

ВІДГУК

офіційного опонента кандидата медичних наук, завідувача кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України **Александрук Олександра Дмитровича** на дисертаційну роботу Зюбан Ірини Володимирівни **“Оптимізація лікувальної тактики з урахуванням особливостей клініки та патогенезу алергодерматозів у носіїв мутацій гену FLG”**, поданої до разової спеціалізованої вченої ради 16.12.2024 при ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 222 “Медицина”

Актуальність обраної теми

Проблема алергічних дерматозів і атопічного дерматиту (АД) зокрема - не лише медична, але й економічна проблема, оскільки їх дебют у ранньому дитинстві, тенденція до розвитку тяжких форм перебігу, часті рецидиви та фармакорезистентність у дорослих призводять до порушення працездатності і, як наслідок, до значних економічних втрат.

Наукові дослідження останніх років відкривають все більше доказів та особливостей генетичної складової в розвитку алергодерматозів, зокрема полігенних типів, при яких передається сукупність генетичних факторів, що призводять до формування клінічних маніфестацій (схильність). Наслідком цього є суттєво підвищений ризик розвитку (до 60-80 %) та схильність до більш тяжкого перебігу АД у дітей залежно від захворюваності батьків

Сучасна дерматологія пропонує різноманітні підходи до системного та місцевого лікування хронічних алергічних дерматозів, із різними рівнями їх доказовості, проте висока захворюваність на АД в Україні та світі обумовлює необхідність розробки нових превентивних методів і терапевтичних методик на основі сучасних клініко- патогенетичних наукових даних.

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

Дисертація виконана згідно плану НДР ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» «Визначити роль мутацій гену філагрину в порушенні епідермального бар'єру у хворих на хронічні дерматози та розробити методи корекції виявлених розладів» (№ державної реєстрації 0117U000983)

Оцінка структури, змісту та оформлення дисертації

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій відповідно Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року «Про порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

Робота викладена на 179 сторінках друкарського тексту, побудована за класичною структурою і містить анотацію, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, матеріал та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, а також висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Використані джерела включають 175 найменувань, більшість з яких не старше 10 років і підкреслюють актуальність обраної аспірантом тематики дослідження. Дисертаційна робота проілюстрована 41 рисунком та 11 таблицями. Рукопис завершується додатком зі списком опублікованих праць здобувача за темою дисертації, актами впровадження та патенту. Назва роботи відповідає її змісту.

У вступі інформативно визначена актуальність теми, вірно обрані об'єкт та предмет дослідження, визначені його мета і завдання. Викладені також основні методи дослідження, практичне значення і новизна отриманих результати, публікації за темою дисертації і особистий внесок здобувача.

Розділ I присвячений огляду літератури, складається з 3 підрозділів і містить результати аналізу дисертантом вітчизняної та іноземної літератури

останніх років щодо сучасного погляду на особливості патогенезу, діагностики та лікування алергодерматозів. Матеріал подано таким чином, що з наведених відомостей логічно визначаються невирішені проблемні питання, які лягли в основу власного клінічного дослідження.

Розділ II «Матеріал та методи дослідження» містить детальний опис загальної характеристики пацієнтів, морфологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, мікробіологічні методів дослідження. Статистичні методи обробки даних представлені обґрунтовано та відповідають стандартам сучасної доказової медицини

У III розділі представлені результати обстеження хворих на алергодерматози, що були включені у дослідження, а саме їх клінічна характеристика та результати вивчення функціональних параметрів шкіри у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG. Зокрема, автором було доведено, що у хворих на АД виявлено зниження показників вологості, еластичності, гладкості та пігментації шкіри, причому патологічні зміни перших трьох параметрів були більш вираженими у разі наявності мутації гену FLG.

У IV розділі автором був визначений склад мікробіоти в осередках ураження та на інтактній шкірі обстежених хворих. У результаті проведення мікробіологічних досліджень клінічного матеріалу, отриманого з уражених та інтактних ділянок шкіри хворих, так і з шкіри практично здорових осіб, встановлено домінування представників роду *Staphylococcus*.

Автором було проведено визначення розповсюдженості, рівнів колонізації та видового спектру стафілококів в осередках ураження та на інтактній шкірі хворих на атопічний дерматит. Автором було зазначено, що у структурі мікробіоценозу шкіри, як в осередках ураження, так і на інтактній шкірі, переважав *S. aureus*, кількість ізоляцій якого склала 73,4 % та 65,0 %, відповідно.

При проведенні бактеріологічних досліджень матеріалу із зіву пацієнтів було вилучено 158 клінічних штамів мікроорганізмів, що

відносились до 4 родів: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria* та *Klebsiella*. Ступінь загального мікробного обсіменіння складала від 10^5 до 10^7 КУО/мл

У розділі V автором вивчались функціональні зміни у шкірі під впливом тривалого застосування топічних кортикостероїдів різного складу на шкірі експериментальних тварин. Отримані результати свідчать про наявність відмінностей між препаратами за ступенем їх дії на інтенсивність та розвиток патологічних процесів експериментальних тварин. Доведено, що додавання керамідів до нефторованих кортикостероїдних препаратів запобігає травмуючому впливу кортикостероїдних засобів, що особливо важливо для хворих на atopічний дерматит із мутацією гену FLG.

