

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, доктора медичних наук, професора Бондаря Сергія Анатолійовича на дисертаційну роботу Макуріної Галини Іванівни на тему: «Псоріаз та коморбідні стани: клініко-морфологічні особливості, механізми розвитку, підходи до лікування», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Актуальність обраної теми. Дисертаційна робота Макуріної Г.І. присвячена оптимізації лікування хворих на псоріаз у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) шляхом розробки диференційованої комплексної терапії на підставі вивчення клінічних проявів, імунних та ангіогенних механізмів, нейрогуморальних процесів та морфологічних змін шкіри.

Актуальність обраної дисертантом теми не викликає сумнівів і вона обумовлена спрямуванням сучасної дерматології щодо оптимізації лікування псоріазу, через велику кількість хворих на псоріатичну хворобу у світі, складність та нез'ясованість патогенезу, частий важкий та ускладнений перебіг хвороби та недостатню ефективність існуючих методів терапії. Псоріаз (Пс) визначають, як системне і навіть автоімунне захворювання, в патогенезі якого важливу роль відіграють поліорганні зрушення, що може свідчити про системність ураження організму. За сучасними уявленнями про Пс, значну частину механізму розвитку його складає хронічне запалення, яке поряд з імунопатологічною, нейроендокринною складовою, призводить до системних зрушень, серед яких – метаболічний синдром. Цей симптомокомплекс є одним із факторів ризику розвитку не тільки цукрового діабету, захворювань серцево-судинної системи, але й Пс, тому посідає особливе місце у дослідженні механізмів розвитку та особливостей перебігу дерматозу. В останні роки значна увага приділяється вивченню коморбідних станів, серед яких захворювання серцево-судинної системи, особливо Гх, яка поширена у хворих на Пс, але незважаючи на дослідження певних механізмів розвитку взаємозв'язку, взаємозалежності та взаємодії цих двох нозологій, досі деякі аспекти цієї важливої проблеми залишаються недостатньо вивченими.

Тому подальші поглиблені комплексні клініко-лабораторні дослідження, що нададуть розуміння механізмів формування цього коморбідного стану та дозволять розробити систему терапевтичних заходів стосовно Пс на тлі супутньої Гх, яку сприятимуть зниженню кількості інвалідизуючих форм дерматозу, профілактиці серцево-судинних подій, збереженню професійної працездатності та соціальної адаптації, покращанню якості життя (Яж) пацієнтів, мають не тільки теоретичне, але і практичне значення.

Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями.

Дисертація виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету «Розробка методів терапії та профілактики рецидивів хронічних дерматозів та хвороб, що передаються статевим шляхом, із урахуванням особливостей гомеостазу хворих та супутньої патології» (№ держреєстрації 0113U000800). Дисертантом в темі цієї комплексної НДР виконано окремі фрагменти, присвячені проблематиці псоріазу.

Наукова новизна та практична значущість роботи. Вперше на підставі аналізу результатів комплексних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень визначено деякі спільні патогенетичні ланки Пс та ГХ, а саме – імунне запалення, дисфункція ендотелію, нейрогуморальні зрушення, гістоморфологічні процеси, експресія iNOS; показано, що сумація їх дії погіршує перебіг і посилює тяжкість псоріатичного процесу.

Вперше при Пс із супутньою ГХ встановлено порушення регуляції процесів ангиогенезу та апоптозу на підставі підвищення рівня VEGF-A і каспази-8.

Вперше встановлено дефіцит факторів ендотеліопротекції шляхом визначення зниженого вмісту EPCR, пов'язаного як з тяжкістю Пс, так і з приєднанням ГХ до дерматозу.

Вперше, з урахуванням результатів ДМАТ, у хворих на поєднану патологію визначено типи порушень циркадного ритму переважно у вигляді недостатнього його зниження у вечірні та нічні години, встановлено їх зв'язок з тяжкими формами Пс.

