

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківського національного медичного університету МОЗ України **Болотної Людмили Анатоліївни** 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 дисертації. Дисфункція шкірного бар'єру відіграє вирішальну роль у виникненні та прогресуванні запальних захворювань шкіри, таких як atopічний дерматит (АД), екзема, іхтіоз, кератодермії, псоріаз. Вивчення будови і функції епідермального бар'єру, а також розробка та вдосконалення методів терапії, спрямованих на його відновлення при різних станах, продовжується і в останнє десятиліття. За період з 2015 по 2024 рр. опубліковано понад 600 робіт у базі PubMed.

У шкірі пацієнтів з АД та іншими дерматозами зменшується загальна кількість ліпідів, порушується структура керамідів, збільшується трансепідермальна втрата вологи, знижується антимікробна активність, що сприяє розвитку імунного запалення. Мутації в гені філагрину (ФЛГ) спочатку були визначені як причина вульгарного іхтіозу, а згодом як основний фактор схильності до АД у 18-48% хворих. Разом з цим, не завжди вдається визначити зв'язок мутацій цього гену з початком та/або клінічними проявами алергічних хвороб шкіри.

Мікробіом шкіри є ще одним фактором, який має значення в патогенезі алергодерматозів (АлД). Однак не зрозуміло, дисбактеріоз шкіри є одним із симптомів чи однією з причин хвороб, розвитку вторинних інфекцій, які важко піддаються лікуванню.

Враховуючи специфіку патогенезу та перебігу АлД, у зовнішній терапії основними та найбільш ефективними є топічні кортикостероїди (ТКС), які при тривалому застосуванні спричиняють не тільки атрофію, а й зміни ліпідного бар'єру шкіри.

У зв'язку з вищенаведеним, дисертаційна робота Зюбан Ірини Володимирівни, яка присвячена актуальній проблемі дерматовенерології – оптимізації підходів до лікування АлД на підставі визначення генетичних та клінічних особливостей, стану мікробіоти і патоморфологічних змін шкіри під впливом ТКС, є актуальною та своєчасною.

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

Виконана дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи 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), автор є співвиконавцем теми.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Вперше у хворих на АлД визначено зв'язок анамнестичних та клінічних особливостей з наявністю мутації гену ФЛГ.

Вперше у пацієнтів з АД, істинною екземою (ІЕ) та мутаціями гену ФЛГ встановлено порушення мікробіоти шкіри, залежні від тяжкості дерматозу. Розширено дані щодо мікробіоценозу шкіри при АлД, з'ясовано зміни якісного та кількісного складу мікроорганізмів уражених ділянок та інтактної шкіри хворих, встановлено домінування представників роду *Staphylococcus* не тільки у вогнищах ураження, а й на шкірі практично здорових осіб. Підтверджено важливу роль *S. aureus* у перебігу АлД, збільшенні ризику інфекційних ускладнень.

Вперше охарактеризовано порушення фізіологічного стану і бар'єрної функції шкіри у хворих на АД та ІЕ з мутацією гену ФЛГ.

Доведено на підставі експериментально-морфологічних порівняльних досліджень, що оптимізація зовнішньої терапії хворих на АлД, зокрема АД із

мутацією гену ФЛГ, полягає у використанні нефторованих топічних стероїдів з керамідами.

Дисертанткою розроблено і науково обгрунтовано доцільність застосування у хворих з АлД UVB-терапії як найбільш ефективного різновиду лікування світлом на підставі результатів клінічного, лабораторного та інструментального методів обстеження. Визначено, що фонофорез емолієнту сприяє нормалізації функціональних параметрів шкіри у хворих, навіть при наявності мутації гену ФЛГ.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів. Робота має фундаментальний характер і обгрунтовану практичну складову. Проведені дослідження дозволяють розширити сучасні уявлення про механізм розвитку АлД та науково обгрунтувати необхідність удосконалення діагностичних та розробки лікувально-профілактичних заходів.

Розроблено комплексний метод лікування хворих на АД та ІЕ з використанням вузькосмугової UVB-терапії, що дозволяє покращити результати. Запропоновано методику введення емолієнта шляхом ультразвуку, доведено переваги фонофорезу місцевого засобу в лікування хворих на АлД з мутацією гену ФЛГ.

Розроблено метод визначення групи ризику розвитку тяжкого перебігу дерматозів шляхом виявлення мутації гену ФЛГ.

Вперше доведено доцільність вивчення біоценозу та показників фізіологічного стану шкіри для оцінки ефективності лікування хворих на АД та ІЕ.

