

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України **Калюжної Лідії Денисівни** 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**

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної проблеми дерматології, а саме - підвищенню ефективності комплексного лікування алергодерматозів на підставі з'ясування взаємозв'язку між мутаціями гену FLG та особливостями клінічних проявів, розробці методів корекції виявлених порушень.

Незважаючи на те, що мутації FLG не несуть органоспецифічного характеру, проте є підстави вважати, що вони беруть участь в розвитку atopічних захворювань «віддалених» органів. Проведені раніше дослідження показали, що мутації гену філагрину спостерігаються у 25-30 % хворих на atopічний дерматит.

Крім того, деякі клінічні особливості перебігу захворювання не завжди можливо пояснити тільки наявністю мутації. Також, певну роль у патоморфозі дерматозів, збільшенні тяжкості їх перебігу та торпідності до терапії, що проводиться, відіграють і біотропні фактори навколишнього середовища, зокрема бактеріальні збудники

На жаль ця інформація недостатньо використовується в клінічній медицині, суттєво стримується використання даних про генетичні основи захворювань в стандартах лікування та профілактики. Тому проведення поглибленого дослідження шкіри хворих на хронічні дерматози для визначення взаємозв'язку функціональних змін з наявністю або відсутністю

мутацій гену філагрину del2282, та клінічними особливостями даних захворювань залишається актуальним та потребує подальшого вивчення для оптимізації лікувально-профілактичної корекції виявлених порушень.

### **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)

### **Наукова новизна результатів дослідження, їх теоретичне значення**

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 з мутацією гену FLG.

Експериментально доведено, що оптимізація зовнішньої терапії хворих на алергодерматози полягає у використанні нефторованих топічних стероїдів, що містять кераміди.

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

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.

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

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність базуються на достатній кількості пацієнтів - 130 хворих (з яких 68 мали діагноз atopічний дерматит, а 62 – істинну екзему) та використанні належних методів діагностики та статистичного аналізу, котрі дозволяють вирішити завдання дослідження та досягти мети цієї роботи.

### **Оцінка структури, змісту та оформлення дисертації**

Дисертація оформлена згідно чинним вимогам, вона має анотацію, в тому числі англійською мовою, перелік умовних позначень, вступ, аналітичний огляд літератури, матеріали та методи, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, літературні джерела та додатки.

Розділ 1 «ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ» віддзеркалює сучасні погляди на проблему, яка вивчалася і свідчить про її високу актуальність та значущість. Автор демонструє глибоке знання всіх питань, що стосуються теми роботи, завдяки аналізу 175 сучасних джерел.

У розділі 2 «МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ» докладно відображені характеристики пацієнтів та методів дослідження, зокрема морфологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, мікробіологічні етапи дослідження, критерії включення та виключення хворих, статистичний аналіз. Почувається, що автор добре володіє зазначеними методами.

У розділі 3 «РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ» автором подана ретельна клінічна характеристика хворих на алергодерматози, представлені результати вивчення функціональних параметрів шкіри у хворих на алергодерматози з мутацією гену FLG. У виборці хворих на алергодерматози з мутацією в гені FLG дисертантом було відзначено різні генотипічні варіанти: гетерозиготи (81,6%) та гомозиготи (18,4%) за делецією 2282del14.

У розділі 4 «МІКРОБІОТИЧНИЙ СТАН ШКІРИ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ» автором був визначений склад мікробіоти в осередках ураження (*locus morbi*) та на інтактній шкірі хворих на алергодерматози. Отримані дані показали високу концентрацію золотистого стафілокока не лише у вогнищах ураження алергічним процесом, але й поза їх межами на шкірі осіб з atopічними проявами, у порівнянні з обсіменінням шкіри при екземі і у здорових осіб, а завдяки наявності суперантигенів може чинити алергізуючу дію як на організм людини взагалі так і на шкірні покрови, а отже призводити до дебюту та прогресування алергодерматозів.

При визначенні складу мікробіоти верхніх дихальних шляхів хворих на алергодерматози автором було доведено, що більше ніж у 56,8 % хворих *S. aureus* колонізує слизову носових ходів, внаслідок чого персистуюча

інфекція провокує формування «порочного кола», який і є основою формування хронічних алергічних захворювань.

