

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

Харківського національного  
медичного університету,

д. мед. наук, професор

Капустник В. А.



2021 р.

Витяг

з протоколу № 1

засідання фахового семінару

(структурний підрозділ – кафедра дерматології,

венерології та медичної косметології)

Харківського національного медичного університету щодо проведення попередньої експертизи з оцінювання наукової новизни, теоретичного та практичного значення результатів дисертаційної роботи асистента кафедри дерматології, венерології та СНІДу ХНМУ Почерніної Валерії Вадимівни на тему «Роль Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів в патогенезі прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології з обґрунтуванням діагностичних критеріїв», що представлено на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Шкірні та венеричні хвороби»

29 червня 2021 р.

м. Харків

**Голова фахового семінару:** завідувачка кафедри дерматології, венерології та медичної косметології, доктор медичних наук, професор Біловол Алла Миколаївна.

**Рецензент:** завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова, доктор медичних наук, професор, Мішина Марина Митрофанівна.

**Рецензент:** доцент кафедри дерматології, венерології та СНІДу, кандидат медичних наук, доцент Пустова Наталія Олександрівна.

**Присутні:** завідувачка кафедри дерматології, венерології та медичної косметології, д.мед.н., професор Біловол А.М.; завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова, д.мед.н., проф. Мішина М.М., доцент кафедри дерматології, венерології та СНІДу, к.мед.н., доцент Пустова Н.О, завідувач кафедри дерматології, венерології та СНІДу, д.мед.н., проф. Дащук А.М. та інші

**Порядок денний:** Попередній розгляд дисертаційної роботи асистента кафедри дерматології, венерології та СНІДу ХНМУ Почерніної В.В. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Шкірні та венеричні хвороби» на тему: «Роль Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів в патогенезі прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології з обґрунтуванням діагностичних критеріїв».

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ХНМУ (протокол № 9 від 21.09.2017 року).

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дерматології, венерології та СНІДу Дащук Андрій Михайлович.

Термін виконання роботи – 01.09.2017 – 31.12.2021 рр.

На підставі доповіді Почерніної В.В., відповідей на запитання, виступів рецензентів та дискусії одноставно ухвалили такий висновок:

#### **Актуальність теми дисертаційного дослідження**

Проблема вивчення причин виникнення та механізмів розвитку псоріазу з визначенням провідних критеріїв дисбалансу імунного стану цитокінового балансу й мікробіоценозу шкіри та розробка підходів до профілактики рецидивів на підставі патогенетично обґрунтованих показників є однією з актуальних в медицині, що пояснюється високим рівнем захворюваності на цей дерматоз з хронічним рецидивуючим перебігом, тривалими строками непрацездатності, що спричиняє психосоціальну дезадаптацію хворих

Комплексне дослідження показників імунного стану, цитокинового профілю, васкулоендотеліального фактору (VEGF), мікробіоценозу шкіри, з визначенням провідних критеріїв, що беруть участь у регуляції патологічних процесів - Toll-подібних рецепторів (TLR2 та TLR4) у пацієнтів з псоріазом в прогресуючій стадії необхідно для своєчасного і правильного визначення пускового фактору виникнення захворювання та призначення профілактичних препаратів для запобігання рецидивів.

### **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.).

### **Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна**

Вперше на регіональному рівні визначено структуру мікробіоценозу шкіри хворих на псоріаз в прогресуючій стадії залежно від клінічної форми захворювання та доведено здатність до біоплівкоутворення у провідних мікроорганізмів при псоріазі в прогресуючій стадії залежно від клінічної форми захворювання при еритродермічному та дисемінованому вульгарному псоріазі – щільні переважно бактеріальні (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*) та грибкові (*Aspergillus fumigatus*), при пустульозному та краплеподібному – переважно бактеріальні (*Staphylococcus aureus*), при псоріазі згинальних поверхонь та локалізованій формі вульгарного псоріазу – переважно грибкові (*Candida albicans*) та бактеріальні (*Acinetobacter*).

Отримали подальший розвиток наукові дослідження щодо дисбалансу імунного статусу, що полягає в змінах клітинної (зменшення кількості CD8+ й збільшення CD3+, CD4+, CD16+, CD22+, CD25+, CD95+) та гуморальної ланок імунітету (гіперглобілінемія), що є провідними патогенетичними механізмами

розвитку і прогресування псоріазу. Виразність порушень імунітету залежить від клінічної форми захворювання.

Вперше виявлено, що за дії мікробних чинників активність формування нейтрофільних пасток підвищується від 1,7 (при локалізованому вульгарному псоріазі) до 7,3 (при пустульозній формі) рази, що запобігає дисемінації антигену на здорові ділянки шкіри. Встановлено, що дисрегуляція утворення нейтрофільних пасток є однією з причин виникнення аутоімунного патологічного процесу при псоріазі в прогресуючій стадії.

