

ВІДГУК

Офіційного опонента, доктора медичних наук, професора **СТЕПАНЕНКА Романа Леонідовича**, професора кафедри дерматології та венерології з курсом косметології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 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 ім. М. І. Пирогова № 26 від 22 лютого 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. 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.

Атопічний дерматит є одним з найбільш розповсюджених дерматозів. Вивченням atopічного дерматиту медицина займається вже впродовж декількох сотень років, але й дотепер ціла низка питань з етіології, патогенезу, особливостей клінічного перебігу та ефективності лікування даного захворювання залишаються невирішеними, або такими, які потребують суттєвого поглиблення знань. Невизначені патогенетичні особливості atopічного дерматиту серед дорослого населення слугували підставою для обґрунтування доцільності проведення цього наукового дослідження.

Враховуючи наведене вище, тема дисертаційної роботи Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана, яка якраз і присвячена встановленню патогенетичного значення ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D та поліморфізму гена VDR для діагностики

та лікування атопічного дерматиту, є вкрай актуальною для медицини, як в теоретичному, так і в практичному плані.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційне дослідження Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана виконане в рамках ініціативної наукової тематики кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Новітні аспекти діагностики, перебігу та розробка і впровадження у практику сучасних методів комплексного лікування хронічних дерматозів та інфекцій, що передаються статевим шляхом», (державна реєстрація № 0119U000712).

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні. Дисертантом проведений ретельний патентно-інформаційний пошук даних наукової літератури у напрямку дослідження, чітко визначені мета дослідження та завдання, необхідні для досягнення поставленої мети, об'єкт та предмет дослідження. Застосовані здобувачем клінічні, імуноферментні, молекулярно-генетичні та загальноклінічні методи досліджень є сучасними, попередньо апробованими науковцями та практиками і відповідають поставленим завданням дослідження. Отримані результати пройшли належну статистичну обробку в ліцензійному пакеті «Statistica 6.1», повністю представлені у чотирьох розділах дисертації, ретельно узагальнені та проаналізовані. Сформульовані висновки роботи відповідають її меті та завданням і відображають основні результати та наукові положення дисертації. Усі наукові публікації здобувача – статті в наукових журналах та публікації в матеріалах науково-практичних конференцій, є оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

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

Наукова новизна результатів досліджень, проведених здобувачем не викликає сумнівів. Дисертантом розширенні та доповненні наукові дані про особливості алергічного запалення у хворих на atopічний дерматит дорослого віку.

За результатами дослідження, дисертантом встановлено, що зі збільшенням віку хворих на АД втрачається значення загального IgE при алергічному запаленні та відповідно його важливість та доцільність визначення у дорослих осіб, при цьому значення загального IgE в сироватці крові мало переважно слабку статистичну залежність від ступеня тяжкості atopічного дерматиту, за виключенням тяжкого перебігу захворювання та extrinsic (Аде) форми захворювання, де кореляційний зв'язок набував середньої сили.

Уперше в Україні доведено патогенетичне значення еозинофільного нейротоксину (EDN) у сироватці крові, як маркера алергічного запалення при atopічному дерматиті. Також новітніми є й визначені дисертантом, вперше в Україні, поліморфізм гена VDR rs1544410 у хворих на atopічний дерматит.

Основні отримані результати і наукові положення дисертаційного дослідження Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана повністю відображені у 18 наукових праць, серед яких 6 – у моноавторстві; 3 статті опубліковано в наукових фахових журналах України (серед яких 1 включена до міжнародної наукометричної бази SCOPUS); 3 статті опубліковані в закордонних наукових журналах, які включені до міжнародної наукометричної бази SCOPUS; 12 наукових праць опубліковано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій (Україна, Італія, Нідерланди, Велика Британія, Іспанія, Швеція).

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

Дисертаційне дослідження базується на достатньому кількісному матеріалі спостережень та ретельному якісному і кількісному формуванні груп дослідження відповідно до його мети і завдань – у обстеження було включено 90

осіб, з них 70 хворих на atopічний дерматит дорослого віку із використанням клінічного, імуноферментного, молекулярно-генетичного та загальноклінічних методів дослідження. У якості контрольної групи виступали 20 практично здорових осіб такої ж вікової групи.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою комп'ютерних програм IBM SPSS Statistics «Statistica 6.1 for Windows» при цьому застосовані параметричні і непараметричні методи оцінки отриманих результатів.

Наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації базуються на отриманих результатах, їх ретельному узагальненні та обговоренні з інформативним використанням посилань на дані попередніх досліджень інших авторів, які працювали у схожому напрямку. Зважаючи на вказане, вважаю, що як отримані результати, так і основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи є достовірними та науково обґрунтованими.

