

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, доцента кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету МОЗ України Запольського М.Е. на дисертацію Федорича П.В. «Попередження медико-соціальних наслідків інвазій сечостатевої системи, спричинених трихомонадами та лямбліями – діагностика, комплексна терапія, профілактика», представлену до офіційного захисту в спеціалізованій вченій раді Д 64.603.01 при Державній установі «Інститут дерматології та венерології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

### Актуальність теми

Актуальність роботи зумовлена тим, що за останні декілька десятиліть істотно змінилась патогенність певних мікроорганізмів, що є паразитами або коменсалами сечостатевої системи людини. Виникла гіпотеза, що непатогенні, як вважалось до останнього часу, *Giardia lamblia*, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis* могли зазнати патоморфозу і набути можливості колонізувати сечостатеву систему хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом. Такі властивості могли виникнути при потраплянні цих збудників у сечостатеву систему людини при незахищеному бар'єрними засобами оральному і анальному сексі.

На сучасному етапі важливою є розробка та впровадження нових методів діагностики протозойних інфекцій сечостатевої системи людини. В Україні дотепер не проводилося визначення *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia* в сечостатевій системі через відсутність відповідних діагностичних систем. Крім того, в Україні не проведене генетичного типування *Trichomonas vaginalis*. Також питання щодо патогенності різних морфотипів цього мікроорганізму також залишається відкритим. Для успішного лікування відповідних хворих, слід враховувати стан їх імунної системи, а також склад патогенних й умовно-патогенних мікробних асоціацій, до яких входять збудники протозойних інвазій.

У зв'язку з цим, метою дослідження було обрано підвищити ефективність діагностики, лікування, профілактики інвазій сечостатевої, спричинених *Trichomonas vaginalis* та іншими представниками типу найпростіших на підставі

даних про їх епідеміологію, клініку, властивості збудників, морфоімунопатогенез, а також про наявність супутньої колонізації умовно-патогенними збудниками

### **Завершеність дисертаційного дослідження**

Для досягнення поставленої мети дисертантом були визначені для виконання 9 послідовних завдань дисертаційного дослідження від: розробки оригінальних праймерів для виявлення ДНК *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis* та *Giardia lamblia* методом ПЛР, проведення визначення їх специфічності за допомогою метода секвенування біологічного матеріалу, порівняння ефективності розробленого ПЛР тесту з традиційними методами лабораторної діагностики до розробки і впровадження сучасного алгоритму надання медичної допомоги хворим на сечостатевої трихомоноз з урахуванням методів, що дозволяють виявляти різні види трихомонад та лямблії в урогенітальному тракті для запобігання їх медичних і соціальних наслідків.

Як свідчать матеріали дисертації, здобувачем виконано всі поставлені завдання з системним аналізом тематичної наукової літератури і профільної медичної документації, використанням сучасних і адекватних поставленим завданням методів досліджень (інформаційно-аналітичних, мікробіологічних, імунологічних, молекулярно-генетичних, математико-статистичних), достатнім обсягом проведених експериментів та повноцінною статистичною обробкою їх результатів.

Таким чином наукові положення і висновки дисертаційної роботи Федорича П.В. ґрунтуються на даних клінічних й лабораторних досліджень, статистичної обробки та аналітичного узагальнення їх результатів.

### **Аналіз наявності академічного плагіату та використання результатів раніше захищеної здобувачем кандидатської дисертації**

За результатами рецензування матеріалів дисертаційної роботи «Попередження медико-соціальних наслідків інвазій сечостатевої системи, спричинених трихомонадами та лямбліями – діагностика, комплексна терапія, профілактика» не виявлено ознак наявності академічного плагіату і дублювання результатів, представлених у кандидатській дисертації Федорича П.В. на тему: «Аутоімунокомплексна терапія акантолітичної пухирчатки» (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – Київ, 1998). Практично всі результати досліджень, на основі яких сформульовано основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації докторської дисертації Федорича П.В. є пріоритетними.