Вперше визначено типові морфологічні порушення в епідермісі і дермі із залученням епідермо-дермального з'єднання, мікроциркуляторного русла, залежні від

прогресування дерматозу і поєднання з ГХ, дано гістоморфологічне обґрунтування особливостей встановлених клініко-лабораторних змін. Встановлено порушення метаболізму NO у шкірі хворих на Пс за рахунок активації iNOS, особливо при обтяженні ГХ.

Вперше, залежно від клініко-функціональних порушень, визначено показання, обґрунтовано і розроблено комплексну диференційовану терапію хворих на Пс при супутній ГХ із призначенням антиоксидантних, антидепресантних засобів, БЗЗ-тренінгу, визначено її ефективність.

У роботі дістало подальшого розвитку дослідження особливостей клінічного перебігу Пс залежно від статі, віку, маси хворих, тривалості та тяжкості дерматозу та ГХ, встановлено частоту асоціації Пс і ГХ.

Доповнено відомості щодо існування імунозапального процесу на підставі підвищення рівня прозапальних цитокінів при Пс, особливо в поєднанні з ГХ. Уточнено наукові дані про гуморальні зміни, ступінь напруження прозапальної цитокінової активації дослідженням TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, показано значення маркерів системної запальної відповіді у формуванні тяжких форм дерматозу.

Підтверджено клініко-патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин при Пс визначенням кореляційних зв'язків між тяжкістю перебігу дерматозу, ГХ і показниками ендотеліну-1, нітротирозину, гомоцистеїну.

Встановлено порушення метаболізму NO у вигляді підвищення у крові рівня ключових показників нітрозуючого стресу – NO-синтази, нітритів, нітротирозину, особливо при тяжких формах дерматозу і ГХ. Доповнено наукові дані стосовно стану антиоксидантної системи, простежено зв'язок між ступенем розладів і прогнозуванням перебігу дерматозу.

Визначено різницю стану регулюючих систем у хворих на Пс при наявності чи відсутності ГХ, зокрема показано, що дезадаптаційні розлади у цих хворих характеризуються змінами стресорних гормонів (зниження рівня кортизолу та підвищення рівня інсуліну, зниження кортизол-інсулінового індексу) і біогенного аміну (збільшення вмісту серотоніну) і є найбільш суттєвими при поєднанні дерматозу з ГХ. Вперше простежено взаємозв'язок між показниками тривоги/депресії

і рівнем серотоніну сироватки крові у хворих із зазначеною коморбідною патологією.

Встановлено розлади механізмів регуляції варіабельності серцевого ритму з дисбалансом ВНС за рахунок посилення тону симпатичного відділу у хворих на Пс, одночасно з пониженням тону парасимпатичного відділу при поєднанні дерматозу з ГХ.

Розроблено і впроваджено в практичну охорону здоров'я метод терапії хворих на Пс із супутньою ГХ з використанням препаратів армадін, есциталопрам, БЗЗ-тренінгів, які нормалізують більшість клініко-лабораторних показників, що забезпечує підвищення ефективності лікування (патенти на корисну модель № 98942 UA [2015 р.] та № 114594 UA [2017 р.]).

Розроблено інтегральний підхід до ранньої діагностики коморбідних станів, своєчасної корекції виявлених клініко-лабораторних порушень.

Запропоновано визначення рівнів серотоніну, каспази-8, VEGF-A, нітротирозину сироватки крові, співвідношення глутатіону відновленого/окисленого для використання в якості прогностичних критеріїв подальшого можливого тяжкого перебігу дерматозу.

Показано доцільність проведення ДМАТ, що дозволяє виявити хворих на Пс з порушеннями нейрогуморальної регуляції тону судин і проводити надалі їх терапевтичну корекцію.

Запропоновано методику дослідження стану тривоги/депресії, яка на тлі дослідження рівня серотоніну сироватки крові є показанням для призначення психокоригуючої терапії.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.

