

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата медичних наук, доцента **Александрюка Олександра Дмитровича**, завідувача кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного 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 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»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Останні десятиліття алергічні захворювання все частіше стали називати «глобальною проблемою людства» через їх високу поширеність серед дорослого та дитячого населення. Атопічний дерматит як яскравий приклад такої проблеми, супроводжується значною втратою працездатності, соціальної активності, фінансовими витратами для пацієнта та системи охорони здоров'я у цілому, оскільки у більшій частині хворих може тривати все життя і перебігати із різним ступенем тяжкості.

Враховуючи багатofакторність патогенезу atopічного дерматиту, який не можна вважати остаточно з'ясованим, до тепер залишаються питання, які потребують обговорення та свого розв'язання. До прикладу, відсутнє вичерпне уявлення щодо механізмів участі вітаміну D у патогенезі atopічного дерматиту, його впливу на протимікробний захист, зокрема продукцію антимікробного пептиду, роль у механізмах дисфункції імунних клітин із посиленням Th2 –та

пригнічення Th1 – запальних реакцій, значення в процесах ангіогенезу та розвитку тяжких форм захворювання. З урахуванням сучасних прогнозів щодо подальшого зростання захворюваності на atopічний дерматит, пошук нових шляхів вирішення проблеми, зокрема – впровадження сучасних маркерів алергічного запалення також підкреслює актуальність обраної теми здобувачем.

Відомо, що у 30 – 40% пацієнтів із atopічним дерматитом, як загальне, так і місцеве лікування не приносить очікуваного ефекту, що вимагає індивідуального підходу до терапії з урахуванням усіх чинників. Тому, дисертаційна робота Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана, присвячена удосконаленню діагностично-лікувальних заходів щодо 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, є актуальною та своєчасною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти та пов'язана з науковою тематикою і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри «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).

Проведені автором комплексні клінічні дослідження дозволили отримати нові наукові дані. Зокрема, розроблені, сформовані та висвітлені діагностично-лікувальні заходи для хворих на atopічний дерматит.

Автор науково обґрунтував і практично підтвердив ефективність оцінки маркерів алергічного запалення, ролі антимікробного пептиду, маркерів ендотеліальної дисфункції при atopічному дерматиті.

Визначено патогенетичне значення рівня вітаміну D у сироватці крові та досліджено поліморфізм гена VDR rs1544410 у хворих на atopічний дерматит.

Практичне значення результатів дослідження полягає у впровадженні в лікувальну тактику ведення хворих на atopічний дерматит діагностично-лікувального підходу, що сприяє редукції клініко-параклінічних показників зі зниженням відносного ризику прогресування індексу SCORAD у хворих.

За темою дослідження опубліковано 6 статей, серед яких 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). Матеріали роботи були також представлені на десяти конференціях, серед яких 4 закордонних.

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

Наукова новизна одержаних результатів та їх практичне значення не викликають сумніву. Вказане твердження, зокрема, впливає й з вдалої методологічної основи дисертації та поділу пацієнтів на групи, що дозволило здобувачу розробити та сформулювати діагностичну диференціацію та лікувальну тактику щодо пацієнтів із atopічним дерматитом.

У роботі вдосконалено існуючі і запроваджено нові діагностичні заходи щодо atopічного дерматиту. Внаслідок проведеного наукового дослідження автором вперше було встановлено, що із віком хворих зменшується як рівень загального IgE, так і частота «зовнішньої» - extrinsic (АДе) форми клініко-патогенетичного варіанту atopічного дерматиту, натомість збільшується кількість осіб із «внутрішньою» - intrinsic (АДі) формою захворювання, а також

доведено, що рівень ЕСР достовірно збільшується по мірі зростання тяжкості atopічного дерматиту у хворих із extrinsic формою дерматозу.

Вперше в Україні було визначено значення еозинофільного нейротоксину у сироватці крові, як маркера алергічного запалення при atopічному дерматиті. Останній підвищувався у переважної більшості обстежених хворих незалежно від клініко-патогенетичної форми atopічного дерматиту, однак залежав від ступеня тяжкості дерматозу.

Визначено перелік предикторів ризику розвитку тяжкого перебігу хронічного дерматозу і на їх основі розроблено унікальні критерії для вдосконалення діагностики atopічного дерматиту.

Результати дослідження детально та цілісно описані в опублікованих наукових статтях.