### **Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Сформульовані в дисертаційній роботі Федорича П.В. основні наукові

положення і висновки базуються на достатній кількості спостережень. Дисертантом самостійно проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження та лікування 1037 хворих на ІПСШ, а всього в різних дослідженнях враховано дані від більш, ніж 3000 осіб. Правильність здійснення усіх етапів планування, вибору методів і обсягів досліджень, адекватних до означеної мети, обумовили отримання обґрунтованих і достовірних даних, а на їх підставі – формулювання основних положень дисертаційної роботи.

Відповідність стандартам доказової медицини була досягнута адекватністю обсягів досліджень і статистичним опрацюванням результатів кожного з етапів роботи. Усі етапи досліджень виконані відповідно до плану дисертації, логічні та достатні за обсягом для отримання достовірних даних. Викладені висновки впливають з отриманих результатів досліджень, належать дисертантові як підсумок і узагальнення власних досліджень. Рекомендації зроблені фахово і розкривають подальші перспективи досліджень у цьому напрямку, їх використання для практичної медицини.

### **Вірогідність і наукова новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Сформульовані Федоричем П.В. основні наукові положення і висновки базуються на результатах обстеження, що були отримані в результаті використання сучасних інформативних методів досліджень і є адекватними поставленим завданням. У дисертаційній роботі вперше в Україні доведено, що у хворих на протозойні інвазії сечостатевої системи виявлено декілька збудників, а саме: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia*. Вперше показано значну розповсюдженість уражень, спричинених *Giardia lamblia*, *Trichomonas tenax*, та, особливо, *Pentatrichomonas hominis*, сечостатевої системи, хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом з хронічним перебігом. А також, доведено важливу роль вказаних мікроорганізмів в перебігу хронічних інфекції, що передаються статевим шляхом.

Вперше в Україні розроблено та отримано праймери для виявлення нуклеїнових кислот *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia* методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Відповідність праймерів до відповідних ділянок геному заявлених мікроорганізмів підтверджено секвенуванням.

Здобувачем встановлені епідеміологічні особливості трихомонадної інвазії сечостатевого тракту, а саме – поширеність *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis* та *Giardia lamblia*, а також чинники їх розповсюдження, проаналізована сексуальна поведінка в хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом та їх партнерів для встановлення

шляхів статевого зараження.

Автором описані особливості клінічного перебігу трихомонозу в сучасних умовах, а саме – наявність генітальних і екстрагенітальних вогнищ, частота рецидивів, залежно від додаткової колонізації сечостатевих шляхів *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis* та *Giardia lamblia* а також умовно-патогенними анаеробними та мікроаерогенними бактеріями.

Проведено порівняння мікроскопічної, культуральної діагностики та ПЛР при виявленні трихомонад у сечостатевій системі хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Вперше автором виявлено зв'язок протозойних інвазій сечостатевої системи людини з наявністю імунодефіцитних станів.

У роботі вперше показані взаємозв'язки між протозойними інвазіями сечостатевої системи з наявністю бактеріального вагінозу у жінок та дисбактеріозу у чоловіків.

Вперше проведено молекулярне типування *Trichomonas vaginalis*, що циркулюють в Україні, на основі поліморфізму гена актину.

Проведене електронно-мікроскопічне дослідження уражених тканин хворих на трихомоноз та охарактеризовано ультраструктурні особливості атипичних трихомонад та супутньої бактеріальної флори. При цьому вперше отримано клініко-лабораторні дані щодо патогенності овального морфотипу *Trichomonas vaginalis*.

Дисертантом доведено ефективність застосування нового комплексного метода лікування хворих на протозойні інвазії сечостатевої системи із призначенням імунопатогенетичної і процистоцидної терапії.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Федоричем П.В. розроблено концептуальні підходи до діагностики та комплексного лікування протозойних інвазій сечостатевої системи. Вперше впроваджено дієвий алгоритм надання медичної допомоги хворим на сечостатевий трихомоноз із застосуванням лікувально-профілактичних та організаційних підходів для запобігання негативних медичних і соціальних наслідків.

Здобувачем розроблено та впроваджено в практичну охорону здоров'я нові методи комбінованого лікування хворих на протозойні інвазії сечостатевої системи, спричинені як *Trichomonas vaginalis*, так і іншими збудниками протозойних інвазій, а саме, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia*, при поєднаних ураженнях з мікрофлорою, що є асоційованою з бактеріальним вагінозом на тлі порушень імунної системи.

