? Чим Ви керувались при виборі тієї чи іншої схеми в лікуванні Ваших пацієнтів?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Гусейнова Ельчин Мамед огли на тему «Клініко-епідеміологічна характеристика, діагностика, лікування та прогноз гострого бруцельозу» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України Мороз Лариси Василівни є самостійною, завершеною науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в якій наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі. Дисертація відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами

Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року)
щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня доктора
медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету,
д. мед. н.



Власноручний підпис **Ю.Ю. Рябоконт**
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
2019 р. Підпис