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

Дисертантом опановано сучасні методи дослідження, які включали збір скарг та анамнестичних даних, аналіз медичної документації, фізикальне обстеження, загально-клінічні та імуноферментні лабораторні методи, молекулярногенетичне дослідження, сучасні методи математичної статистики, використавши яких було отримано достовірні результати. Дисертантом було обстежено 90 осіб, серед яких 70 хворих на atopічний дерматит та 20 осіб контрольної групи. Хворі на atopічний дерматит були розподілені на три групи спостереження залежно від індексу SCORAD: 13 хворих із легким перебігом хвороби, 18 хворих із середньо тяжким перебігом atopічного дерматиту, 39 хворих із тяжким перебігом захворювання. Кількість одиниць спостереження вважається достатньою, що дозволяє розцінювати отримані дані як науково обґрунтовані. При порівнянні отриманих результатів власного дослідження з існуючими даними, дисертантом були сформульовані та обґрунтовані власні наукові положення, висновки та рекомендації.

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

Дисертаційна робота виконана із залученням достатнього клінічного матеріалу на високому науковому та методичному рівнях. Згідно з метою роботи, дисертантом були якісно виконані поставлені завдання, а саме: проведений аналіз рівня маркерів алергічного запалення у сироватці крові хворих на atopічний дерматит залежно від ступеня тяжкості захворювання; оцінено рівень вітаміну D у сироватці крові залежно від ступеня тяжкості захворювання; проаналізовано вплив алельного поліморфізму 283 A>G (BsmI) гена VDR; визначено вміст антимікробного пептиду кателіцидину залежно від ступеня тяжкості захворювання та його зв'язок із рівнем вітаміну D; досліджено патогенетичну роль показників ендотеліальної дисфункції VCAM – 1, VEGF в сироватці крові; оцінена клінічна ефективність комплексного лікування atopічного дерматиту, яке передбачає корекцію ендотеліальної дисфункції та вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих.

Отримані результати базуються на матеріалах обстежень 70 осіб, хворих на atopічний дерматит. Дисертант впевнено оволодів методологією наукового дослідження, що дозволило якісно виконати поставлені задачі.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Отримані автором дисертації результати щодо особливостей алергічного запалення при atopічному дерматиті, відповідних рівнів ECP, EDN плазми; визначення рівня антимікробного пептиду, маркерів ендотеліальної дисфункції, вітаміну D та поліморфізму його гена дозволять покращити діагностику даного дерматозу у вказаних осіб та допоможуть відібрати хворих, яким необхідно провести додаткове поглиблене обстеження. Суттєве практичне значення має використання порогових рівнів вітаміну D, що були скориговані у відповідності

до його статусу та вмісту у сироватці крові хворих. Окрім того, запропоновано в діагностичний алгоритм atopічного дерматиту включити визначення вмісту еозинофільного катіонного білку, еозинофільного нейротоксину в сироватці крові.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена на 228 сторінках друкованого комп'ютерного тексту українською мовою. Вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Кожен з розділів власних досліджень (розділи 3-6) закінчуються висновками, які підсумовують отримані результати. Дисертація містить 43 рисунки та 36 таблиць. Анотація підготовлена українською й англійською мовами та містить найбільш важливі результати дослідження, їх наукову та практичну цінність, публікації здобувачем результатів дослідження. У вступі автор описує основні цілі та завдання роботи, чітко формулює об'єкт і предмет дослідження, висвітлює найважливіші з теоретичного та практичного погляду результати дослідження

У 1 розділі «Значення ендотеліальної дисфункції, маркерів алергічного запалення, антимікробного пептиду, вітаміну Д та поліморфізму гена VDR для діагностики та лікування atopічного дерматиту» дисертант провів ґрунтовний аналіз даних сучасної літератури (249 джерел), зосередивши свою увагу на аналізі маркерів алергічного запалення, значення вітаміну D, поліморфізму гена VDR, ролі ендотеліальної дисфункції у патогенезі atopічного дерматиту. Наводиться ряд досліджень, в основі яких лежало вивчення антимікробного пептиду з позиції можливого його застосування для діагностики хронічного

дерматозу. На особливу увагу заслуговує твердження про підходи щодо лікування atopічного дерматиту.

У 2 розділі «Матеріали та методи дослідження» наведений детальний клінічний опис хворих на atopічний дерматит та контрольної групи, що сформували дизайн дослідження, чітко окреслений перелік критеріїв включення та виключення, поданий статистичний опис за віком, тяжкістю перебігу хронічного дерматозу, наявними шкідливими звичками, ґрунтовно описана методологія роботи. Засвідчена відповідність проведеного дослідження основним біоетичним та морально-правовим нормам згідно чинних нормативних документів та законам України.

