

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Денисенко Ольги Іванівни, завідувача кафедри дерматовенерології
Буковинського державного медичного університету на дисертацію
Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана на тему: «Патогенетичне
значення ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення,
антимікробного пептиду, вітаміну D та поліморфізму гена VDR для
діагностики та лікування atopічного дерматиту», представлену до
захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.068, що утворена згідно
наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова № 26 від 22 лютого 2023 року на підставі
рішення Вченої ради ВНМУ імені М. І. Пирогова № 103 від 21 лютого 2023
року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

Ступінь актуальності обраної теми.

Тема дисертаційної роботи Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана присвячена одній з найбільш актуальних задач сучасної медицини та дерматовенерології зокрема – удосконаленню діагностики та лікування хворих на atopічний дерматит. Актуальність теми дисертації, насамперед, визначає значна поширеність atopічного дерматиту, у тому числі серед дорослих осіб активного працездатного віку. Так, згідно статистичних даних, поширеність atopічного дерматиту серед дорослого контингенту населення складає у середньому 8 %. Водночас, згідно клінічних спостережень, atopічний дерматит на сучасному етапі має тенденцію до більш тяжкого клінічного перебігу із поширеним ураженням шкіри, інтенсивним свербіжем, частими рецидивами, нерідко торпідними до засобів стандартної терапії, що є причиною зниження якості життя, працездатності та соціальної активності пацієнтів. Все це визначає важливе медичне та соціальне значення проблеми atopічного дерматиту та обґрунтовує актуальність наукових досліджень, спрямованих на удосконалення діагностики та оптимізацію лікування пацієнтів з atopічним дерматитом.

Незважаючи на чисельні наукові дослідження, питання етіопатогенезу atopічного дерматиту залишаються остаточно не з'ясованими. Встановлено, що atopічний дерматит – це хронічне запальне генетично детерміноване алергічне захворювання шкіри, у розвитку й перебігу якого вагоме значення мають також розлади ендокринної й нервової регуляції, обмінні й гемодинамічні порушення тощо. Разом з тим, у пацієнтів, що страждають на atopічний дерматит, зокрема осіб дорослого віку, актуальним є вивчення й інших можливих патогенетичних чинників дерматозу, зокрема ролі ендотеліальної дисфункції, антимікробного пептиду, вітаміну D тощо, що дало б можливість науково обґрунтувати нові діагностичні критерії ступеня тяжкості клінічних проявів atopічного дерматиту, а також удосконалити способи його патогенетично спрямованого лікування.

У зв'язку з цим, тему дисертаційного дослідження Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана, яка присвячена вивченню патогенетичного значення стану ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D та поліморфізму гена VDR з метою удосконалення діагностики та лікування atopічного дерматиту, слід вважати актуальною як з наукової, так і з практичної точок зору, що вирішує важливу медико-соціальну задачу сучасної медицини, зокрема дерматовенерології.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти на тему: «Новітні аспекти діагностики, перебігу та розробка і впровадження у практику сучасних методів комплексного лікування хронічних дерматозів та інфекцій, що передаються статевим шляхом» (номер державної реєстрації 0119U000712).

Дисертаційна робота здобувача виконана на високому науковому та методичному рівні. Вибір й обґрунтування теми дисертації базується на ретельному аналізі сучасних наукових даних, представлених у фахових публікаціях вітчизняних та зарубіжних авторів. Тема та завдання виконаної

дисертаційної роботи є актуальними для медицини, важливими у теоретичному та практичному аспектах.

У процесі виконання дисертаційної роботи автором проведено клінічне та лабораторне обстеження достатньої кількості хворих на atopічний дерматит із застосуванням як стандартних клінічних і лабораторних, так і спеціальних методів дослідження (імуноферментні, молекулярно-генетичний), які є сучасними й високо інформативними, що дозволяють отримати достовірні наукові дані. На належному рівні виконано аналіз та узагальнення отриманих даних, результати досліджень ґрунтовно оброблені методами математичної статистики у ліцензійному програмному забезпеченні. Висновки дисертації відповідають її завданням та є логічним стислим підсумком усієї виконаної роботи.

Результати дисертаційної роботи висвітлено в 18 публікаціях, у тому числі 6 статей у вітчизняних та іноземних періодичних наукових виданнях, серед яких 4 – включено до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, а також тези у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Всі публікації є сучасними науковими працями, які підготовлені на високому науковому рівні відповідно до сучасних вимог щодо опублікування наукових праць у фахових виданнях, які пройшли усі необхідні етапи експертних оцінок.