Достовірність одержаних результатів підтверджується достатньою кількістю самостійно обстежених хворих. Автором самостійно обстежено 460 хворих на псоріаз. Матеріали та методи досліджень (загально-клінічні, анкетування, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, патоморфологічні, імуногістохімічні, статистичні), використані в роботі, є сучасними, інформативними та дозволили досягти достовірних результатів. Використані в

роботі клініко-лабораторні та спеціальні методи дослідження є адекватними для вирішення поставлених задач і відображають сучасний методичний рівень досліджень. Дисертація викладена українською мовою на 360 сторінках машинописного тексту. Побудова її традиційна: вступ, огляд літератури, характеристика матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження з аналізом та узагальненням отриманих даних, висновки, рекомендації, список використаної літератури, в якому 422 джерела, 322 із них латиною. Дисертація ілюстрована 98 таблицями, 46 рисунками.

У вступі лаконічно обґрунтована мета наукової праці, конкретно визначено завдання, дана теоретична та практична значущість дослідження. В огляді літератури представлені відомості сучасного уявлення про спільність патогенетичних механізмів псоріазу та коморбідних станів, де особливу увагу автор приділив ролі в розвитку та перебігу Пс у поєднанні з Гх порушенню механізмів імунної регуляції та процесів апоптозу, ендотеліопатії, порушенню нейровегетативної регуляції та обміну нейротрансмітерів, патоморфологічним змінам у шкірі хворих. Досить докладно висвітлені сучасні методи лікування хворих на псоріаз. Розділ написаний кваліфіковано, читається з інтересом.

Розділ «Матеріали та методи дослідження», присвячений лаконічній характеристиці методів дослідження. Слід відмітити, що методики по вивченню ступеня тяжкості ураження шкіри пацієнтів оцінювали шляхом підрахунку PASI, для оцінки ЯЖ був використаний опитувальник DLQI, рівня тривоги/депресії – госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS); для вивчення показників TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-6, VEGF-A, каспази – 8, ендотеліну – 1, нітротирозину, гомоцистеїну, EPCR, кортизолу, інсуліну, серотоніну в сироватці крові – метод непрямого твердофазного імуноферментного аналізу, для вивчення ліпідограми, показників функції печінки, коагулограми, обміну стабільних метаболітів NO, стану антиоксидантної системи – біохімічні методи; для вивчення ДМАТ, варіабельності серцевого ритму (BCP), проведення БЗЗ – тренінгів за допомогою апарату «Бослаб – професійний Плюс» - інструментальні методи; для оцінки біоптатів псоріатичного

висипу та неураженої шкіри у хворих на Пс, Гх, їх поєднанні – патоморфологічні та імуногістохімічні методики, які дисертантка використовувала для клініко-лабораторного обстеження 460 хворих на псоріаз, Гх, їх поєднанні, що є достатньо репрезентативним матеріалом, та пацієнтів контрольної контрольної групи, сучасні інформативні і адекватні до теми наукової роботи.

В результаті обстеження у 171 (37,17 %) пацієнта була виявлена АГ, явища тривоги або депресії – у 244 (53,04 %) хворих, підвищений ІМТ – у 301 (65,44 %), гіперглікемія – у 44 (9,57 %), дисліпідемія – у 24,09 %. Найбільш частою у поєднанні з іншими коморбідними станами була АГ, тому далі в процесі динамічного спостереження перебували 254 особи, яких було об'єднано в чотири групи: I група порівняння – хворі на Пс – 72 особи; II група порівняння – пацієнти лише з ГХ – 47 осіб; III група – основна – хворі на Пс в поєднанні з ГХ – 98 осіб; IV група – контрольна – практично здорові особи – 37 осіб.