У розділі 3 «Визначення патогенетичного значення алергічного запалення при atopічному дерматиті» автор описує значення загального IgE, ECP та еозинофільного нейротоксину у хворих на atopічний дерматит залежно від ступеня тяжкості та клініко-патогенетичної форми захворювання.

У розділі 4 «Дослідження патогенетичного значення вітаміну Д, поліморфного гена VDR (BsmI rs1544410) та антимікробного пептиду кателицидину у хворих на atopічний дерматит» дисертант описує статус та особливості плазмових рівнів вітаміну Д та антимікробного пептиду у хворих на atopічний дерматит залежно від його ступеня тяжкості, клініко-патогенетичної форми. Окремо наводяться результати вивчення поліморфізму гена VDR rs1544410, який пов'язаний із підвищеним ризиком atopічного дерматиту. Автором визначено, що генотип А/А зустрічається з високою частотою у пацієнтів із atopічним дерматитом, ніж у здорових осіб групи контролю.

У розділі 5 «Вивчення характеру ендотеліальної дисфункції у хворих на atopічний дерматит за визначенням у сироватці крові VEGF та VCAM-1» дисертантом наведені результати аналізу щодо порушення ендотеліальної функції у хворих на atopічний дерматит, яка корелює зі ступенем тяжкості захворювання; доведено, що підвищення вмісту VEGF пов'язане із тривалістю захворювання, встановлено гендерну, вікову його залежність.

У розділі 6 «Аналіз ефективності розробленої комплексної терапії атопічного дерматиту» дисертантом проведена оцінка ефективності використання розробленої комплексної терапії атопічного дерматиту із використанням на тлі базового лікування вітаміну D у хворих із ознаками його дефіциту та лікарського препарату, діючою речовиною якого є L-arginini hydrochloridum. Доведено вірогідно швидшу редукцію клініко-параклінічних показників захворювання за умови проведення запропонованого лікування.

У 7 розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор проводить аналіз результатів власної роботи, порівнює отримані дані з оприлюдненими раніше результатами інших дослідників. У цьому розділі демонструється вміння здобувача аналізувати та узагальнювати отримані дані. В кінці роботи дисертант підсумовує основні здобутки дисертаційної роботи, формулюючи 6 висновків, які ґрунтуються виключно на результатах власного дослідження. Висновки відповідають поставленим завданням та меті роботи. Дисертантом також запропоновані практичні рекомендації, які виходять із проведеного наукового дослідження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати даного дисертаційного дослідження мають велику практичну цінність, оскільки дозволяють покращити верифікацію атопічного дерматиту за допомогою використання сучасних спеціалізованих високоточних біомаркерів, які в деяких випадках може замінити використання інструментальних методів дослідження. Саме тому результати дисертації можна рекомендувати до впровадження у навчальний процес для ознайомлення здобувачів вищої освіти з сучасними та ефективними методами діагностики атопічного дерматиту, а також у практичну діяльність дерматологів при веденні хворих на даний дерматоз. Результати дисертаційного дослідження вже впроваджені у клінічну практику 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» та у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. 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.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зауважень принципового характеру до змісту та оформлення дисертації немає. Резюме окремих підрозділів, можливо, надмірно наповнені деталізацією. При оформленні тексту в декількох випадках спостерігались орфографічні погрішності.

У якості дискусії дисертанту запропоновано відповісти на наступні запитання:

1. Внаслідок клініко-патогенетичної неоднорідності хворі на atopічний дерматит були поділені на «зовнішній» та «внутрішній» типи перебігу дерматозу. Із врахуванням даних літератури та отриманих в дослідженні результатів, в чому перевага використання саме такої термінології, а не термінів «алергічний» і «неалергічний» тип?
2. Чи можна на підставі запропонованої автором комплексної оцінки алергологічного запалення у хворих на atopічний дерматит шляхом визначення вмісту у сироватці крові еозинофільного катіонного білку

та еозинофільного нейротоксину проводити додаткову диференціацію «зовнішнього» та «внутрішнього» типів його перебігу?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності .

За результатами перевірки тексту дисертації Гарібеха Ехаба Ісама Абдель-Рахмана, а також матеріалів, опублікованих у періодичних наукових виданнях за результатами дисертаційного дослідження, встановлена відсутність ознак плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування. Усі цитати позначені та належним чином відображені у списку використаної літератури.

11. 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 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:

завідувач кафедри дерматології та венерології

Івано-Франківського національного

медичного університету

кандидат медичних наук, доцент

Олександр АЛЕКСАНДРУК