

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Бочарової Вероніки Володимирівни

**„ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ З  
УРАХУВАННЯМ ЗНАЧЕННЯ НЕЙРОГЕННИХ ТА ІМУННИХ  
КОМПОНЕНТІВ В ПАТОГЕНЕЗІ ДЕРМАТОЗУ”**

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за  
спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

**Актуальність теми.** Актуальність дослідження впливає із значного поширення вугрової хвороби, яка, за даними деяких дослідників може сягати 80 % осіб пубертатного віку, а також збільшенням частоти важких форм захворювання, терапія яких не завжди досягає бажаного ефекту.

Метою дисертаційного дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на неускладнену вугрову хворобу, шляхом розробки методу комплексної патогенетичної терапії на підставі дослідження показників запального процесу і пов'язаних з ним регуляторних механізмів, стану біоценозу шкіри та товстого кишківника, а також емоційного фону у хворих на акне. Основний напрямок досліджень роботи пов'язаний з важливою роллю запалення в патогенезі акне, розвиток яких є проявом порушення імунологічно привільованого стану сальних залоз. Важливість проведення цього дослідження підкреслюється тим, що своєчасна ефективна терапія дає можливість попередити прогрес вугрової хвороби і розвиток ускладнень.

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

Дисертаційне дослідження є частиною науково-дослідних робіт 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). Дисертантом особисто виконано фрагмент, що присвячений з'ясуванню нових аспектів патогенезу та клінічних особливостей перебігу вугрової хвороби і розробці та апробації на цій основі комплексної методики лікування хворих із використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії.

### **Наукова новизна.**

Автором отримано значний матеріал з питань етіології, патогенезу та лікування вугрової хвороби, який підтверджує провідну роль запальних механізмів і дисбіотичних процесів в патогенезі вугрової хвороби.

Вперше встановлена висока частота при вугровій хворобі синдрому подразненого кишківника, який має прямий взаємозв'язок із тяжкістю захворювання та асоціюється із змінами кількісно-видового складу мікробіоти шкіри.

Доведена важлива роль нейтрофілів, субстанції Р та відносної недостатності ендогенних лігандів опіоїдних рецепторів в розвитку шкірного запалення у хворих на вугрову хворобу.

Вперше показано, що цитокіновий спектр сироватки крові у хворих на вугрову хворобу із середнім і тяжким її перебігом характеризується значним підвищенням рівня IL-6, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ 1 та помірним зниженням IFN $\gamma$ .

Отримані результати свідчать про важливість порушення вроджених протиінфекційних та протизапальних механізмів в патогенезі акне і обґрунтовують новий метод їх терапії.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності одержаних результатів, методичний рівень роботи.**

Дослідження проведено на достатній кількості клінічних спостережень.

Обстежені групи 223 хворих на неускладнену вугрову хворобу і 35 практично здорових осіб, що склали групу контролю .

В роботі використані сучасні інформативні методи досліджень, які в більшості своїй відповідають завданням, поставленим в роботі. Поряд з імуноферментними дослідженнями проводилась проточна цитометрія

Мета і завдання дослідження сформульовані конкретно і коректно. Аналіз отриманих результатів проводився адекватно, з використанням методик варіаційної статистики і комп'ютерних програм, результати аналізу підтверджують вірогідність отриманих даних.

Представлені в дисертації наукові положення, висновки і рекомендації ґрунтуються на дослідженнях, що виконувалися із застосуванням адекватних сучасних методів.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Розроблено новий спосіб лікування хворих на вугрову хворобу послідовним призначенням синтетичного гексапептиду тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетат (Даларгіну) та фітоантимікробного засобу Сангвірїтрин (суміші бісульфатів сангвінаріну та холерїтрину із рослин родини макових), його використання за даними автора дає змогу частіше забезпечити клінічне одужання та значне покращення і знизити частоту виникнення рецидивів.

#### **Зміст роботи**

Дисертаційна робота викладена українською мовою і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, рекомендацій, списку використаних джерел та додатку. Дисертація достатньо повно проілюстрована таблицями та рисунками.

Огляд літератури включає 2 розділи, перший присвячений основним ланкам етіології та патогенезу вугрової хвороби, другий - сучасним напрямкам її лікування.

Матеріал і методи дослідження висвітлюються у другому розділі роботи на 10 сторінках, значна увага приділяється викладенню психологічних і мікробіологічних досліджень.

Розділ 3 присвячений результатам загальних клініко-лабораторних та психологічних обстежень хворих на вугрову хворобу, викладений на 18 сторінках. В розділі дається детальна характеристика обстежених хворих, наявності супутньої патології, яка у 84 % відзначалась з боку органів шлунково-кишкового тракту, проявів симптомів, характерних для синдрому подразненого кишківника (79 % хворих). Бажано було б проаналізувати можливість зв'язку між захворюваннями ЖКТ та проявами синдрому подразненого кишківника.