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

У процесі підготовки до виконання та під час безпосереднього виконання дисертаційного дослідження дисертант показав високий рівень володіння методологією наукової діяльності – самостійно здійснив на належному рівні патентно-інформаційний пошук у напрямку дослідження, розробив дизайн дослідження, за участю наукового керівника чітко визначив мету дослідження та завдання, оволодів необхідними методиками клінічного обстеження хворих, клінічними, імуноферментними, молекулярно-генетичним та загальноклінічними методами дослідження; самостійно провів статистичну обробку результатів дослідження, здійснив аналітичний огляд літератури та написав усі розділи власних досліджень; з консультативною допомогою наукового керівника провів аналіз та узагальнення результатів дослідження та

сформулював висновки дисертації, самостійно оформив дисертаційну роботу. Поставлене наукове завдання виконане здобувачем на високому рівні

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

В результатах дисертаційного дослідження наведено обґрунтування необхідності та запропоновано нове практичне вирішення актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності діагностики та лікування хворих на atopічний дерматит на основі дослідження патогенетичних механізмів його розвитку, шляхом визначення показників ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну D, ролі однонуклеотидного поліморфізму гену VDR та розробки комплексного, патогенетично обґрунтованого лікування.

Важливе практичне значення має встановлення дисертантом, що у хворих на atopічний дерматит алергічне запалення проявляється підвищеним рівнем у сироватці крові еозинофільного катіонного білка та еозинофільного нейротоксину ніж частота, підвищеного загального IgE в сироватці крові. Доведено, що загальний рівень еозинофільного нейротоксину у сироватці крові не залежить від клініко-патогенетичної форми atopічного дерматиту на відміну від еозинофільного катіонного білка, який підвищується у хворих із extrinsic формою захворювання; при цьому визначено, що вираженість алергічного запалення за рахунок підвищення еозинофільного нейротоксину та еозинофільного катіонного білка у сироватці крові збільшується по мірі зростання тяжкості atopічного дерматиту та не має гендерної чи вікової залежності.

Вагомим є визначення дисертантом, що atopічний дерматит супроводжується дефіцитом вітаміну D у більшості хворих із більш істотними змінами у пацієнтів із індексом SCORAD, при цьому у жодного хворого на atopічний дерматит не було виявлено оптимального рівня вітаміну D у сироватці крові.

Вагомість теоретичного та практичного значення отриманих результатів дослідження підкріплена їх впровадженнями як у навчальний процес низки профільних кафедр медичних закладів вищої освіти України, так і у практичну роботу лікарів фахівців з шкірних та венеричних хвороб.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Представлена дисертація написана українською мовою, викладена на 228 сторінках (із них 180 сторінок основного залікового машинописного тексту) і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, з яких 21 викладено кирилицею та 228 – латиницею, а також двох додатків. Дисертація ілюстрована 43 рисунками та 36 таблицями.

У *Анотації* державною та англійською мовами стисло викладені основні результати дослідження, проведеного автором та вказані ключові слова. Згідно існуючих вимог дисертантом виокремлені та наведені список публікацій, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (18 публікацій) та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (11 публікацій).

У *вступі* автор доводить актуальність обраної теми, наводить мету та конкретні завдання дослідження, надає характеристики об'єкту та предмету дослідження, вказує використані методи дослідження та зв'язок дисертації з науковими програмами, зазначає свій особистий внесок у виконання роботи, апробацію матеріалів дисертації та кількісну характеристику опублікованих праць тощо. Вступ викладений на 10 сторінках.

Розділ 1 «*Огляд літератури*» складається з п'яти окремих підрозділів в яких дисертант висвітлює сучасні аспекти епідеміології та клініко-діагностичну характеристику atopічного дерматиту, наводить дані наукової літератури стосовно сучасних поглядів на роль маркерів алергічного запалення при

атопічному дерматиті, значення вітаміну D при атопічному дерматиті, роль ендотеліальної дисфункції при атопічному дерматиті, сучасні підходи до лікування атопічного дерматиту. Розділ викладений на 34 сторінках.

Розділ 2 *«Матеріали та методи дослідження»* викладений на 24 сторінках, має 3 підрозділи і містить детальну інформацію щодо загальної методики дослідження, суб'єктів дослідження та застосованих методах дослідження.

Автором надана клінічна характеристика хворих на атопічний дерматит та детально описані використані методики досліджень, методики вивчення індивідуально-особистісних показників досліджуваних та застосовані методи статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3 *«Визначення патогенетичного значення алергічного запалення при атопічному дерматиті»* викладений на 26 сторінках, має 3 підрозділи.

