

**ВІДГУК**  
**ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**  
на дисертацію Бочарової Вероніки Володимирівни  
«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 ТЕМИ**

Сучасними науковими дослідженнями підтверджено, що вугрова хвороба є мультифакторним захворюванням, із наявністю генетичної детермінації процесу, а до провідних факторів етіопатогенезу відносяться як екзогенні (аліментарні, психоемоційні, фізичні впливи навколишнього середовища та ін.), так і ендогенні, найбільш значимими із яких є різноманітні дисендокринії, патологія з боку органів травлення переважно функціонального характеру. У той же час питання щодо найбільш вагомого пускового чинника виникнення даного захворювання, тривалого його перебігу та високої частоти розвитку резистентних до лікування форм залишаються відкритими. Недостатньо з'ясованими залишаються і нейроімунні зміни в організмі хворих на вугрову хворобу, зокрема – роль нейропептидів у розвитку патофізіологічних змін як на системному, так і на локальному рівнях, а також молекул пептидної природи, які задіяні в ліквідації бактеріальної складової патогенезу акне, зокрема низькомолекулярних катіонних пептидів – дефензинів та ін. Всі вищезазначені особливості і визначають обраний автором напрямок роботи як актуальний з наукової та практичної точок зору в структурі сучасної дерматовенерології.

**СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTI ОСНОВНИХ  
ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ,  
СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ**

Сформульовані у дисертаційній роботі Бочарової В. В. основні наукові положення і висновки ґрунтуються на достатньої кількості репрезентативних

та статистично адекватних спостережень – 223 хворих на вугрову хворобу у віці від 18 до 25 років. Для вивчення патогенетичних механізмів захворювання була застосована достатня кількість клініко-лабораторних досліджень (загальних клініко-лабораторних, психологічних, у тому числі спеціальних – імунологічних).

Детальний аналіз та статистична обробка отриманих даних дозволили дисертанту досягти мети і завдань роботи, зробити чіткі обґрунтовні та достовірні висновки.

## ДОСТОВІРНІСТЬ І НОВИЗНА НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Сформульовані Бочаровою В. В. головні наукові положення, висновки ґрунтуються на результатах поглибленого вивчення хворих на вугрову хворобу, що були отримані за допомогою сучасних інформативних методів дослідження і відповідають поставленим меті і завданням наукової роботи.

У хворих на вугрову хворобу вперше встановлено високу частоту синдрому подразненого кишечника (78,9 %), 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 Р, інтерлейкіну-6, трансформуючого фактору росту – бета.

Вперше виявлено, що у хворих на вугрову хворобу поряд із підвищенням концентрації субстанції Р відбувається зниження рівня ендогенних лігандів опіюїдних 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 в сироватці крові альфа-дефензинів) і змінами кількісно-видового складу порожнини товстого кишечника (зниження *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і підвищення умовно-патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*) та рівнем вмісту у 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 тяжким її перебігом характеризується значним підвищенням рівня інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини – альфа, трансформуючого фактора росту – бета та помірним зниженням інтерферону-гамма; виявлено зворотню кореляцію між IFNγ і IL-6, TGFβ<sub>1</sub> при більш тяжких формах вугрової хвороби.

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

Результати дисертаційної роботи відкривають перспективні напрямки досліджень при вугровій хворобі: поглиблюють і розширюють існуючі уявлення про механізми перебігу, особливості психоемоційної сфери, хронізації, дисбалансу пептидних сполук різної функціональної спрямованості (нейропептиди, ендогенні антимікробні пептиди, цитокіни), що у поєднанні з особливостями біотопів шкіри та порожнини товстого кишечника дають можливість запропонувати нові методики комплексного лікування таких пацієнтів.

Таким чином, наведене вище дозволяє оцінити основні наукові положення та висновки автора дисертаційної роботи як достовірні.

## ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вперше 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 – Сангвірїтрин) у вигляді змащування вранці та ввечері – на початкових етапах із наступною базисною терапією разом із Сангвірїтрином, 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).

Стійкі позитивні віддалені наслідки лікування хворих на вугрову хворобу свідчать про ефективність та підтверджують патогенетичну обґрунтованість комплексного підходу до терапії вугрової хвороби.

Результати роботи впроваджено в практику Одеського, Запорізького, Вінницького, Полтавського, Херсонського, Миколаївського обласних шкірно-венерологічних диспансерів та обласного шкірно-венерологічного диспансеру м. Дніпро, що підтверджується відповідними актами впровадження.

## ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛУ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ РОБОТАХ І АВТОРЕФЕРАТІ

Основні наукові положення, результати та висновки у повній мірі відображено у 34 наукових роботах, у тому числі: 1 монографії (у співавторстві); 24 статтях у наукових виданнях (11 – у моноавторстві), з яких 19 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз даних

наукового цитування; 7 тезах доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій; 1 патенті України на корисну модель.

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних симпозіумах, з'їздах та науково-практичних конференціях з міжнародною участю.

### ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ

Робота Бочарової В. В. написана за традиційним планом, викладена українською мовою на 314 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та двох додатків, ілюстрована 31 таблицями, 73 рисунками; список використаних джерел містить 346 найменувань, з них 230 – кирилицею та 116 – латиницею.