У першій групі (порівняння) хворих на Пс було 34 чоловіки і 38 жінок у віці від 17 до 76 років. У другій групі порівняння (хворих на ГХ) обстежених було 16 чоловіків і 31 жінка, у віці від 22 до 75 років. У третій, основній групі, обстежених осіб було: 54 чоловіки і 44 жінки віком від 24 до 74 років. В середньому пацієнти з коморбідною патологією старші за пацієнтів без АГ на 10-12 років. У групі хворих лише на Пс відсоток пацієнтів з нормальним ІМТ становив 50 %, у пацієнтів, хворих лише на ГХ – 28 %, у хворих на Пс і ГХ – лише 10 %. Як правило Пс передував Гх. Індекс PASI в середньому в групі порівняння на Пс визначено на рівні $26,8 \pm 1,3$, а в основній групі $-32,4 \pm 1,4$. Легкі і середньо-тяжкі форми Пс в I групі (порівняння) склали 73,6 %, а в основній групі – 40,9 %; відповідно, тяжкі форми в першій групі – 26,4%, в третій групі – 59,18%. Встановлено, що приєднання ГХ до Пс значно ускладнює перебіг дерматозу, що супроводжується формуванням більш тяжких форм.

В третьому розділі «Профіль прозапальних цитокінів у хворих з поєднаною патологією» дисертантом досліджено стан показників системи імунітету у 254 осіб хворих на Пс, Гх, їх поєднанні, групи контролю. У хворих основні групи, які страждали на Пс у поєднанні з Гх, рівень маркерів запального процесу достовірно перевищує аналогічні показники груп порівняння (хворих лише на Пс або ГХ).

Концентрація IL-1 β і -1 α , а також TNF- α , статистично значимо виявилася більш високою за тривалості дерматозу або гіпертензивного синдрому більше 5 років як лише при ГХ, так і при коморбідній патології, але більш значущу елевацію визначено в основній групі хворих.

Зі збільшенням ІМТ>30 кг/м², переважно в основній групі відбувалося збільшення маркерів системного запалення, найбільш яскраво це виражено стосовно рівня TNF- α – на 262,53 %.

В основній групі виявлені високі значення цитокіну TNF- α у жінок, що співпадало з клінічними проявами дерматозу в цій групі, де 73,9 % жінок страждали на артропатичний Пс.

Зростання тяжкості і поширеності Пс згідно показника PASI також провокувало елевацію IL-1 β , IL-1 α і TNF- α , меншою мірою – IL-6, а відповідно призводило до посилення запального процесу, як на шкірі, так і в цілому в організмі хворих, що підтверджувалося формуванням тяжких форм дерматозу.

За даними регресійного аналізу, зв'язок між традиційним параметром тяжкості Пс і показником TNF- α у хворих на Пс при супутній ГХ достовірно описувався експоненційною моделлю регресії і виявився більш тісним і достовірним при зіставленні з аналогічною кривою у хворих на Пс без АГ, що може дозволити використовувати TNF- α у якості маркера тяжкості перебігу дерматозу при поєднанні з ГХ.

Четвертий розділ дисертаційного дослідження «Функціональний стан судинного ендотелію у хворих на псоріаз із супутньою Гх» присвячений аналізу результатів досліджень ангиогенезу, апоптозу, визначення рівня факторів вазоконстрикції, метаболізму оксиду азоту активності NO-синтаз, стану антиоксидантної систем, гомоцистеїну, ендотеліального рецептора протеїна С.

Проведений аналіз результатів дослідження сироватки крові хворих свідчить про достовірне зростання вмісту маркеру апоптозу каспази-8 у пацієнтів з поєднаною патологією. Достовірну різницю встановлено при тривалості ГХ або дерматозу більше 5 років, 3 ступені АГ, при ожирінні. У хворих на коморбідну патологію виявився у декілька разів підвищений показник сигнального білка васкулогенезу (VEGF-A) в

порівнянні з аналогічним показником груп порівняння. Збільшення рівня VEGF-A, з ремоделюванням судинної стінки встановлено при тривалості ГХ більше 5 років та у чоловіків, переважно при наявності проявів ексудації дерматозу, що корелювало з високим показником PASI.

