

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**

Бочарової Вероніки Володимирівни на тему:

**«Діагностика та лікування вугрової хвороби з урахуванням значення
нейрогенних та імунних компонентів в патогенезі дерматозу», подану на
здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю**

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Актуальність обраної теми.

Вугрова хвороба є одним із поширених захворювань серед осіб молодого віку в усьому світі, при цьому частота звернення даної категорії пацієнтів до дерматологів посідає одне з перших місць. Незважаючи на велику кількість існуючих методів, що пропонуються для терапії хворих на вугрову хворобу, на сьогодні продовжує зберігатися тенденція до збільшення випадків більш тяжкого персистуючого перебігу захворювання, зростання відсотка резистентних до лікування форм. Наявність візуально доступних для оточуючих косметологічних дефектів шкіри у пацієнтів з вугровою хворобою впливають на якість їх життя. До того ж, в останні роки, з урахуванням встановленої єдності таких важливих регуляторних систем як нервова, імунна та ендокринна, та широким представленням їх у структурах шкіри, включаючи сально-волосяний апарат, спонукають до перегляду та розгляду із нових позицій особливостей гомеокінезу у процесах запалення шкіри, у тому числі – з бактеріальним компонентом, що спостерігається при акне, зокрема

з'ясування ролі пептидних сигнальних молекул, які забезпечують адекватну відповідь організму, спрямовану на ліквідацію морфофункціональних змін шкіри та її придатків. З урахуванням цього встановлення ролі таких пептидних молекул як субстанція Р, опіоїдні пептиди, альфа-дефензини, цитокіни та їх взаємозв'язок із клінічними особливостями дерматозу є актуальним напрямком, який може дозволити розкрити нові ланки патогенезу та оптимізувати на цій основі методи лікування та профілактики розвитку вугрової хвороби.

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані в дисертаційній роботі Бочарової В. В. основні наукові положення і висновки базуються на достатній кількості спостережень – 223 хворих на вугрову хворобу та 35 практично здорових осіб. З метою визначення особливостей дерматозу (клінічних, імунних і нейрогенних), було використано достатній об'єм досліджень, що включав загально-клінічні, психологічні та імунологічні, результати яких опрацьовані сучасними статистичними методами, що й дозволило автору досягти поставлених мети та завдань роботи, зробити обґрунтовні та достовірні висновки.

Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані Бочаровою В. В. основні наукові положення і висновки базуються на результатах дослідження хворих на вугрову хворобу, які були отримані в результаті використання сучасних інформативних методів досліджень, адекватні поставленим меті та завданням наукової роботи.

У хворих на вугрову хворобу вперше встановлено високу частоту синдрому подразненого кишечника, що має прямий взаємозв'язок із тяжкістю дерматозу та асоціюється з дисморфофобією і депресивними станами.

Доведено важливу роль нейтрофілів у розвитку шкірного запалення у

хворих на вугрову хворобу на підставі значного підвищення рівня альфа-дефензинів у сироватці крові, яке корелює з тяжкістю перебігу дерматозу і вмістом у крові субстанції P, IL-6 та TGFβ1.

Вперше виявлено, що у хворих на вугрову хворобу поряд із підвищенням концентрації субстанції P відбувається зниження рівня ендогенних лігандів опіоїдних рецепторів – бета-ендорфіну та лей-енкефаліну, що свідчить про розвиток відносної недостатності останніх, яка може сприяти розвитку запалення шкіри.

Вперше встановлено наявність у хворих на вугрову хворобу взаємозалежності між змінами кількісно-видового складу мікробіоти шкіри (підвищення *Propionibacterium acnes* і колонізація *Staphylococcus aureus*) та рівнем вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів і змінами кількісно-видового складу порожнини товстого кишечника та рівнем вмісту в сироватці крові TGFβ1, що свідчить про можливий вплив цих процесів на формування кутанної (шкіра) і оральної (кишечник) толерантності.

Вперше показано, що цитокіновий спектр сироватки крові у хворих на вугрову хворобу із середнім і помірно тяжким її перебігом характеризується значним підвищенням рівня IL-6, TNFα, TGFβ1 та помірним зниженням IFNγ; виявлено зворотню кореляцію між IFNγ і IL-6, TGFβ1 при більш тяжких формах вугрової хвороби.

Вперше науково обґрунтовано комплексний метод лікування хворих на вугрову хворобу із призначенням диференційованого використання пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії та доведено його ефективність.