У розділі VI автор доводить терапевтичну ефективність розробленого комплексного лікування хворих на алергодерматози з використанням фізіотерапевтичних методів шляхом відображення динаміки клінічних проявів захворювання в процесі лікування пацієнтів методом UVB-фототерапії. Позитивні зміни фізіологічних показників стану шкіри в процесі нанесення емолієнту шляхом фонофорезу дозволили автору рекомендувати використання фонофорезу для нанесення емолієнту, що сприяє нормалізації функціональних параметрів шкіри (вологості, еластичності, гладкості та пігментації) у хворих на АД навіть із наявністю мутації гену FLG.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач зробив підсумок роботи на основі отриманих даних, їх ретельного критичного аналізу і обґрунтування своєї точки зору.

Дисертантом сформульовані 7 висновків, які є науково обґрунтованими, мають новизну, логічно випливають з отриманих результатів дослідження і відповідають його завданням.

Практичні рекомендації є коректними та логічними, доступними для використання і конкретними, що робить їх ефективними при діагностиці та лікуванні хворих на алергодерматози.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Основні результати дисертації повністю висвітлені у 12 наукових роботах, з них 1 - у фахових журналах бази Scopus, 5 – у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 1 – у періодичних наукових виданнях інших держав, 4 тез у збірниках матеріалів конференцій та конгресів, оформлений 1 патент України на корисну модель.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

Автором вперше описані особливості клінічних проявів у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG. Вперше визначені особливості біоценозу та показників фізіологічного стану шкіри у хворих на алергодерматози із визначеною мутацією гену FLG.

Експериментально доведено перевагу зовнішньої терапії хворих на алергодерматози із використанні нефторованих топічних кортикостероїдів, що містять кераміди.

Обґрунтовано доцільність використання UVB-терапії у хворих на алергодерматози на підставі поєднаного вивчення динаміки клінічних проявів захворювання, біоценозу шкіри та показників її фізіологічного стану.

Доведено переваги застосування емолієнтів методом фонофорезу у комплексі лікування хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG.

Результати цієї роботи значно доповнили наявні наукові знання про особливості діагностики та лікування алергодерматозів. Це підкреслює важливі науково-освітні аспекти роботи та її важливе теоретичне значення.

Практичне значення результатів дослідження

Розроблено комплексний метод лікування хворих на алергодерматози із використанням UVB-терапії.

Запропоновано метод зовнішньої терапії хворих на алергодерматози, особливо із мутацією гену FLG, із застосуванням емолієнтів методом фонофорезу.

Запропоновано визначення біоценозу та показників фізіологічного стану шкіри для оцінки ефективності лікування хворих на алергодерматози.

Розроблено метод визначення групи ризику розвитку тяжкого перебігу алергодерматозів шляхом виявлення мутації гену FLG.

Матеріали дисертації впроваджено в практику роботи комунальних закладів охорони здоров'я: ДУ, «ІМІ НАМН», ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», КНП ХОР «ХОКШВД № 1», що підтверджено відповідними актами впровадження. Теоретичні положення й практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі на кафедрі дерматовенерології та хірургічної дерматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушення академічної доброчесності.

Під час детального розгляду дисертаційної роботи не було виявлено будь-яких порушень академічної доброчесності, зокрема академічного плагіату, само плагіату, фабрикації та фальсифікації.

Дискусійні запитання та зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи.

1. Чи була виявлена супутня патологія у обстежених хворих на АД і її можливий вплив на перебіг дерматозу?

2. Чи супроводжувались у хворих на АД із мутацією в гені FLG реакції на типові тригери (наприклад, побутові алергени чи алергени тваринного походження) особливостями, відмінними від таких у хворих без даної мутації?

Дисертація є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке в цілому можна оцінити позитивно. Принципових недоліків щодо структури, змісту, тексту, оформлення і обсягу в представленій науковій дисертаційній роботі не виявлено.

Інколи у тексті дисертаційної роботи виявляються друкарські помилки та певні стилістичні недоліки. Необхідно ще раз підкреслити, що наведені зауваження істотно не зменшують науково-теоретичної та практичної цінності представленої дисертаційної роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Зюбан Ірини Володимирівни на тему «Оптимізація лікувальної тактики з урахуванням особливостей клініки та патогенезу алергодерматозів у носіїв мутацій гену FLG» є завершеною науковою працею, яка виконана дисертантом особисто на сучасному науково-методичному рівні, має наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

У дисертаційній роботі наведені клінічне обґрунтування, теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального науково-практичного завдання – підвищення ефективності комплексного лікування алергодерматозів на підставі з'ясування взаємозв'язку між мутаціями гену FLG та особливостями клінічних проявів, розробці методів корекції виявлених порушень.

Дисертаційна робота Зюбан Ірини Володимирівни на тему «Оптимізація лікувальної тактики з урахуванням особливостей клініки та патогенезу алергодерматозів у носіїв мутацій гену FLG», повністю відповідає вимогам п.п. 6,7,8,9 “Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р.

№44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 р. №341, та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. І може бути представлена до офіційного захисту, а її автор Зюбан Ірина Володимирівна повністю заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціалізація 14.01.20-«Шкірні та венеричні хвороби»).

Офіційний опонент

кандидат медичних наук,
завідувач кафедри дерматології та
венерології Івано-Франківського
національного медичного університету
МОЗ України

Александрук О.Д.