У хворих на Пс в поєднанні з ГХ спостерігалось достовірне збільшення рівня універсального маркера нітрозуючого стресу нітротирозину, що свідчить про найбільшу окислювальну деструкцію оксиду азоту саме при коморбідній патології. Надлишкова маса тіла при поєднаній патології, тяжкі форми дерматозу призводили до істотного зростання маркерів вазоконстрикції. У жінок значно вище був і маркер нітрузування, і ендотелін-1. Поєднаний перебіг Пс та ГХ найбільше сприяє активізації NOSi, як результат даної активації, характеризується збільшенням рівня самих нітритів. Отримані результати комплексного обстеження та динамічного спостереження за хворими свідчать про активацію оксидативного стресу при коморбідній патології, які проявляються збільшенням активності вільно-радикального окислення і зниженням фізіологічного антиоксидантного захисту. У пацієнтів з поєднаною патологією розвиваються оксидативний і карбонільний стреси, які істотно зміщують тіолдисульфідну рівновагу в бік окислених тіолів. Дослідженням гомоцистеїну встановлено, що збільшення його рівня і розвиток ЕД максимально визначено при коморбідній патології порівняно з групами хворих лише на ГХ або Пс; при тривалості ГХ або дерматозу більше 5 років.

Встановлено у пацієнтів основної групи порушення у системі захисту ендотелію у вигляді зниження рівня EPCR при тривалості ГХ більше 5 років, 3-му ступені АГ. Цитопротекторний і антиапоптоичний ефекти АПС істотно знижувалися при наявності тяжких форм дерматозу, зростанні PASI від 10 до 30 і вище.

В 5 розділі Макуріна Г.І. провела аналіз результатів дослідження стану регулюючих систем у хворих на псоріаз при наявності та відсутності коморбідних станів. Отримані результати свідчать, що приєднання ГХ до псоріазу призводить до підвищення інсуліну, зниження рівня кортизолу, тобто зниження КІІ, а це є показником значного порушення, зриву адаптаційних можливостей організму.

Падіння рівня кортизолу і підвищення інсуліну збігаються з найтяжчими формами Пс, що формується в перші ж роки існування комор бідної патології.

Приєднання ГХ до Пс призводило до підвищення рівня сироваткового серотоніну. У осіб основної групи, які водночас страждали на Пс і ГХ, при виявленні найменшого рівня серотоніну (менш 100 нг/мл) реєструвалося більш істотне погіршення клінічної картини, зниження ЯЖ при зростанні рівня TNF- α , що характеризувалося достовірним підвищенням PASI і DLQI. У ході визначення стану ВНС методом дослідження ВСР виявлено, що в обох групах хворих на Пс спостерігалось збільшення тонуусу симпатичної нервової системи, а у пацієнтів з Пс і супутньою ГХ додатково спостерігалось зниження тонуусу парасимпатичного відділу. За результатами ДМАТ виявлено, що переважаюча кількість хворих (63,6%) на Пс і ГХ мала порушення циркадного ритму у вигляді недостатнього його зниження.

Шостий розділ дисертаційного дослідження присвячений патоморфологічним та імуногістохімічним аспектам поєднання Пс та ГХ. Морфологічним субстратом ушкодження шкіри у хворих на Пс і ГХ є комплекс локальних і системних порушень структури епітеліального, сполучнотканинного і мікроциркуляторного компонентів, а саме: 1) перифокальна гіперплазія і дистрофія кератиноцитів з акантолізом і деструкцією епідермально-дермального з'єднання, включаючи фрагментацію базальної мембрани епідермісу; 2) гіперпроліферація клітин (ендотеліоцитів, перицитів, гладких міоцитів) у складі стінки мікросудин з розвитком гіалінозу й еластофіброзу артеріол; 3) дисеміноване порушення ангіоархітектоніки артеріол і внутрішньососочкових гемокапілярів; 4) дифузний фіброз сосочкового шару і фіброеластоз сітчатого шару дерми; 5) виражена експресія iNOS кератиноцитами та клітинами дерми.