У вступі дисертант визначає мету та завдання дослідження, наводить методи дослідження для їх реалізації, розкриває наукову новизну та практичне значення. Наводить зв'язок з науково-дослідними роботами: 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), що виконана як їх фрагмент.

Аналітичний огляд літератури містить сучасні наукові дані щодо патогенетичних аспектів розвитку та перебігу вугрової хвороби та стан систем, що у найбільшій мірі реалізують патофізіологічні реакції при даному дерматозі (у тому числі пептидні сполуки, а також мікробіом), наводить аналіз сучасних як традиційних, так і відносно нових методик терапії, що застосовуються для лікування пацієнтів із вугровою хворобою. Автором показано стан проблеми на сьогодні не тільки з медичної, але й із соціальної точки зору.

У розділі 2 автор доводить необхідність застосування методів дослідження як загально-клінічних, так і спеціальних. Приводиться опис методів статистичного аналізу, що були застосовані для обробки даних та дозволили зробити достовірні висновки.

У розділі 3 відображено результати загальних клініко-лабораторних досліджень (у тому числі – особливості психоемоційної сфери) хворих до лікування та їх зв'язки з клінічною картиною захворювання. Отримані результати дозволяють констатувати, що зміни психоемоційної сфери у хворих на вугрову хворобу разом із функціональними порушеннями з боку кишечника призводять до підтримання в організмі хворих на вугрову хворобу патологічного кола, стрес-індукованого детермінованого різними складовими: кутанно детермінована складова (висипка на обличчі) призводить до розвитку соціально детермінованої (дисморфофобія) і соматично детермінованої складових (до якої можна віднести наявність у хворих синдрому подразненого кишечника).

У розділі 4 дисертант приводить дані мікробіологічних досліджень шкіри та порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу до лікування, результати яких наглядно ілюстровані рисунками та наведені в таблицях. При цьому встановлено зміни мікробіоти шкіри і порожнини товстого кишечника кількісно-якісного характеру, які свідчать про зниження колонізаційної резистентності дослідженого мікробіому, що впливають на клінічні особливості перебігу захворювання (пустульозні морфологічні зміни шкіри, наявність симптомів синдрому подразненого кишечника) та доводиться їх ймовірний вплив на формування аліментарної (товстий кишечник) і кутанної (шкіра) толерантності.

Розділ 5 присвячено результатам імунологічних обстежень хворих, а саме стану нейропептидів, цитокінів різного функціонального спрямування та ендогенних антимікробних пептидів альфа-дефензинів; наводиться взаємозв'язок їх із особливостями клінічного перебігу дерматозу (кореляційний аналіз із наглядним графічними зображення).

У розділі 6 представлено обґрунтування запропонованої комплексної методики лікування хворих на вугрову хворобу, що базується на особливостях анамнестичних, клінічних (у тому числі – психологічних) та лабораторних (загальних клініко-лабораторних, мікробіологічних та імунологічних), виділяючи при цьому чотири терапевтичні групи (із яких три порівняльні і одна основна, до якої увійшли 79 хворих на вугрову хворобу).

У розділі 7 наведено дані щодо результатів проведеного лікування хворих на вугрову хворобу із детальним описанням клінічних найближчих та віддалених його результатів, у тому числі – динаміку досліджених лабораторних показників (мікробіому шкіри і кишечника, цитокінів, альфа-дефензинів, нейропептидів), що доводить високу ефективність розробленої комплексної методики лікування із послідовним призначенням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної (Сангвірітрин) терапії.

У розділі Аналізу та узагальнення результатів дисертант наводить аналіз отриманих даних, пояснюючи при цьому їх значення при гострозапальному перебігу вугрової хвороби та причинно-наслідковий зв'язок розробленої методики комплексного лікування хворих на вугрову хворобу.

Висновки сформульовані чітко і відображають мету та завдання роботи, обґрунтовні та достовірні.

## ЗАПИТАННЯ І ЗАУВАЖЕННЯ

### Запитання

1. Які все ж таки досліджені показники у найбільшій мірі можуть впливати на формування толерантності (кутаної та аліментарної) у хворих на вугрову хворобу?

2. За рахунок якого механізму дії Даларгину у хворих основної (четвертої) групи вдалося досягти в найбільшій мірі відсутності депресивних станів та зменшення ступеня їх вираженості?

3. Що відображають виявлені зміни з боку досліджених у хворих на вугрову хворобу опіюйдних пептидів – бета-ендорфіну та лей-енкефаліну?

### Зауваження

1. У дисертації мають місце окремі стилістичні та орфографічні помилки.
2. Розділи 6 та 7 доцільніше було б об'єднати в один.
3. Деякі дані, що приведені на рисунках, краще було б надати у вигляді таблиць.

Зазначені зауваження не мають принципового значення і не впливають на позитивну оцінку роботи.

### 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 роботою, у якій міститься нове вирішення актуальної проблеми дерматології – підвищення ефективності лікування хворих на вугрову хворобу, шляхом розробки методу комплексної патогенетичної терапії на підставі вивчення показників нейроімунних механізмів гомеокінезу. За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною значущістю, а також достовірністю наукових положень відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого 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.

Професор кафедри  
шкірних та венеричних хвороб  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України»  
доктор медичних наук, доцент



В. В. Горбунцов