Результати дисертації впроваджено в клінічну практику ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН», ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», КНП ХОР «ХОКШВД № 1», навчальний процес кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету (акти впровадженнь результатів дослідження представлено у додатку Б).

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, отриманих результатів досліджень і висновків, сформульованих в дисертації. У дисертації представлені фактичні дані та теоретичні узагальнення, які є власним науковим здобутком автора. Дисертаційне дослідження характеризується системним підходом до вивчення проблеми відповідно до теми і завдань, поставлених здобувачем. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідає вимогам до наукових медичних досліджень.

Основні положення роботи викладено на підставі аналізу літературних джерел та результатів власних досліджень. Інформаційна база дослідження, сформована зі 175 джерел наукової літератури, переважно англійської, достатня за обсягом, репрезентативна. Дисертація виконана на клінічному матеріалі, що містить результати обстеження 130 хворих на АлД. Наведені висновки та рекомендації базуються на комплексному вирішенні завдань з використанням адекватних методів дослідження. Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Обробку й аналіз одержаних результатів здійснено із застосуванням методів статистичного аналізу з використанням пакету ліцензованих комп'ютерних програм.

Отже, можна констатувати, що наукові положення, висновки та практичні рекомендації роботи є достатньою мірою обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати дисертації повністю відображено в 12 наукових роботах, з них одна у журналі, внесеному до міжнародної наукометричної бази Scopus, 5 – у фахових журналах, рекомендованих МОН України, одна – у періодичних наукових виданнях інших держав, 4 тез у збірниках матеріалів конференцій та конгресів, отримано 1 патент України на корисну модель. Основні наукові результати роботи апробовано на наукових конференціях та конгресах різного рівня.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність у цілому. Дисертаційна робота викладена на 185 сторінках машинописного тексту (основний текст – 154 сторінки), ілюстрована 11 таблицями та 41 рисунком. Список літератури містить 175 бібліографічних посилань, з яких 137 – латиницею.

Дисертація має традиційну будову, оформлена відповідно до державних стандартів (наказу № 759 МОН України від 31.05.2019) і діючих вимог МОН України, складається з анотації, переліку умовних скорочень, списку публікацій здобувача за темою дисертації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Викладення матеріалу відзначається логічною послідовністю, а стиль написання є науковим, враховуючи міжнародну і вітчизняну термінологію. Слід відмітити досить високу якість технічного оформлення дисертації, інформативність та чіткість малюнків і таблиць, які не дублюють текст, мають власне інформаційне значення.

В анотації у стислій формі наведені основні результати дослідження із акцентом на наукову новизну та практичне значення роботи. Анотація викладена державною та англійською мовами, містить список публікацій за темою дослідження і за змістом відповідає дисертації.

У вступі дисертант висвітлює актуальність проблеми, чітко формулює мету та завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження, відзначає зв'язок з плановими науково-дослідними роботами установи, особистий внесок у виконання роботи, розкриває наукову новизну та практичну цінність роботи, наводить інформацію про апробацію результатів дослідження, кількість публікації та структуру дисертації.

Автором представлено сучасний, методологічно правильно оформлений огляд літератури, який містить проміжні висновки і окреслює коло невирішених і дискусійних запитань, які необхідно детально і всебічно

вивчати. Об'єм розділу достатній, тест структурований, більшість посилань становлять роботи останніх 5 років.

У другому розділі дисертації «Матеріали та методи досліджень» представлено загальну характеристику пацієнтів з АД та ІЕ, методів обстеження (клінічні, морфологічні, молекулярно-генетичні, мікробіологічні, інструментальні, статистичні).

Третій розділ «Результати обстеження хворих на алергодерматози» структурований на два підрозділи, перший присвячений клінічній характеристиці, другий – функціональним параметрам шкіри хворих з мутацією гену ФЛГ. Визначено тяжкість дерматозів за шкалами SCORAD та EASI, наявність у хворих мутації 2282del14 у гені ФЛГ, його генетичні варіанти при АД. На підстав аналізу даних анамнезу життя і хвороби, клінічних проявів дерматозів, значень показників вологості, еластичності, гладкості та пігментації шкіри залежно від наявності мутації у гені ФЛГ визначено певні відмінності, які враховувалися при розробці підходів до лікування і профілактики.

У розділі 4 «Мікробіотичний стан шкіри хворих на алергодерматози» автором наведено результати вивчення у хворих складу мікробіоти у вогнищах ураження та на інтактній шкірі, верхніх дихальних шляхах, визначення розповсюдженості, рівня колонізації та видового спектра стафілококів на ураженій та неурраженій хворих. Встановлено, що збільшення тяжкості дерматозу та наявності мутацій у гені FLG супроводжується посиленням розладів мікробіоти шкіри. При визначенні чутливості до антибіотиків штамів *S. aureus*, вилучених з вогнищ ураження шкіри хворих АД, звертає увагу виявлення досить високого відсотку штамів, резистентних до цефалоспоринів, тетрациклінів, аміноглікозидів, фторхінолонів, лінкозамідів та макролідів. Отримані результати диктують необхідність застосування методу загального немедикаментозного впливу на шкіру хворих.

