

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата медичних наук, доцента, завідувачки
кафедри шкірних та венеричних хвороб, Полтавського державного
медичного університету МОЗ України

Ємченко Яни Олександрівни

на дисертаційну роботу здобувача кафедри дерматології, венерології і СНІДу

Почерніної Валерії Вадимівни

**«Роль Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів в патогенезі прогресуючої
стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології з обґрунтуванням
діагностичних критеріїв»**

подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю
222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

1. Актуальність дисертації. Тема даної роботи є надзвичайно актуальною, тому що псоріаз є найпоширенішим, системним, імунозалежним захворюванням, причини виникнення якого є різноманітними і досі дискутуються питання діагностичної тактики й прогнозування перебігу різних клінічних форм псоріазу, оскільки псоріаз має мультифакторний характер.

Значиму роль у розвитку псоріазу грають порушення синергізму імунокомпетентних клітин, що можуть провокуватися і підтримуватися в результаті дисбалансу цитокінового профілю внаслідок стимуляції бактеріальними та грибковими антигенами. Але ще не з'ясовано рецепторно-залежні механізми активації антигенів при різних клінічних формах прогресуючої стадії псоріазу, тому висунута в дисертаційній роботі гіпотеза щодо встановлення патогенетичної ролі Toll-подібних рецепторів та васкуло-ендотеліального фактору росту в регуляції адаптивної імунної відповіді при псоріазі залежно від ступеня тяжкості, стадії, клінічної форми, характеру та тривалості захворювання надала підставу обґрунтування для встановлення патогенетичних критеріїв щодо діагностичної тактики.

Отже, визначення критеріїв дисбалансу імунного та цитокінового стану й мікробіоценозу шкіри та розробка діагностичних алгоритмів при різних клінічних формах псоріазу є одним з актуальних завдань в дерматології, що пояснюється високим рівнем захворюваності на цей дерматоз із хронічним рецидивуючим перебігом.

Викладені аргументи переконують в актуальності та своєчасності дослідження Почерніної Валерії Вадимівни, предметом якого обрано «сукупна роль Toll-подібних рецепторів та діагностичних критеріїв в патогенезі псоріазу».

Беручи до уваги вищесказане та не з'ясований до кінця патогенез прогресуючої стадії псоріазу значний інтерес становить вивчення вмісту і розподілу TLRs у крові хворих на псоріаз з одночасним аналізом взаємозв'язку різних ланок імунного стану, цитокінового балансу та мікробіоценозу псоріатичного вогнища ураження шкіри. Визначення ступеню дисбіотичних порушень з подальшою селективною модуляцією мікробіоти може поліпшити перебіг псоріазу, а також підвищити ефективність профілактичних засобів щодо уникнення рецидивів.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалась в рамках науково-дослідних робіт кафедри дерматології, венерології та СНІДу Харківського національного медичного університету: «Патологія шкіри та слизових оболонок у хворих із ендокринною патологією» (№ держреєстрації: 0116U004980, 2016 – 2018 рр.), «Оптимізація порушень адаптаційних механізмів при гострих і хронічних дерматозах» (№ держреєстрації: 0119U002905, 2019-2021 рр.)

3. Наукова новизна основних положень, висновків, практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на наступні результати, що мають вагому наукову новизну, а саме: дисертантом здійснено ґрунтовне дослідження щодо вивчення зміни мікробіому шкіри при псоріазі в прогресуючій стадії залежно від клінічної

форми захворювання та встановлено, що при псоріазі в прогресуючій стадії відбувається структурна перебудова біоценозу шкіри і поява у мікроорганізмів здатності до утворення щільних біоплівки, що сприяє дисемінації мікроорганізмів на здорові ділянки шкіри, причому при різних клінічних формах псоріазу відбувається зміна провідного збудника інфекційного ураження осередку.

В роботі автором виявлено дисбаланс в клітинній й гуморальній ланках імунітету і показано, що дані зміни залежать від клінічної форми захворювання. Автором вперше показано, що за дії мікробних чинників відзначається активність формування нейтрофільних позаклітинних пасток, що запобігає дисемінації антигену на здорові ділянки шкіри.

Автором виявлені патогенетичні взаємозв'язки між рівнем цитокінів, залежно від клінічної форми псоріазу в прогресуючій стадії та поширеністю псоріатичного процесу: зі збільшенням PASI у хворих визначається підвищення рівня IL-1 β , IL-10, IL-17. Збільшення вмісту IL-17 корелює з тяжкістю й поширеністю псоріазу.

Відхилення вмісту компонентів вродженого і адаптивного імунітету дозволило встановити, що TLR 2 й TLR4 та VEGF беруть участь в імунних реакціях при розвитку запального процесу у хворих на псоріаз, їх рівень змінюється залежно від клінічної форми захворювання.