Усі зазначені зміни морфологічного субстрату ушкодження шкіри у хворих з коморбідною патологією дозволяють більш досконало й адекватно розкрити патологічні зрушення лабораторних та інструментальних попередніх досліджень. Вони ставлять остаточну крапку в розробці диференційованих показань і раціональної патогенетичної терапії як дерматозу, так і ГХ при їх комбінації майже у третини хворих на Пс.

В цьому розділі дисертантка Макуріна Г.І. провела статистичний аналіз взаємозв'язків клініко-лабораторних та інструментальних показників у хворих. Згідно проведеної процедури ієрархічного кластерного аналізу, можна відзначити, що у хворих з Пс на тлі ГХ між параметрами, що відображають активність апоптозу, ангіогенних факторів росту і ЕД/ нітрозуючого стресу, а також виразністю імунозапальних реакцій і патології гемостазу, вуглеводного обміну, метаболізму триптофану і метіоніну, існує статистично значущий взаємозв'язок, найбільш виражений і значущий при коморбідності.

Особливу увагу і значимість для клініки має восьмий розділ роботи «Комплексна патогенетична терапія з клініко-лабораторною оцінкою її ефективності». У процесі терапії під наглядом перебували 60 пацієнтів із Пс, які були розподілені шляхом рандомізації на дві групи – 15 пацієнтів групи порівняння, які отримували традиційну терапію і 45 – основної групи, які отримували терапію за розробленою методикою. З урахуванням результатів усім пацієнтам основної групи було призначено додатково курс терапії препаратом антиоксидантом армадін (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридин сукцинат) на протязі 3 місяців і сеанси біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) на протязі 1 місяця. У 33 з 45 хворих основної групи, які застосовували розроблену методику, клінічне покращання спостерігалось вже на першому тижні терапії, однак у 12 пацієнтів спостерігався торпідний перебіг дерматозу, що потребувало провести додатковий аналіз. В групу з резистентним до терапії станом входили пацієнти, які мали рівні серотоніну менш 130 нг/мл, порушення циркадного ритму АТ при добовому моніторингу, високі рівні тривоги та депресії. Цим пацієнтам було додатково призначено прийом препарату – антидепресанта есциталопрам на протязі 2 місяців. Введення в схему терапії хворих на Пс із супутньою ГХ вищенаведених препаратів дозволило скоротити термін лікування пацієнтів на цю коморбідну патологію, домогтися більш ранньої стабілізації псоріатичного процесу, стійкого виходу в ремісію, яка наставала в середньому на $5,8 \pm 1,9$ дня раніше.

Ознаку достовірності ефективності терапії – PASI 75 – було встановлено у 64,4% хворих, PASI – у 28,9%, у 6,7% пацієнтів – менше зниження, що обумовлено

наявністю артропатичної форми Пс. Частота досягнення PASI 75 була статистично вищою в групі із запропонованою методикою при зіставленні з групою порівняння. Покращився також перебіг ГХ на тлі запропонованої терапії. Ще один позитивний ефект від запропонованої схеми терапії полягає в тому, що значно зменшилася кількість рецидивів Пс в основній групі. Комбінована терапія сприяла найбільшому зниженню маркерів імунного запалення, поліпшенню обміну триптофану і метіоніну, нормалізації клітинних взаємин і мікросудинних процесів, а також поліпшенню емоційного, психічного стану, ЯЖ пацієнтів.

Обговорення результатів дослідження свідчать про вміння автора аналізувати отримані результати і логічно інтерпретувати їх.

Висновків дисертаційної роботи дев'ять. Вони впливають із копітких досліджень 460 хворих на псоріаз. У висновках наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуальної наукової і практичної проблеми сучасної дерматовенерології, що полягає в оптимізації лікування хворих на псоріаз у поєднанні з ГХ шляхом розробки диференційованої комплексної терапії на підставі вивчення клінічних проявів, імунних та ангіогенних механізмів, нейрогуморальних процесів та морфологічних змін шкіри.