У п'ятому розділі «Морфологічні зміни у шкірі під впливом тривалого

застосування топічних стероїдів різного складу» представлено результати дослідження впливу ТКС різного складу на шкіру морських свинок. Автор стверджує, що додавання керамідів до нефторованих кортикостероїдних препаратів дозволяє уникати побічних явищ, насамперед атрофії. Визначений факт особливо цінний при лікуванні хворих на АД з наявністю мутацій гену, що регулює бар'єрну функцію шкіри.

Розділ 6 «Терапевтична ефективність розробленого комплексного лікування хворих на алергодерматози з використанням фізіотерапевтичних методів» висвітлює кращу позитивну динаміку клінічних проявів обох дерматозів, підтвержену значеннями індексів SCORAD та EASI, під впливом комплексної терапії вузькосмугової UVB терапії на фоні базисного лікування. На підставі достовірних змін функціональних параметрів шкіри доведено доцільність застосування удосконаленої методики введення емолієнтів шляхом фонофорезу у хворих на АлД з наявністю мутації гену ФЛГ.

Усі розділи власних досліджень викладено в логічній послідовності, завершуються резюме. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних таблиць та рисунків

У розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, коротко викладено основні отримані результати, надано їх аналіз та коментар. Розділ містить два обов'язкових компонента – пояснення тим змінам, які виявлено в процесі дослідження та порівняння власних даних з результатами інших дослідників з цієї проблеми.

Висновки зроблені на фактичному матеріалі та результатах дослідження, є логічними, показують основні результати і свідчать про досягнення поставленої мети. Практичні рекомендації сформульовано детально, послідовно, зрозуміло і чітко, тому вони можуть бути легко використані у щоденній клінічній практиці.

Список використаних джерел оформлений належним чином. Наведений об'єм використаних джерел свідчить про всебічний аналіз та

детальний відбір даних літератури для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного дослідження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Під час рецензування дисертаційної роботи Зюбан І.В. виникли окремі зауваження щодо її змісту та оформлення:

1. У тексті є поодинокі граматичні та стилістичні помилки, відсутні деякі скорочення слів відповідно переліку умовних скорочень.

2. Диніміку клінічних показників (еритема, ліхеніфікація, лущення) під впливом терапії у підрозділі 6.1 доречніше було навести у таблицях.

Разом з тим, вказані зауваження не носять принципового характеру, не знижують наукової цінності дослідження та його практичної значущості.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити автору наступні запитання:

1. У чому перевага вузькосмугової фототерапії у пацієнтів з алергодерматозами, що мають мутацію 2282del14 у гені філагрину?

2. Чому Ви обрали вимірювання вологості шкіри у хворих на atopічний дерматит та істинну екзему з мутацією гену філагрину? Чи залежали значення показників від віку хворих?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації, при цьому рівень оригінальності тексту склав 86,5%.

За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено наявність окремих співпадінь з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на бібліографічні джерела інформації, загальноживаними словосполученнями. Виявлені у роботі запозичення не мають ознак плагіату. Таким чином, дисертаційна робота визначається самостійною оригінальною працею і не містить порушень академічної доброчесності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Зюбан Ірини Володимирівни «Оптимізація лікувальної тактики з урахуванням особливостей клініки та патогенезу алергодерматозів у носіїв мутацій гену FLG» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яка вирішує важливу науково-практичну задачу сучасної дерматовенерології щодо підвищення ефективності лікування хворих на АД та ІЕ шляхом застосування вузькосмугової UVB-фототерапії та введенням емолієнту шляхом фонофорезу на підставі встановлення патогенетичної ролі мутацій гену ФЛГ, порушень мікробіоти і структурно-функціональних параметрів шкіри.

За актуальністю теми, обсягом та методологічним рівнем проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням та повнотою висвітлення результатів дослідження в опублікованих працях, особистим внеском здобувача дисертаційна робота Зюбан І.В. «Оптимізація лікувальної тактики з урахуванням особливостей клініки та патогенезу алергодерматозів у носіїв мутацій гену FLG» у повній мірі відповідає вимогам «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 та оформлена відповідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

професор кафедри дерматовенерології
та хірургічної дерматології ХНМУ
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Людмила Болотна