Автором запропоновано системну концепцію і програму профілактичних

та організаційних заходів з боротьби з сечостатевими інвазіями. Вперше створено рекомендації для індивідуальної профілактики протозойних реінвазій сечостатевої системи, викликаних не *Trichomonas vaginalis*.

Результати досліджень включені в програми інтернатури, магістратури та циклів спеціалізації і удосконалення дерматовенерологів в системі післядипломної медичної освіти України.

### **Повнота викладу наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Основні наукові положення, висновки й отримані результати повною мірою освітлені в 49 наукових публікаціях. За результатами дослідження отримано 2 патенти України на корисну модель та 3 патенти України на винахід. Крім того, опубліковано 44 праці, з них 1 методичні рекомендації, 4 статті, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus, Web of Science (3 – англійською мовою). А також 22 статті у фахових виданнях, акредитованих ДАК України (8 написані у моноавторстві), за кордоном вийшло 10 статей, що входять до наукометричних баз Index Copernicus, Google Scholar, PИИЦ, CrossRef, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, WorldCat, Google Scholar, та інших (4 – англійською мовою). 7 статей вийшли у інших наукових виданнях України, та 4 – у матеріалах наукових форумів різного рівня, включаючи міжнародні. Основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи неодноразово доповідалися та обговорювалися на чисельних науково-практичних конференціях, з'їздах, конгресах, семінарах, в тому числі й з міжнародною участю.

### **Відповідність оформлення дисертації вимогам**

Дисертаційна робота Федорича П.В. «Попередження медико-соціальних наслідків інвазій сечостатевої системи, спричинених трихомонадами та лямбліями – діагностика, комплексна терапія, профілактика» викладена українською мовою на 308 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження з аналізом та узагальненням отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури (містить 281 джерело, з них 162 – кирилицею і 119 – латиницею). Робота ілюстрована 34 рисунками та містить 21 таблицю.

У вступі автор розкриває актуальність обраної наукової проблеми, обґрунтовує доцільність досліджень. У розділі відбитий зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами Української військово-медичної академії МО України та НДР ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України». Чітко розкрито наукову новизну і практичне значення роботи.

В огляді літератури наведено сучасні уявлення щодо місця протозойних інвазій у сучасній клінічній медицині, показані основні патогенетичні чинники їх розвитку, способи діагностики та засоби лікування.

Пацієнти та методи досліджень висвітлюють характеристики досліджених пацієнтів, критерії відбору груп обстеження, порівняння та контрольних, а також ретельно описані використані методи дослідження, таким чином, що їх можна відтворити.

В чотирьох розділах власних досліджень наводяться дані щодо:

Можливості виявлення у хворих на протозойні інвазії сечостатевої системи декількох збудників, а саме: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia*. Вперше показано значну розповсюдженість уражень сечостатевої системи, хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом з хронічним перебігом. А також, доведено важливу роль вказаних мікроорганізмів в патогенезі хронічних інфекції, що передаються статевим шляхом.

Розроблення та отримання праймерів для виявлення ДНК (РНК) *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia*. Відповідність праймерів до видоспецифічних ділянок геному заявлених мікроорганізмів було підтверджено за допомогою методу секвенування.

Встановлено закономірності розповсюдження трихомонадної інвазії сечостатевого тракту, а також чинники її розповсюдження, проаналізовані особливості сексуальної поведінки хворих та їх партнерів для встановлення локусів зараження.

Описання особливості клінічного перебігу венеричного трихомонозу в сучасних умовах, а саме – наявність генітальних і екстрагенітальних осередків, частота рецидивів, залежність від додаткової колонізації сечостатевих шляхів *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis* та *Giardia lamblia* а також умовно-патогенними анаеробними та мікроаерогенними бактеріями.

Проведено порівняння мікроскопічної, культуральної діагностики та ПЛР при виявленні трихомонад у сечостатевої системі хворих на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Виявлено зв'язок протозойних інвазій з наявністю імунодефіцитних станів.

Показано взаємозв'язок між протозойними інвазіями сечостатевої системи з бактеріальним вагінозом у жінок та дисбактеріозом у чоловіків.

Проведено молекулярне типкування *Trichomonas vaginalis*, що циркулюють в Україні, на основі гену актину.