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено на персональному комп'ютері за допомогою пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0».

Отже, вищесказане дозволяє оцінити основні наукові положення та висновки здобувача як достовірні.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено, науково

обґрунтовано та запропоновано новий спосіб лікування хворих на вугрову хворобу, який полягає у послідовному призначенні синтетичного аналогу лей-енкефаліну – гексапептиду (тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетат – Даларгін) внутрішньом'язово вранці по 1 мл 1 раз на добу (курс лікування 1-3 тижні залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу дерматозу) та фітоантимікробного засобу (суміші бісульфатів сангвінаріну та холеритрину з рослин родини макових: маклеї серцеподібної та маклеї дрібноплідної – Сангвірітрин) у вигляді змащування вранці та ввечері – на початкових етапах із наступною базисною терапією разом із Сангвірітрином, що дає змогу покращити найближчі (у 1,6 раза частіше забезпечити клінічне одужання та значне покращення) і віддалені клінічні результати (у 2,5 раза знизити частоту виникнення рецидивів та попереджає розвиток більш тяжких форм дерматозу).

Запропоновано визначення рівнів нейропептидів (субстанції Р, бета-ендорфіну, лей-енкефаліну), ендогенних антимікробних пептидів (альфа-дефензинів), цитокінів для використання в якості прогностичних лабораторних показників тяжкості перебігу вугрової хвороби, включаючи психофізіологічний стан та стан кутанної і аліментарної толерантності при даному дерматозі.

Повнота викладення наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні наукові положення, отримані результати та висновки у повній мірі висвітлено у 34 наукових роботах, у тому числі: 1 монографія (у співавторстві); 24 статті у наукових виданнях (11 – у моноавторстві), з яких 19 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз даних наукового цитування CORE, Російський індекс наукового цитування, CrossRef та ін. (у тому числі – 9 за кордоном); 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій; 1 патент України на корисну модель. Основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на всеукраїнських

науково-практичних конференціях, з'їздах, у тому числі – з міжнародною участю.

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 314 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та двох додатків. Робота ілюстрована 31 таблицями, 73 рисунками. Список використаних джерел містить 346 найменувань, з них 230 – кирилицею та 116 – латиницею.

У вступі автор розкриває актуальність обраної наукової проблеми та обґрунтовує доцільність запланованих досліджень. В даному розділі відображено зв'язок роботи з науково-дослідними темами Одеського національного медичного університету: «Удосконалення алгоритмів діагностики, лікування та профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом» та «Обґрунтування сучасних підходів до діагностики, лікування і профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом» (номери державної реєстрації 0113U006428 та 0116U008932), висвітлено наукову новизну та практичне значення.

У розділі 1 огляду літератури наведено критичний аналіз джерел фахової світової літератури, де розкрито сучасний стан проблеми захворюваності на вугрову хворобу, викладено імунологічні аспекти патогенезу дерматозу та проаналізовано існуючі на сьогодні методи лікування.

У розділі 2 описано матеріали та загальні клініко-лабораторні і спеціальні (у тому числі психологічні, мікробіологічні, імунологічні) методи дослідження, включаючи статистичний аналіз.

У розділі 3 детально наведено клінічну характеристику хворих на вугрову хворобу, дані загально-клінічних та психологічних їх обстежень, які дозволили виявити наявність у всіх обстежених дисморфофобії поряд із високою часткою депресивних станів та функціональних змін з боку

кишкового тракту, зокрема – синдрому подразненого кишечника, ступінь виразності яких тісно взаємопов'язаний із тяжкістю клінічного перебігу дерматозу.

У розділі 4 приведено результати мікробіологічних (мікробіоти шкіри та порожнини товстого кишечника) обстежень хворих на вугрову хворобу, що дозволяють констатувати зміни як з боку ектосимбіотів, так і ендосимбіотів кількісно-якісного характеру і свідчать про зниження колонізаційної резистентності даних біотопів, які, у свою чергу впливають на клінічні особливості перебігу захворювання (пустульозні морфологічні зміни шкіри, наявність симптомів синдрому подразненого кишечника) та можуть бути розцінені як такі, що здатні впливати на формування аліментарної/оральної (товстий кишечник) та кутанної (шкіра) толерантності.