Більше, ніж у 90 % хворих були виявлені депресивні стани, тяжкість яких збільшувалась у групах з важким перебігом акне. Подібна залежність спостерігалась між виразністю проявів синдрому подразненого кишківника та дисморфофобії.

В 4 розділі на 16 сторінках викладено результати дослідження біотопів шкіри та порожнини товстого кишківника у період загострення захворювання. У більшості хворих – майже 70 % - визначались асоціації збудників. Відзначено значне збільшення засіяності шкіри хворих мікроорганізмами *Propionibacterium acnes* та *Staphylococcus epidermidis*, а також *Staphylococcus aureus* та представниками сімейства *Enterobacteriaceae*. В той же час значно зменшувались показники висівання автохтонного стафілококу *Staphylococcus saprophyticus*.

Надано характеристику біотопу товстого кишківника, який характеризується збільшенням умовно патогенних бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* та грибів *Candida* при зменшенні кількості *E.coli*, все це в діапазоні одного – двох порядків.

Розділ 5 присвячений дослідженню у хворих на вугрову хворобу комплексу пептидних регуляторних молекул: субстанції P, бета-ендорфіну та лей-енкефаліну, альфа-дефензінів та цитокінів IL-6, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ 1 та IFN $\gamma$ .

Автором показано, що вугрова хвороба характеризується закономірними змінами з боку цього регуляторного комплексу, які полягають у збільшенні рівня субстанції P, альфа-дефензінів та IL-6, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ 1 і зменшенні бета-ендорфіну та лей-енкефаліну, а також IFN $\gamma$ . Виразність цих змін збільшувалась відповідно погіршанню стану хворих.

У шостому розділі на 7 сторінках дається описання і частково - обґрунтування розробленої автором тактики комплексного лікування хворих на вугрову хворобу. Наведено 4 схеми лікування, базисної, базисної з Даларгіном або Сангвірітрин, а також базисної з Даларгіном та Сангвірітрин.

Сьомий розділ висвітлює результати застосування розробленої автором схеми лікування вугрової хвороби. Спочатку дається опис клінічних результатів, а потім – аналіз результатів лабораторних обстежень після лікування. Кількісні показники стану шкірі реєстрували на четвертому, шостому та восьмому тижнях лікування, а також по завершенню терапії, а віддалені – через 6, 12 та 18 місяців після її початку.

Отримані результати свідчать про позитивний клінічний ефект розроблених автором схем лікування акне, який був особливо помітним у хворих із легкою формою захворювання. Отримані результати наводяться в серії таблиць і графіків.

Аналіз результатів лабораторних досліджень, в цілому, підтверджує позитивні результати застосування розроблених методів терапії і свідчить про затухання запальних процесів, асоційованих з акне у період загострення. Відбувається виражена нормалізація мікробіоти шкіри, відображена графічно для хворих кожної терапевтичної групи. Для більш стислого викладення результатів бажано було б об'єднати результати дослідження мікробіоти шкіри в різних групах на одному графіку.

Подібний же результат було відзначено з боку мікробіоти порожнини товстого кишківника.

Визначення рівня пептидних регуляторів після лікування також підтверджує позитивний ефект терапії, найбільш виражений при застосуванні Даларгіну в комплексі з фітопрепаратом Сангвіртрин.

В розділі 8 „Аналіз та узагальнення результатів на 37 сторінках повторно аналізується отриманий матеріал і обґрунтовуються висновки роботи.

**Повнота викладення наукових положень, висновків і практичних рекомендацій сформульованих у дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковано 24 статті у наукових фахових виданнях, патент на корисну модель, 7 тез доповідей. Основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи неодноразово доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях як в Україні та й за кордоном.

Доцільно отримати відповіді на такі питання:

1) Як Ви враховували можливу взаємодію лікарських засобів, рекомендованих для лікування вугрової хвороби, в тому числі адапален та азалеїнову кислоту та цілий перелік антибіотиків – кліндаміцин, еритроміцин, доксициклін та антибактерійних засобів з розробленою Вами схемою при лікуванні хворих?

2) Чому не було проведено аналіз чутливості флори шкіри до фітопрепарату Сангвіртрину у порівнянні з іншими протимікробними препаратами. Це має значний інтерес для огрунтування розробленого методу терапії і інших сфер застосування цього препарату.

**Висновок:** Дисертаційна робота Бочарової Вероніки Володимирівни «Діагностика та лікування вугрової хвороби з урахуванням значення нейрогенних та імунних компонентів в патогенезі дерматозу» є самостійною завершеною науковою працею.

За своєю актуальністю, новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості і вірогідності положень, висновків і рекомендацій робота відповідає вимогам п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів”, затверджених постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, що пред'являються до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Завідувач лабораторії  
ДУ «ІДВНАМНУ» д. м. н.



О. П. Білозоров

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
"ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ  
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"  
ПІДПИСИ ЗАСВІДЧУЮ  
*Григорук*  
(посада) (підпис)

\_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