Проведення електронно-мікроскопічного дослідження уражених тканин хворих на трихомоноз та охарактеризовано ультраструктурні особливості

атипових трихомонад і супутньої бактеріальної флори. При цьому отримано морфологічні дані щодо можливої патогенності овального морфотипу *Trichomonas vaginalis*.

Науково обґрунтовано застосування нового комплексного метода лікування хворих на протозойні інвазії сечостатевої системи із призначенням імунопатогенетичної і антипротозойної терапії.

Створено нові концептуальні підходи до діагностики та лікування протозойних інвазій сечостатевої системи. Впровадження ефективного алгоритму надання медичної допомоги хворим на сечостатевий трихомоноз із застосуванням лікувально-профілактичних та організаційних підходів, що дозволяють елімінувати різні види трихомонад, а також лямблії для запобігання ускладнень.

Розроблено та впроваджено в практичну охорону здоров'я нових методів комбінованого лікування хворих на протозойні інвазії сечостатевої системи, спричинені як *Trichomonas vaginalis*, так і іншими збудниками протозойних інвазій, а саме, *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia*, в тому числі при поєднаних ураженнях з мікрофлорою на тлі порушень імунітету.

Запропоновано системну концепцію і програму профілактичних та організаційних заходів щодо боротьби з сечостатевими інвазіями. Створення рекомендації для індивідуальної профілактики протозойних реінвазій сечостатевої системи, викликаних не *Trichomonas vaginalis*.

Кожний розділ роботи закінчується узагальненням отриманих результатів, де дисертант демонструє вміння аналізувати матеріал.

Обговорення результатів узагальнюють та коментують клінічні, епідеміологічні та лабораторні дані. Проводиться порівняння з даними інших авторів та обґрунтовуються зроблені заключення.

Висновки впливають з матеріалів дисертації. У них відображено сумарні результати роботи.

Практичні рекомендації є змістовними, доступними для втілення, корисними.

**Разом із загальною позитивною оцінкою роботи необхідно зробити наступні зауваження:**

1. У рукопису мають місце нечисленні стилістичні й орфографічні помилки (с. 35, 59, 86, 167, 232).

2. Висновки можна було б викласти більш стисло, є повтори в другому та третьому пунктах.

**Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б у порядку уточнення окремих положень одержати відповіді на наступні питання:**

1. На чому засновано Ваше твердження, що сечостатевий трихомоноз зазнав певного патоморфозу останніми роками? Якщо це так, то як це відбивається на діагностиці та лікуванні?
2. Які отримані Вами дані свідчать про можливу патогенність *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis*, *Giardia lamblia* для сечостатевої системи людини?
3. В чому, на Ваш погляд, є переваги та недоліки різних методів діагностики сечостатевого трихомонозу, а саме мікроскопічного, культурального та апмліфікації нуклеїнових кислот? Чи завжди для виявлення трихомонад, не характерних для колонізації урогенітального тракту, необхідно застосовувати ПЛР в реальному часі, бо це ж досить коштовно?

**Висновок.** Дисертаційна робота Федорича Павла Володимировича «Попередження медико-соціальних наслідків інвазій сечостатевої системи, спричинених трихомонадами та лямбліями – діагностика, комплексна терапія, профілактика» є закінченим науковим дослідженням, у якому вирішена важлива наукова проблема – підвищення ефективності лікування хворих на інвазії сечостатевої системи, спричинених трихомонадами та лямбліями, шляхом удосконалення діагностики цих станів, розробки рекомендацій щодо заходів їх профілактики, а також розробки методу комплексної терапії на підставі вивчення видової приналежності збудників, клініко-епідеміологічних даних, інвазій сечостатевої системи, спричинених трихомонадами та лямбліями впливу мікробних асоціацій та стану імунологічної реактивності пацієнтів на перебіг захворювання. Дисертація є самостійною завершеною науково-дослідною роботою. Отримані результати дослідження впроваджені в системі охорони здоров'я. За своєю актуальністю, новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості і вірогідності положень, висновків і рекомендацій робота відповідає вимогам згідно 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.

Доцент кафедри дерматології  
та венерології Одеського  
національного медичного  
університету МОЗ України,  
доктор медичних наук