Отже, дисертаційної роботи Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана загалом виконана на високому науковому та методичному рівні відповідно вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Наукова новизна отриманих дисертантом результатів досліджень, сформульованих висновків і практичних рекомендацій дисертаційної роботи Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана не викликає сумніву. Автором уперше

визначено особливості алергічного запалення при atopічному дерматиті залежно від тяжкості перебігу та клініко-патогенетичної форми захворювання із доведеним патогенетичним значенням еозинофільного нейротоксину у сироватці крові. Здобувачем також уточнено наукові дані щодо патогенетичного значення визначення рівня вітаміну D у сироватці крові, а також вперше в Україні досліджено поліморфізм гена VDR rs1544410 у хворих на atopічний дерматит. Дисертантом розширено уявлення щодо ролі антимікробного пептиду кателіцидину та дисфункції ендотелію при atopічному дерматиті. Автором також обґрунтовано доцільність та доведено клінічну ефективність застосування хворим на atopічний дерматит розробленого на підставі отриманих результатів роботи удосконаленого комплексного способу лікування.

Отримані результати повністю викладено в 18 опублікованих наукових працях, у тому числі: 3 статті – у фахових наукових виданнях України (одна з них включена до міжнародної наукометричної бази SCOPUS), 3 статті опубліковано в закордонних наукових журналах, які включені до міжнародної наукометричної бази SCOPUS; 12 наукових праць опубліковано у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій (Україна, Італія, Нідерланди, Велика Британія, Іспанія, Швеція).

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, обґрунтовані результатами обстеження достатньої кількості пацієнтів, хворих на atopічний дерматит, із застосуванням сучасних методів дослідження. Відповідно до мети та завдань роботи автором проведено стандартне клінічне та лабораторне обстеження пацієнтів, а також застосовано спеціальні методи дослідження (імуноферментний, молекулярно-генетичний) з метою визначення у хворих на atopічний дерматит стану ендотеліальної дисфункції, рівня маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D та поліморфізму гена VDR. Слід зазначити, що всі методи досліджень

є сучасними й високо інформативними, які повністю відповідають поставленій меті і задачам наукової роботи. Отримані результати досліджень піддано ретельній статистичній обробці, їх достовірність не викликає сумніву. Висновки дисертації сформульовано відповідно до результатів дослідження та їх аналізу, вони повністю відповідають завданням дослідження. Отримані результати й основні положення дисертації викладені і обговорені у наукових публікаціях та під час фахових науково-практичних конференцій.

На підставі вище наведеного можна вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи є достатньою мірою обґрунтованими та достовірними.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Під час виконання поставленого наукового завдання Гарібех Ехаб Ісам Абдель-Рахман продемонстрував високий рівень оволодіння методологією наукової діяльності як на етапах планування дисертаційного дослідження – проведення інформаційно-патентного пошуку, розробка плану досліджень, обрання необхідних методів дослідження тощо, так і безпосередньо у процесі виконання наукової роботи – оволодіння клінічними методиками, виконання статистичної обробки отриманих результатів, здатність до їх узагальнення, аналізу, обґрунтування та формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовки та оформлення публікацій у наукових фахових виданнях. Вважаю, що дисертант у процесі наукової роботи на належному високому рівні оволодів методологією наукової діяльності, що дало можливість повністю виконати мету та завдання дисертаційної роботи.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження мають важливе теоретичне та практичне значення, яке полягає у розширенні знань про патогенетичні механізми атопічного дерматиту, зокрема ролі вітаміну D, антимікробного

пептиду кателіцидину, маркерів ендотеліальної дисфункції й алергічного запалення та важливості їх визначення й оцінки у хворих на atopічний дерматит.

Важливе практичне значення результатів наукової роботи полягає в розробці удосконаленої патогенетично обґрунтованої комплексної терапії хворих на atopічний дерматит, що базується на застосуванні на тлі базисної терапії вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum, що достовірно підвищує ефективність лікування таких пацієнтів.

Результати проведеного дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України, кафедри шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри внутрішньої медицини з курсом профілактичних дисциплін Дніпровського медичного інституту традиційної і нетрадиційної медицини; кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, а також у практичну роботу КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр ВОР», КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», КП «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер ПОР», ОКНП «Чернівецький обласний шкірно-венерологічний диспансер».

