

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Дудченко Миколи Олексійовича
на дисертаційну роботу Деркач Н.В. на тему:**

**«Удосконалення персоналізованої діагностики та лікування хворих на
атопічний дерматит з урахуванням ендотоксин-опосередкованих факторів
імунопатогенезу», подану на здобуття наукового ступеня**

кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

**Актуальність теми та її зв'язок з науковими галузевими та державними
програмами, планами, темами.**

Атопічний дерматит є хронічним запальним захворюванням шкіри, що становить серйозну проблему громадського здоров'я у всьому світі. На АД страждає 10-20% педіатричного та 1-3% дорослого населення

Багато досліджень описують тісний зв'язок між мікроорганізмами кишечника та розвитком АД. Проте ці дані є суперечливими. Мікробна стимуляція дендритних клітин через Toll-подібні рецептори на рівні слизової оболонки шлунково-кишкового тракту або інших лімфоїдних тканин в ранньому віці може стимулювати регуляторні Т-клітини, які в свою чергу через виділення інтерлейкіну 10 та трансформуючого фактору росту β захищають від розвитку алергії. З іншого боку у пацієнтів в яких вже розвинувся атопічний дерматит ендотоксин грамнегативних бактерій призводить до активації як Т-хелперів 1 типу так і Т-хелперів 2, 17, 22 типів. Такі дані, очевидно, пов'язані з поліморфізмом генів, які відповідають за біологічні ефекти ендотоксину, а саме генів рецепторів CD14 (C-159T), TLR-4 (A-896G, 1196 C>T). Проте незважаючи на велику кількість досліджень, які були проведені в даній області, у літературі відсутня інформація щодо дослідження поліморфізму генів CD14 та TLR-4 при атопічного дерматиті в українській популяції, що може мати важливе практичне значення для прогнозу ризику розвитку хвороби.

Відсутні дані про інтеграцію клінічних та імунологічних параметрів з урахуванням поліморфізму генів рецептору CD14/TLR4 при atopічному дерматиті.

Не вивчена ефективність пробіотиків у хворих на atopічний дерматит з урахуванням імунологічних та генетичних особливостей ендотоксин-залежного запалення.

Тому вивчення клініко-епідеміологічних особливостей, імунологічних параметрів системного хронічного запалення, та визначення асоціації між поліморфізмом генів рецепторів CD14 (C-159T), TLR-4 (A-896G, 1196 C>T) і ризиком розвитку atopічного дерматиту у хворих на atopічний дерматит, а також впливу даного поліморфізму на стан хронічного системного запалення у хворих на atopічний дерматит є актуальним і перспективним напрямком, та дозволяє розширити уявлення про патогенез й оптимізувати лікування хворих.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему "Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ПСШ з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля" (№ держреєстрації 0115U002359, строки виконання 2015-2019 рр.).

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, отриманих результатів досліджень і висновків, сформульованих у дисертації.

Дисертація побудована за класичною схемою з докладним викладенням отриманих результатів, їх глибоким і всебічним аналізом з широким залученням сучасних літературних джерел, що дало автору можливість сформулювати основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації.

Запропоновані наукові положення та висновки базуються на комплексному вирішенні завдань з використанням адекватних сучасних методів дослідження. Робота виконана на достатньому для аналізу фактичному матеріалі – комплексному обстеженні 96 пацієнтів за допомогою загальноклінічних, інструментальних методів, анкетування, імунологічних, молекулярно-генетичних методів, та статистичного аналізу.

Наукова новизна положень, висновків і рекомендацій.

У роботі автором вперше був вивчений поліморфізм генів рецепторів CD14 (C-159T), TLR-4 (A-896G, 1196 C>T) та його асоціація з ризиком розвитку atopічного дерматиту: було встановлено, що алель С поліморфної ділянки С-159Т CD14 рецептора й алель G поліморфної ділянки А-896G TLR-4 асоційовані з підвищеним ризиком розвитку АД, відповідно алель Т поліморфної ділянки С-159Т CD14 рецептора, та алель А поліморфної ділянки А-896G TLR-4 асоційовані зі зниженим ризиком захворювання.

Автор вперше на достовірно значущому рівні виявила, що у пацієнтів з АД з генотипом СС поліморфізму С-159Т гена рецептора CD14 додавання пробіотики до стандартної терапії є ефективним у зменшенні клінічних проявів atopічного дерматиту та нормалізації імунологічних параметрів системного хронічного запалення.