Заслуговує уваги розроблений дисертантом системний підхід щодо діагностичної тактики. На підставі обґрунтованих результатів наукових досліджень обґрунтовано модель патогенезу прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційного захворювання, яка заснована на визначені вирішальної ролі таких факторів, як підвищена вегетація мікроорганізмів на ураженій та інтактній ділянках шкіри з утворенням щільних біоплівки провідними мікроорганізмами, які здатні продукувати планктонні клітини й ускладнювати перебіг псоріазу; активація системної імунної відповіді з продукцією прозапальних цитокінів; формування NETs з активацією

апоптичних лімфоцитів разом з патологічним ангиогенезом й ендотеліальною дисфункцією.

4. Практичне значення роботи.

Робота має безсумнівний практичний вихід, який ґрунтується на розробці концептуальної моделі імунопатогенезу прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології, де пусковим фактором є мікроорганізми. Дана модель орієнтована на оцінку мікрофлори шкіри, яка може бути використана в діагностиці порушень мікроекології шкіри при її захворюваннях, а також дозволяє припустити тяжкість і результат перебігу захворювань за визначенням основного фактору патогенності мікроорганізмів - біоплівки.

Результати дослідження є теоретичною основою для диференційованого підходу до оцінки порушень мікробіоценозу і дають можливість прогнозувати резидентне носійство штамів умовно-патогенних мікроорганізмів та їх роль в якості етіологічного агента при захворюваннях шкіри.

На підставі проведеного дослідження запропоновано спосіб діагностики еритродермії, який включає визначення маркерів пошкодження, зокрема Toll-подібних рецепторів з використанням моноклональних антитіл до TLRs, інтенсивність експресії Toll-подібних рецепторів здійснюють із застосуванням комп'ютерної програми аналізу зображень ImageJ і при виявленні Toll-подібних рецепторів TLR2 та TLR4 типів діагностують псоріатичну еритродермію (Патент України на винахід UA 118802, номер заявки а 2017 01630, дата пріоритету 11.03.2019, Бюл. № 5. Спосіб діагностики псоріатичної еритродермії).

Результати дослідження впроваджені в роботу Вінницького обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, Олександрівської клінічної лікарні м.Київ, обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансера м Ужгород, КП «Обласний шкірно-венерологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради, КУ «Запорізький обласний шкірно-

венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради. що підтверджено актами впровадження.

5. Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджуються комплексним підходом до вирішення поставлених задач, репрезентативною кількістю мікробіологічних методів досліджень, статистичною обробкою отриманих результатів.

Обрані автором сучасні та інформативні методи досліджень дозволили повністю виконати поставлені задачі, які сформульовано відповідно меті досліджень. Завдяки комплексному підходу до вирішення поставленої у роботі мети, автором повністю розкрито суть проблеми, що вивчалась, а також обґрунтовано практичні рекомендації.

Таким чином, представлені в роботі результати та сформульовані на їх підставі наукові положення і висновки можуть бути оцінені як обґрунтовані та достовірні.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, серед яких 1 монографія, 4 статті, із них 1 стаття у журналі, внесеному до міжнародної наукометричної бази *Scopus*, 2 статті в наукових фахових виданнях України, 1 стаття у науковому журналі; 1 патент України на винахід, 10 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів. Усі основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації відображені в публікаціях.

7. Структура дисертації, характеристика розділів, оцінка змісту і завершеність роботи в цілому.

Дисертаційна робота Почерніної Валерії Вадимівни подана за традиційною схемою, викладена державною мовою і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділів власних

досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури.

У вступі чітко обґрунтовано актуальність проблеми, науково коректно сформульовано мету, яка корелює з темою та конкретизується у завданнях, встановлено об'єкт та предмет роботи. Логічно окреслено систему використаних в роботі дослідницьких методів.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел, переважно останніх 5-7 років.

В огляді літератури надано загальну характеристику проблеми порушення мікробіоценозу шкіри при псоріазі із потенційною загрозою виникнення запальних ускладнень. Наведено відомості про патогенетичні аспекти впливу факторів екзогенного та ендогенного походження на імунний та цитокіновий стан організму при псоріазі. Особливу увагу приділено функціональному значенні активності нейтрофілів в патогенезі псоріазу та ретельно проаналізовано та охарактеризовано механізми активації васкулярного ендотеліального фактору росту при псоріазі та значення Toll-подібних рецепторів у розвитку та перебігу псоріазу.

В другому розділі описані методи і об'єкт дослідження.

Достатня кількість проведених досліджень дозволила провести достовірну оцінку отриманих результатів та водночас вказує на правильні методичні підходи, що використовувались при виконанні дослідження. Автором ґрунтовно описані всі методи використанні в роботі.