На наступному етапі досліджень було проведено визначення розповсюдженості, рівнів колонізації та видового спектру стафілококів в осередках ураження (*locus morbi*) та на інтактній шкірі хворих на atopічний дерматит. Отримані дані свідчать про наявні, але менш виражені у порівнянні з atopічним дерматитом дисбіотичні порушення у мікробіоценозі хворих на істинну екзему.

Розділ 5 «МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ШКІРІ Е ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТОПІЧНИХ СТЕРОЇДІВ РІЗНОГО СКЛАДУ». Дисертантом отримані результати експериментального дослідження впливу топічних стероїдів різного складу на шкіру морських свинок, які свідчать про наявність відмінностей між препаратами за ступенем їх дії на інтенсивність та розвиток патологічних процесів у шкірі експериментальних тварин. Додавання керамідів до нефторованих кортикостероїдних препаратів запобігає травмуючого впливу гормонів, що особливо важливо для хворих на atopічний дерматит із мутацією гену FLG.

У розділ 6 «ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБЛЕНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ ФІЗІОТЕРАПЕВТИЧНИХ МЕТОДІВ» представлена динаміка клінічних проявів захворювання в процесі лікування пацієнтів методом UVB-терапії. Автором зазначено, що у групі хворих, що одержували UVB-терапію наприкінці лікування, зазначено достовірне зниження показника за шкалою SCORAD у середньому на  $31,4 \pm 4,7$  %, досягаючи  $27,4 \pm 3,0$  балів. У групі базисної терапії також зареєстровано позитивну динаміку, але у меншому ступені – у середньому на  $20,5 \pm 2,7$  % - до  $34,2 \pm 2,9$  балів.

Також у розділі представлена динаміка змін фізіологічних показників стану шкіри в процесі введення емолієнту шляхом фонофорезу у пацієнтів з алергодерматозами. Доведено достовірне підвищення гладкості шкіри

хворих, що отримували емолієнти шляхом фонофорезу —  $31,1 \pm 1,9$  у.о. порівняно із застосуванням шляхом аплікації —  $26,5 \pm 1,8$  у.о. Використання фонофорезу для введення емолієнту сприяє нормалізації функціональних параметрів шкіри (вологості —  $45,3 \pm 2,4$  у.о, еластичності —  $27,6 \pm 2,1$  у.о., гладкості —  $31,1 \pm 1,9$  у.о та пігментації —  $29,0 \pm 2,1$  у.о) у хворих на алергодерматози навіть із наявністю мутації гену FLG.

Роботу завершують аналіз та узагальнення результатів. Висновки та практичні рекомендації випливають із результатів дисертаційного дослідження і є науково обґрунтованими.

**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.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

При детальному розгляді дисертаційної роботи Зюбан І.В. порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не виявлено.

**Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Дисертаційна робота Зюбан І.В. присвячена підвищенню ефективності комплексного лікування алергодерматозів на підставі з'ясування взаємозв'язку між мутаціями гену FLG та особливостями клінічних проявів, розробці методів корекції виявлених порушень..

Достатнє оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності відображено в дизайні дослідження, обґрунтуванні та використанні методів статистичного аналізу, виборі методик обстеження та інтерпретації отриманих даних. Об'єкт, предмет, мета та завдання дослідження вірно сформульовані і є логічними для обраної теми.

Завдяки ґрунтовному підходу до постановки низки дослідницьких питань в межах обраної теми і критичному осмисленню даних достовірність отриманих результатів, сформованих в дисертаційній роботі положень і оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності не викликає сумнівів.

### **Зауваження до дисертаційної роботи та запитання до дисертанта**

Суттєвих зауважень до змісту та оформлення дисертаційного дослідження не виявлено, наявні поодинокі стилістичні та орфографічні помилки. Проте, ці зауваження не знижують наукової та практичної значущості отриманих результатів.

В якості наукової дискусії хотілось би отримати від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1. В чому, на вашу думку, полягає особливість застосування емольєнтів методом фонофорезу?
2. Яку роль відіграють *S.aureus* у колонізації уражених ділянок шкіри хворих на АД?

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

Дисертаційна робота здобувачки Зюбан І.В. «Оптимізація лікувальної тактики з урахуванням особливостей клініки та патогенезу алергодерматозів у носіїв мутацій гену *FLG*» є самостійно виконаною 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**

доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри дерматовенерології,  
алергології, клінічної та лабораторної імунології  
Національного медичного університету  
охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика МОЗ України

Калюжна Л.Д.