Вперше науково доведена доцільність застосування персоналізованого підходу до діагностики та лікування хворих на atopічний дерматит шляхом виділення груп пацієнтів з імуноглобулін Е-залежною й імуноглобулін Е-незалежною формами, імунопатогенетично обумовленого призначення пробіотиків на основі визначення клінічних критеріїв, параметрів шкірних прик-тестів, концентрації цитокінів у периферичній крові з урахуванням поліморфізму генів рецепторів ендотоксину CD14/TLR-4.

Повнота викладення основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій в опублікованих роботах.

Основні положення дисертації повністю відображені в авторефераті та 12 наукових працях, зокрема 8 статтях у наукових фахових виданнях України (2 одноосібні), 1 – у виданні, що індексується міжнародною наукометричною базою Scopus, 4 тезах доповідей наукових конференцій і симпозіумів.

Практичне значення отриманих результатів дослідження.

Розроблений і впроваджений у практику патогенетично обґрунтований і диференційований спосіб комплексного обстеження та лікування хворих з atopічним дерматитом. Визначення клінічних критеріїв, параметрів шкірних прик-тестів, концентрації цитокінів у периферичній крові, встановлення

імуноглобулін Е-залежної або імуноглобулін Е-незалежної форми та визначення поліморфізму генів рецепторів ендотоксину CD14/TLR-4, дозволяють диференційовано підходити до лікування хворих на atopічний дерматит та можуть слугувати додатковими критеріями персоналізованого призначення пробіотиків у дорослих хворих на АД з метою підвищення ефективності лікування.

Окрім того визначення поліморфізму генів рецепторів CD14/TLR-4 є раціональним для прогнозування ризику розвитку АД.

Отримані в ході дослідження дані можуть бути використані в практичній діяльності лікарів-дерматовенерологів і дерматопатологів, у підготовці лікарів різних спеціальностей як на рівні навчання в медичних університетах, так і в закладах післядипломної освіти.

Отримані в роботі нові дані застосовуються в практичній діяльності комунального підприємства “Волинський обласний шкірно-венерологічний диспансер” Волинської обласної ради та державної установи “Інститут дерматології та венерології Національної академії медичних наук України”.

Результати дисертації впроваджені в педагогічний процес кафедр: дерматовенерології, клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету; шкірних та венеричних хвороб з курсами патоморфології та фтизіатрії Ужгородського національного університету.

Структура та обсяг дисертації.

Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, узагальнення й аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 39 таблицями, 7 рисунками. Список використаної літератури містить 204 джерела, зокрема 21 – кирилицею, 183 – латиницею.

У вступі здобувачкою обгрунтований вибір теми дослідження, викладені наукова новизна, практичне значення, особистий внесок, апробація отриманих результатів.

В огляді літератури в чотирьох підрозділах наведені сучасні уявлення про епідеміологію, етіологію та патогенез, клінічні прояви при atopічному дерматиті, роль спадковості та значення молекулярно-генетичних досліджень у дерматології, а також підходи до ведення пацієнтів з atopічним дерматитом. Показана доцільність подальшого вивчення молекулярно-генетичних механізмів розвитку, розробки та впровадження нових діагностичних і лікувальних технологій. Окрему увагу автор присвятила ролі пробіотиків у модифікації хронічного запалення при atopічному дерматиті та інших atopічних захворюваннях.

У другому розділі *“Матеріали та методи дослідження”* надана загальна характеристика 96 пацієнтів з atopічним дерматитом, наведені критерії включення та виключення з дослідження, методика визначення ступеня тяжкості за SCORAD з урахуванням клінічних проявів (еритеми, набряку, мокнуття (кірки), екскоріацій, ліхеніфікації, сухості, площі ураження шкіри та суб'єктивних ознак), оцінки якості життя, методи проведення алергопроб, визначення вмісту цитокінів та загального IgE, визначення поліморфізму генів CD 14 та TLR-4, а також статистичні.

У третьому розділі *«Результати власних досліджень. Клінічна характеристика досліджуваних груп»* представлені результати розподілу пацієнтів з IgE-залежним та IgE-незалежним atopічним дерматитом за віком, анамнезом захворювання, сімейним анамнезом, алергоанамнезом, супутньою патологією, алергологічним статусом тощо. Встановлено, що додатковими критеріями для стратифікації atopічного дерматиту на IgE-залежний та IgE-незалежний можуть бути вік пацієнтів, початок захворювання, та сезонність загострень.