У практичних рекомендаціях пропонується при наявності супутньої АГ у хворих на Пс доцільне використання методики ДМАТ і дослідження ВСР для визначення несприятливих типів гемодинаміки, прогнозування розвитку тяжких форм дерматозу; для прогнозування розвитку артропатичного Пс можливе використання показника каспази – 8; критерієм ступеня ураження шкіри може виступати VEGF-A; доцільно використовувати співвідношення ГЛУв/ГЛУо маркером розвитку тяжких форм Пс; для визначення рівня тривоги і депресії рекомендовано використання госпітальної шкали тривоги і депресії; у зв'язку з виявленим дефіцитом системи антиоксидантного захисту, для лікування хворих на Пс із супутньою АГ доцільно застосовувати антиоксидант армадін.

Список вивченої літератури складений відповідно до вимог інструкції по написанню наукових праць. В авторефераті лаконічно відтворена суть дисертації. Він не має матеріалів, які відсутні в тексті дисертації.

За результатами дисертації опубліковано 45 праць з них 21 стаття у фахових виданнях, акредитованих ДАК України (12 написані у моноавторстві; 14 статей, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science, Index Copernicus, Google Scholar, РІНЦ та інших, з яких 3 – англійською мовою та 21 у – матеріалах наукових форумів різного рівня включаючи міжнародні; отримано 2 патенти України на корисну модель, опубліковано 1 клінічну лекцію.

Разом з тим, при вивченні дисертації виникли деякі зауваження:

1. В тексті дисертації зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, невдало складені речення.
2. Інколи обговорення таблиць передуює їхньому поданню в тексті роботи; деякі таблиці наведені по частинам на двох сторінках, перевантажені даними.
3. Зустрічаються повторення деяких речень викладеного матеріалу в декількох розділах дисертації.
4. Не розшифровані деякі скорочення показників в тексті розділу про дослідження стану ВНС.

Вказані зауваження не принципові, вони не знижують загальної позитивної оцінки роботи. Крім того, до дисертанта виникли наступні запитання:

1. З чим Ви пов'язуєте суттєве підвищення рівнів цитокінів IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α у хворих з поєднаною патологією?
2. Про що свідчить регресійний аналіз між індексом PASI та рівнем TNF- α у хворих на псоріаз при наявності або відсутності ГХ?
3. Про що свідчить зростання рівня каспази-8 у хворих порівняльної та основної груп з ГХ?
4. Як Ви обґрунтуєте підвищення рівня EPCR у хворих на Пс в поєднанні з ГХ при літньому типі дерматоза?

Висновок. Дисертаційна робота Макуріної Галини Іванівни «Псоріаз та коморбідні стани: клініко-морфологічні особливості, механізми розвитку, підходи до лікування» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу науково-практичну проблему – оптимізацію лікування хворих на псоріаз

у поєднанні з ГХ шляхом розробки диференційованої комплексної терапії на підставі вивчення клінічних проявів, імунних та ангіогенних механізмів, нейрогуморальних процесів та морфологічних змін шкіри. Робота відзначається актуальністю обраної теми, достатньо високим науковим рівнем, науковою новизною отриманих результатів, сучасними методологічними та методичними підходами до виконання, обґрунтованістю висновків, теоретичним і практичним значенням.

Дисертаційна робота Макуріної Галини Іванівни на тему «Псоріаз та коморбідні стани: клініко-морфологічні особливості, механізми розвитку, підходи до лікування» повністю відповідає вимогам п.10, «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», прийнятого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року, щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Офіційний опонент
Завідувач кафедри шкірних та венеричних
хвороб Вінницького національного
медичного університету імені М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор



С.А. Бондар



Підпис Бондаря С.А.
Завіряю
Л.С. Шарнова відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
імені М.І. Пирогова
Л.С. Шарнова
* 20