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Зміст і структура дисертаційної роботи Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана відповідають сучасним вимогам щодо оформлення дисертацій. Робота написана українською мовою за традиційною схемою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків,

практичних рекомендацій, списку джерел літератури, додатків. Всі розділи дисертації викладено послідовно, ґрунтовно, у науковому стилі. Загальний обсяг роботи складає 228 сторінок комп'ютерного тексту, з яких основний текст роботи займає 180 сторінок. Зміст роботи ілюструють 36 таблиць та 43 рисунки.

Анотація дисертації викладена українською та англійською мовами ідентично. В анотації відображено основні результати дисертаційного дослідження, наведено ключові слова роботи, а також список публікацій здобувача з основними результатами дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У «Вступі» представлено всі необхідні підпункти, зокрема лаконічно висвітлено актуальність теми дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання роботи, відображено її наукове та практичне значення, зазначено особистий внесок здобувача, відомості щодо оприлюднення результатів дослідження, кількості публікацій за темою роботи, а також дані щодо структури та обсягу дисертації.

У розділі 1 «Огляд літератури», який складається з 5-ти підрозділів і викладений на 34 сторінках, дисертант наводить сучасні дані про епідеміологічні та уже встановлені етіопатогенетичні аспекти atopічного дерматиту, а також сучасні підходи до лікування atopічного дерматиту у дорослих осіб. На підставі аналізу тематичних джерел літератури автор акцентує увагу на невирішені на сьогодні питання щодо діагностики та лікування atopічного дерматиту, що в цілому обґрунтовує актуальність та доцільність запланованих ним наукових досліджень. Слід зауважити, що при написанні розділу «Огляд літератури» дисертант опрацював значну кількість – 249 сучасних вітчизняних та зарубіжних тематичних публікацій, а проведений ним детальний їх аналіз свідчить про професійну компетенцію здобувача.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» представлено дані щодо дизайну дослідження, наведено клінічну характеристику обстежених хворих, застосовані методи клінічного і лабораторного обстеження пацієнтів, а також

методи статистичного аналізу даних. Розділ викладено на 24 сторінках, містить 3 підрозділи, ілюстрований 12 рисунками та 5 таблицями.

Результати власних досліджень здобувача викладено у наступних чотирьох розділах дисертації, а також в обговоренні результатів дослідження.

Розділ 3 «Визначення патогенетичного значення алергічного запалення при atopічному дерматиті» містить 3 підрозділи, в яких представлено результати визначення рівнів загального Ig E, ECP, EDN у сироватці крові хворих на atopічний дерматит залежно від клініко-патогенетичної форми та індексу SCORAD дерматозу, на підставі чого показано діагностичну цінність кожного маркера алергічного запалення за різного перебігу дерматозу. Зміст розділу викладено на 26 сторінках, ілюстрований 11 рисунками та 12 таблицями.

У четвертому розділі, що містить 3 підрозділи, здобувач наводить результати дослідження патогенетичного значення вітаміну D, поліморфного гена VDR (BsmI rs1544410) та антимікробного пептиду кателіцидину у хворих на atopічний дерматит. Дисертантом встановлено зниження забезпеченості вітаміном D з ознаками його дефіциту у більшості обстежених осіб з atopічним дерматитом, особливо у випадку тяжкого перебігу захворювання та зі збільшенням віку хворих, особливо у жінок, при цьому рівень вітаміну D не залежав від клініко-патогенетичного варіанту дерматозу. Дисертантом встановлено підвищений ризик розвитку atopічного дерматиту та дефіциту вітаміну D у носіїв генотипу A/A гена VDR. Також визначено, що рівень Human cAMP характеризується віковою та гендерною залежністю, а саме достовірно знижується із віком хворих, а також у пацієнтів із intrinsic формою atopічного дерматиту та за більш тяжкого клінічного перебігу дерматозу. Розділ викладений на 30 сторінках, ілюстрований 15 рисунками та 10 таблицями.

У п'ятому розділі дисертації наведено результати вивчення характеру ендотеліальної дисфункції у хворих на atopічний дерматит за визначенням у сироватці крові VEGF та VCAM-1. Розділ викладено на 11 сторінках, містить 2 рисунки та 4 таблиці. Матеріал розділу свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції при atopічному дерматиті, яка корелює з тривалістю та індексом

тяжкості дерматозу SCORAD, при цьому має також гендерну та вікову залежність, а саме встановлено вірогідне підвищення рівня VEGF у сироватці крові жінок з atopічним дерматитом у віці після 41 року.