Власні дослідження, описані у наступних чотирьох розділах: у **третьому розділі**, автор наводить клінічну та мікробіологічну характеристику хворих на псоріаз в прогресуючій стадії залежно від клінічної форми. Визначає структуру мікробіоценозу шкіри та роль мікробного чинника в прогресуючій стадії псоріазу залежно від клінічної форми захворювання

У четвертому розділі визначення патогенетичної ролі Toll-подібних рецепторів та VEGF при псоріазі в прогресуючій стадії залежно від клінічної форми захворювання. Автором виявлені кореляційні зв'язки між VEGF та клінічними проявами псоріазу, частотою рецидивів та площею уражених ділянок.

TLR є ключовими трансмембранними білками як у вродженій, так і у адаптаційній імунній відповіді, та є інтегральними показниками у патогенезі псоріазу та автором виявлено особливості зміни експресії Toll-подібних рецепторів на лімфоцитах при різних клінічних варіантах прогресуючої стадії псоріазу: так – показник експресії TLR4 на лімфоцитах периферичної крові при PsE, PsP, dPsV, PsG достовірно збільшений, а при PsF та lPsV рівень експресії TLR4 на лімфоцитах майже не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи. Рівень TLR2 був достовірно вищим за показник контрольної групи при всіх клінічних формах псоріазу в прогресуючій стадії захворювання.

У п'ятому розділі автором визначено особливості імунного та цитокінового стану при псоріазі в прогресуючій стадії залежно від клінічної форми перебігу захворювання і показує, що в прогресуючій стадії псоріазу визначаються істотні порушення імунного статусу, які полягають у зменшенні кількості CD3⁺, CD8⁺, збільшення вмісту в крові CD4⁺, CD22⁺, CD25⁺, CD95⁺. Виразність порушень в клітинній ланці імунітету залежить від клінічної форми. Виявлений автором дисбаланс імунного статусу, який полягає в змінах параметрів показників клітинного та гуморального ланок імунітету, є провідним патогенетичним механізмом розвитку і прогресування псоріатичної хвороби. При визначенні показників співвідношення про- та протизапальних цитокінів встановлено діагностично значущий критерій тяжкості псоріазу, а саме - показник співвідношення IL-1 β /IL-10.

Комплексне дослідження показників цитокінового профілю у пацієнтів з псоріазом в прогресуючій стадії необхідно для своєчасного і правильного призначення профілактичних препаратів для запобігання рецидивів.

В шостому розділі автором надано характеристику міжклітинних взаємозв'язків Toll-подібних рецепторів, VEGF, показників імунного та цитокінового статусу в патогенезі псоріазу в прогресуючій стадії залежно від клінічної форми захворювання.

В наступному розділі здобувач підводить підсумок проведених досліджень, аналізує отримані результати, проводить їх аналіз із використанням сучасних наукових публікацій та на підставі систематизації літературних даних й здобутих результатів обґрунтовує модель патогенезу прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології.

Висновки дисертаційної роботи (всього 6) відображають основні результати дослідження, є змістовними та обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці логічно завершують викладений матеріал.

Список літератури містить 248 джерел, оформлений згідно Ванкуверського стилю, відповідає вимогам ДАК. Переважають джерела за останні 10 років.

Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях. Опубліковані праці є ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Однак є незначні недоліки, які не є принциповими та не впливають на оцінку дослідження.

8. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота за змістом та обсягом відповідає заявленій спеціальності та існуючим вимогам до наукових робіт. Зміст дисертації зауважень не викликає.

В ході ознайомлення з текстом дисертації, виникли зауваження які стосуються оформлення роботи, так розділ 6 перенасичений таблицями, тому було би краще використати візуалізацією за допомогою малюнків при

представлені отриманих даних. Також має місце надмірна деталізація добре відомих фактів, однак вони не є принциповими та не зменшують цінність отриманих результатів та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. У плані дискусії прошу здобувача відповісти на наступні питання:

1. Як проявляється дисбаланс саме клітинної ланки загального імунітету у хворих на псоріаз в прогресуючій стадії внаслідок інфекційної патології?

2. Чому Ви вирішили досліджувати Toll-подібні рецептори 2 та 4 типів при псоріазі в прогресуючій стадії внаслідок інфекційної патології?

9. Висновок

За своєю актуальністю, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота Почерніної Валерії Вадимівни «Роль Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів в патогенезі прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології з обґрунтуванням діагностичних критеріїв» є закінченим науковим дослідженням, що відповідає повністю вимогам, передбаченим п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року із змінами №979 від 21.10.2020 щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Виконане дослідження відповідає галузі знань «Охорона здоров'я» та спеціальності 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувачка кафедри шкірних та
венеричних хвороб

Полтавського державного
медичного університету

к. мед. н., доцент

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко



Ємченко Я.О.