У розділі 5 представлено дані імунологічних досліджень у хворих на вугрову хворобу, зокрема – стан ендогенних антимікробних пептидів альфа-дефензинів, нейропептидів та цитокінових регуляторних молекул, які дозволили встановити достовірні їх зміни. Так встановлено, що у хворих на вугрову хворобу спостерігається зростання вмісту у сироватці крові нейропептиду субстанції Р поряд із одночасним достовірним зниженням лігандів опіоїдних рецепторів – бета-ендорфіну та лей-енкефаліну, ступінь вираженості яких корелює із тяжкістю клінічних проявів на шкірі та змінами психофізіологічного стану хворих.

Виявлено також суттєве підвищення вмісту у сироватці крові ендогенних антимікробних пептидів – альфа-дефензинів, ступінь виразності якого є взаємозалежним із ступенем вираженості клінічних проявів дерматозу.

Констатовано зміни сироваткових рівнів цитокінів, а саме – достовірне зростання IL-6, TNF α та TGF β 1 і різновекторні IFN γ (у хворих із легким клінічним перебігом дерматозу спостерігається його підвищення, а при більш тяжкому перебігу, навпаки – зниження).

Встановлено кореляційні зв'язки між змінами кількісно-видових

показників мікробіоти порожнини товстого кишечника і шкіри із вмістом у крові інтегральних пептидних регуляторів толерантності – альфа-дефензинів (HNP1-3) і TGFβ1.

Отримані дані імунологічних досліджень (ключаючи багатофакторний кореляційний аналіз) дозволяють констатувати наявність при вугровій хворобі нейрогенного компонента запалення, що розвивається у відповідних структурах шкіри та імунологічних зрушень, що диктує необхідність їх урахування при призначенні лікувальних заходів.

Представлення матеріалу даного розділу супроводжується наглядними рисунками та таблицями.

У розділі 6 наведено методи лікування хворих на вугрову хворобу із обґрунтуванням комплексної методики із послідовним використанням пептидомодулюючої (тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетат – Даларгін) та фітоантимікробної (суміші бісульфатів сангвінаріну та холерітрину із рослин родини макових: маклеї серцеподібної та маклеї дрібноплідної – Сангвіртрин) терапії.

У розділі 7 представлено результати проведеної терапії, де за допомогою адекватного статистичного аналізу отриманих даних доводиться висока ефективність та перевага розробленої методики комплексного лікування хворих на вугрову хворобу із послідовним використанням пептидомодулюючої (призначення тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетату – Даларгіну) та фітоантимікробної терапії (суміші бісульфатів сангвінаріну та холерітрину рослинного походження – Сангвіртрину), що забезпечує достовірно більш кращі як найближчі клініко-лабораторні, так і віддалені її результати. Фактичні дані у повній мірі наведено в таблицях та супроводжуються наглядними рисунками.

Розділ аналіз та узагальнення результатів присвячено обговоренню отриманих даних.

Висновки логічно впливають із матеріалів дисертації та є сумарним результатом її основних положень.

Разом із загальною позитивною оцінкою роботи мають місце наступні зауваження та запитання:

Зауваження:

1. В роботі мають місце поодинокі орфографічні та стилістичні погрішності.

2. У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» можна було б більш коротко надати методики досліджень мікробіоти шкіри та кишечника.

3. У розділі 6 можна було б більш стисло привести стандартну методику терапії, зокрема рекомендації стосовно догляду та дієти.

Запитання:

1. Із чим, на вашу думку, насамперед пов'язані зміни вмісту у крові досліджених альфа-дефензинів?

2. Чи спостерігалися побічні реакції при використанні Даларгіну у ваших хворих?

3. Які із досліджених пептидів у хворих на вугрову хворобу вказують на нейрогенний компонент запалення при даному дерматозі?

Викладені зауваження не мають принципового значення і не впливають на позитивну оцінку дисертації.

Висновок. Дисертаційна робота Бочарової Вероніки Володимирівни «Діагностика та лікування вугрової хвороби з урахуванням значення нейрогенних та імунних компонентів в патогенезі дерматозу», є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка вирішує важливу наукову проблему – підвищення ефективності лікування хворих на вугрову хворобу шляхом удосконалення комплексної патогенетичної терапії на підставі вивчення клінічних проявів та показників нейроімунних механізмів гомеокінезу. За актуальністю, методологією, новизною і практичною значущістю отриманих результатів вона відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», прийнятого Постановою Кабінету Міністрів

України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

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



С. А. Бондар



Підпис	<i>Бондарь С.А.</i>
завіряю	<i>в.і.п.п.</i> відділу кадрів Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова
	<i>С.А. Бондар</i>
"	20
"	р.