Практичне значення дисертаційної роботи відображає розділ 6, в якому наведено результати та аналіз ефективності розробленої дисертантом комплексної терапії atopічного дерматиту. Автором доведено, що розроблена комплексна терапія atopічного дерматиту із використанням на тлі базового лікування вітаміну D та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum, сприяє підвищенню рівня гідроксихолекальциферола, кателіцидину антимікробного пептиду в сироватці крові, зниженню маркерів ендотеліальної дисфункції, а також покращує клінічні результати лікування – сприяє більш швидкому регресу клінічних проявів atopічного дерматиту та зниженню відносного ризику прогресування індексу SCORAD. Розділ викладено на 14 сторінках, містить 3 рисунки та 5 таблиць.

У підсумку хочу відзначити, що всі розділи дисертації відповідають змісту роботи, написано послідовно та детально. Представлений у розділах матеріал проілюстрований достатньою кількістю таблиць та рисунків. Наприкінці кожного розділу є коротке резюме із підсумками проведених досліджень та посиланнями на наукові праці, де вони опубліковані.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» автором поведено ґрунтовний підсумковий аналіз та інтерпретацію одержаних результатів роботи, обґрунтовано їх наукове та практичне значення, при цьому проведено аналітичне порівняння отриманих результатів з існуючими відомостями інших дослідників з посиланнями на відповідні публікації вітчизняних та закордонних авторів.

Основні результати проведених наукових досліджень стисло представлено у висновках (їх шість), вони повністю відповідають запланованій меті та завданням дисертаційної роботи. Висновки чіткі й логічні.

Дисертантом також представлено практичні рекомендації щодо використання у практичній охороні здоров'я запропонованих діагностичних та лікувальних заходів у хворих на atopічний дерматит.

Список використаних джерел наукової літератури складається з 249 найменувань (з них 21 викладені кирилицею та 228 – латиницею) і оформлений згідно існуючих вимог.

У додатках до дисертації надано відомості щодо наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та наукових форумів, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації; надано 9 актів впровадження отриманих результатів у навчальний процес та у практичну діяльність.

Отже, дисертація Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана за своїм змістом та структурою відповідає існуючим вимогам і в цілому є завершеною науковою працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання у лекційному матеріалі та під час проведення практичних занять на кафедрах дерматології та венерології закладів вищої медичної освіти, під час написання фахових монографій, публікацій у наукових виданнях, а також у практичній роботі закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана заслуговує на позитивну оцінку. У процесі розгляду оформлення та змісту дисертації виникло декілька зауважень, які не є принциповими і не впливають на загальний високий науково-методичний рівень, теоретичне та практичне значення, новизну, основні положення та висновки дисертаційного дослідження: у тексті зустрічаються поодинокі друкарські описки, деякі граматичні помилки, стилістичні неточності, інколи – повторення однієї й тієї ж інформації у тексті та на рисунках.

За даними наукової роботи варто було б оформити наукові результати у вигляді інформаційного листа та нововведення в систему охорони здоров'я

України для більш широкого впровадження у практику, що підвищило б практичну цінність роботи.

У процесі рецензування дисертації в плані наукової дискусії до автора виникли наступні запитання:

1. Обґрунтуйте, будь-ласка, який, на Вашу думку, маркер алергічного запалення краще обрати у клінічній практиці для діагностики atopічного дерматиту та чи є доцільним комплексне визначення маркерів алергічного запалення у таких пацієнтів?

2. Як Ви вважаєте, через які механізми реалізується вплив вітаміну D на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на atopічний дерматит?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У тексті дисертації та у наукових публікаціях Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів. Текст дисертації є оригінальним. За результатами перевірки на плагіат програмним засобом «UNICHECK», рівень оригінальності рукопису дисертації становить 95,24 %, а зафіксовані окремі співпадіння стосуються термінології, посилань на наукову літературу або загальновживаних фраз.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що дисертація Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана на тему: «Патогенетичне значення ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D та поліморфізму гена VDR для діагностики та лікування atopічного дерматиту», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати актуальну задачу сучасної медицини – удосконалення діагностики та лікування atopічного дерматиту на основі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку шляхом визначення показників ендотеліальної

дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D, ролі одонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR, що є важливим, зважаючи на необхідність кваліфікованої та ефективної допомоги таким хворим.

За актуальністю теми, обсягом та методологічним рівнем проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням та повнотою висвітлення результатів дослідження в опублікованих працях дисертаційна робота 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 вимогам щодо оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а автор дисертації **Гарібех Ехаб Ісам Абдель-Рахман** заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри дерматовенерології

Буковинського державного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Ольга ДЕНИСЕНКО