Автором надана характеристика загального IgE у хворих на атопічний дерматит, описано значення еозинофільного катіонного білка при атопічному дерматиті та характеристика еозинофільного нейротоксину у хворих на атопічний дерматит.

Розділ 4 *«Дослідження патогенетичного значення вітаміну D, поліморфного гена VDR (BsmI rs1544410) та антимікробного пептиду кателіцидину у хворих на атопічний дерматит»* викладений на 30 сторінках, має 3 підрозділи.

У даному розділі наведені дані клінічно-діагностичного значення статусу та рівня вітаміну D у сироватці крові у хворих на атопічний дерматит, характеристика алельного одонуклеотидного поліморфного маркера BsmI (rs1544410) гена VDR у хворих на атопічний дерматит та клініко-діагностичне значення визначення антимікробного пептиду кателіцидину у хворих на атопічний дерматит.

Розділ 5 *«Вивчення характеру ендотеліальної дисфункції у хворих на atopічний дерматит за визначенням у сироватці крові VEGF та VCAM-1»* викладений на 11 сторінках.

У даному розділі дисертант надав необхідні дані дискримінантного аналізу та навів розроблені достовірні дискримінантні моделі, які з високою ймовірністю надають можливість визначити, що для atopічного дерматиту ключовою особливістю є розвиток ендотеліальної дисфункції, що зокрема підтверджує встановлене в обстежених хворих на АД достовірне підвищення рівня ендотеліальних вазоактивних факторів VEGF, VCAM-1. Встановлено гендерну та вікову залежність рівня VEGF у сироватці крові хворих на АД, а саме жінки у віці після 41 року мали вірогідне його підвищення.

Результати проведених досліджень обґрунтовують доцільність та діагностичну значимість визначення у хворих на atopічний дерматит вмісту VEGF та VCAM-1 з метою оцінки функціонального стану ендотелію у таких пацієнтів та виявлення його порушення на ранньому етапі.

Розділ 6 *«Аналіз ефективності розробленої комплексної терапії atopічного дерматиту»* викладений на 14 сторінках. Розділ гарно проілюстрований рисунками, які надають можливість наглядно оцінити виявлені відмінності значення індексу SCORAD до та після лікування у хворих на atopічний дерматит різних груп.

Так само ретельно проведено узагальнення й аналіз результатів визначення вітаміну D у сироватці крові хворих на atopічний дерматит різних груп залежно від застосованого лікування, динаміка маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на atopічний дерматит залежно від застосованого лікування та характеристика статусу вітаміну D після проведеної терапії у хворих на atopічний дерматит залежно від поліморфізму гена VDR.

У цьому розділі дисертації проведено узагальнення та ґрунтовний аналіз отриманих дисертантом результатів досліджень з використанням аналітичного

порівняння з даними інших авторів, які працювали у подібному напрямку досліджень.

Узагальнюючий та 6 окремих висновків дисертації у повному обсязі відображають отримані результати досліджень, відповідають завданням і меті дисертаційної роботи.

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

Дисертацію в цілому слід вважати повністю завершеною науковою працею.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації доцільно використовувати в подальшому в практичній діяльності лікарів дерматовенерологів, лікарів загальної практики та сімейної медицини закладів охорони здоров'я, у діагностичній і лікувальній роботі та під час проведення практичних занять фахівцями кафедр шкірних хвороб закладів вищої медичної освіти.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Принципових зауважень, щодо змісту дисертації та її оформлення, які б впливали на наукову та практичну цінність отриманих результатів, основні положення та висновки дисертації не виникло. У якості зауважень можна зазначити наступне:

1. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі не зовсім вірно сформульовані вирази та орфографічні помилки.

У порядку дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на наступні запитання:

1. Визначте, будь ласка, головні профілактичні аспекти Вашого дослідження? В чому полягає його попереджувальна, запобіжна та ризик-орієнтована роль?

2. Поясніть, як васкулярна молекула клітинної адгезії 1 (VCAM-1) забезпечує процес інфільтрації лейкоцитів із кровотоку в запалені тканини із розвитком алергічного запалення ?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами проведеного аналізу тексту дисертації, наукових публікацій дисертанта ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів дисертаційного дослідження Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана не виявлено. Текст дисертації є оригінальним, отримані результати є власним доробком здобувача.

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 гену 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 однонуклеотидного поліморфізму Bsm I гену VDR, що є важливим, зважаючи на необхідність кваліфікованої та ефективної допомоги хворим.

За актуальністю теми, методичним рівнем виконання, об'ємом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам до дисертації згідно 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». 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:

професор кафедри дерматології та
венерології з курсом косметології

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця

доктор медичних наук, професор

Роман СТЕПАНЕНКО