У четвертому розділі *“Цитокіновий профіль та поліморфізм генів у хворих на atopічний дерматит”* досліджувався профіль цитокінів імунної відповіді 1-го та 2-го типу ізольовано та в асоціації з поліморфізмом генів рецептору CD14 C-159T, та рецептору TLR-4 Asp299Gly та Thr399Ile. Також автором

вивчалась асоціація даного поліморфізму з ризиком розвитку atopічного дерматиту. Автор встановила, що алель С поліморфної ділянки С-159Т CD14 рецептора й алель G поліморфної ділянки А-896G TLR-4 асоційовані з підвищеним ризиком розвитку АД, відповідно алель Т поліморфної ділянки С-159Т CD14 рецептора, та алель А поліморфної ділянки А-896G TLR-4 асоційовані зі зниженим ризиком захворювання.

Здобувачка вважає, що проведення молекулярно-генетичних досліджень є перспективним з погляду прогнозування ризику розвитку atopічного дерматиту.

У *п'ятому розділі "Порівняльна ефективність контролюючих препаратів"* автор встановила, що додавання пробіотику до стандартної терапії atopічного дерматиту дозволяє значно підвищити ефективність лікування загострення atopічного дерматиту у пацієнтів з IgE-залежним дерматитом та генотипом СС при поліморфізмі гена рецептора CD-14 С-159Т.

Встановлена чітка асоціація між різними генотипами за поліморфним варіантом гена рецептора CD-14 С-159Т, та динамікою зменшення клінічних проявів, покращення якості життя та нормалізації показників хронічного запалення при додаванні пробіотику до стандартної терапії при atopічному дерматиті. Висока ефективність такої схеми лікування atopічного дерматиту при генотипі СС за поліморфним варіантом гена рецептора CD-14 С-159Т дозволяє авторці рекомендувати розроблений спосіб вибору оптимального лікування захворювання для впровадження в практику.

Усі розділи закінчуються висновками, переліком публікацій здобувача.

У розділі *«Аналіз та обговорення отриманих результатів»* авторка здійснює аналіз та узагальнює результати дослідження, базуючись на даних, представлених у розділах власних досліджень. Дисертантка дає наукове трактування всім положенням наукової роботи, провівши аналіз власних досліджень у порівняльному аспекті з існуючими науковими літературними даними.

Сумарні результати дисертаційної роботи наведені в 6 висновках і практичних рекомендаціях.

Список літературних джерел оформлений згідно з чинними вимогами. Зміст автореферату цілком відповідає змісту дисертації.

До *додатків* включені: список публікацій здобувача за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації, акти впровадження результатів роботи в науковій і практичній діяльності.

Текст дисертації й автореферату написаний у науковому стилі українською мовою з дотриманням усіх вимог до оформлення, що встановлені Міністерством освіти і науки України.

Разом із загальною позитивною оцінкою роботи слід зробити наступне зауваження: у дисертації зустрічаються поодинокі друкарські помилки, окремі невдалі стилістичні звороти

Загалом наведені зауваження не мають принципового характеру, не зменшують наукового та прикладного значення дисертаційної роботи.

Оцінюючи роботу загалом позитивно, хотілося б отримати відповідь на наступні запитання:

1. Чим обумовлений вибір топічного глюкокортикостероїда?
2. Чому пробіотик призначався додатково до стандартної терапії, а не окремо?

Висновок. Дисертаційна робота Надії Вікторівни Деркач «Удосконалення персоналізованої діагностики та лікування хворих на atopічний дерматит з урахуванням ендотоксин-опосередкованих факторів імунопатогенезу», є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну задачу сучасної дерматології – підвищення ефективності лікування хворих на atopічний дерматит шляхом виділення груп пацієнтів з імунoglobулін Е-залежною й імунoglobулін Е-незалежною формами, імунопатогенетично обумовленого призначення пробіотиків на основі визначення клінічних критеріїв, параметрів шкірних прик-тестів, концентрації цитокінів у периферичній крові з урахуванням поліморфізму генів рецепторів ендотоксину CD14/TLR-4.

Дисертація за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень, висновків і рекомендацій повністю відповідає вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р.

(із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р., № 607 від 15.07.2020 р.), що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Офіційний опонент:

професор кафедри шкірних та венеричних хвороб

Української медичної стоматологічної академії

МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



М. О. Дудченко