Отримали подальший розвиток наукові дослідження щодо визначення прозапальних цитокінів: IL-1 $\beta$ , IL-17 та TNF- $\alpha$  та протизапального IL-10 в сироватці крові. Відзначається достовірне підвищення концентрації цих показників з підвищенням показнику співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10, що дозволяє розглядати як діагностично значущий критерій тяжкості перебігу псоріазу.

Також доведено, що IL-17 у сироватці крові достовірно корелює з показниками: індексом PASI та показниками фактору патогенності мікроорганізмів – щільністю біоплівки, що підтверджує роль даного цитокіну в патогенезі псоріатичного процесу та свідчить про інформативність використання визначення рівня IL-17 в якості діагностичного критерію псоріатичного процесу.

Доповнено наукові дані щодо ролі васкулоендотеліального фактору росту. Виявлено збільшення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на псоріаз в прогресуючій стадії при PsE, PsP, d PsV та PsG від 2 до 2,7 разів. Виявлено корелятивні зв'язки між VEGF та частотою рецидивів й площею уражених ділянок, що свідчить про діагностичне значення вмісту VEGF при псоріазі

Вперше виявлено, достовірне збільшення експресії TLR4 на лімфоцитах периферичної крові при еритродермічному, краплеподібному, пустульозному та дисемінованому вульгарному псоріазі. Рівень TLR2 був достовірно вищим за показник контрольної групи при всіх клінічних формах псоріазу в прогресуючій стадії захворювання.

Вперше обґрунтовано модель патогенезу псоріазу в прогресуючій стадії захворювання внаслідок інфекційного захворювання, яка заснована на

припущенні про вирішальну роль 5 псоріазофакторів: I - мікробного фактору, що є екзогенним пусковим, II - імунного фактору з інтегральними показниками CD4+, CD8+, CD25+, CD95+ та нейтрофільних пасток, III - цитокінового фактору з ключовим IL17 та співвідношенням IL-1 $\beta$ /IL-10, IV - васкуло-ендотеліального фактору росту VEGF та V - Toll - подібних рецепторів з провідними TLR2 та TLR4 та основними функціями: розпізнавання I фактору, активація II, III та регуляція IV фактору.

### **Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються**

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, базується на глибокому вивченні автором джерел інформації, науково-інформаційного пошуку щодо даної проблеми, підтверджується методологічно правильною побудовою, достатньою кількістю обстежених пацієнтів, застосуванням сучасних методів досліджень, усебічним статистичним аналізом одержаних результатів з використанням комп'ютерної техніки. Результати отримано на апаратурі, яка пройшла державний метрологічний контроль.

Робота переконливо обґрунтована, наукові положення, висновки та рекомендації достовірні, повністю впливають з фактичного матеріалу, мають теоретичне й практичне значення.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Визначені провідні критерії можуть бути використані в діагностиці рідких форм псоріазу, а також для припущення результатів перебігу захворювань, зокрема рецидивування.

Результати дослідження є теоретичною основою для диференційованого підходу до оцінювання порушень апоптозу лімфоцитів, зокрема нейтрофілів, і дають можливість підвищити ефективність діагностики та проведення протирецидивної терапії.

### **Використання результатів роботи**

Результати дисертації впроваджено в наукову роботу кафедри

дерматології, венерології та СНІДу Харківського національного медичного університету, КНП ХОР «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1», КНП ХМР «Міський клінічний шкірно-венерологічний диспансер №5», обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер м. Ужгород, Олександрівську клінічну лікарню м. Києва.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в публікаціях**

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. Перераховані публікації достатньо повно відображають запропоновані в роботі теоретичні та практичні рішення.

*Видання, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Дашук А. М. TOLL-подобные рецепторы и их роль в этиопатогенезе псориаза / Монографія // А. М. Дашук, В. В. Почернина. – [Saarbrücken] : Lap Lambert Academic Publishing, 2015. – 47 с. (*особистий внесок здобувача: збір лабораторних аналізів, статистичний аналіз, формування висновків, підготовка рукопису*).

2. Daschuk A.M., Pochernina V.V. TLR expression on peripheral blood monocytes in patients with psoriasis. *Wiadomości Lekarskie*, tom LXXIII, nr 2. Polska: Wydawnictwo Aluna. 2020. P.401-404. *Scopus* (*особистий внесок здобувача: обґрунтовано методологію дослідження, зроблено та математично оброблено результати, підготовлено статтю до друку*).

3. Почернина В.В. Роль ендотеліального фактору росту судин у розвитку різних форм псоріазу. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020. Том 89 № 4. С. 42–46.

4. Почернина В.В. Роль Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів в патогенезі прогресуючої стадії різних клінічних типів псоріазу. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2020. Том 89 № 4.

5. Дащук А.М., Почерніна В.В. Спосіб діагностики псоріатичної еритродермії / Патент України на винахід // UA 118802, номер заявки а 2017 01630, дата пріоритету 11.03.2019 Публікація відомостей про видачу патенту 11.03.2019, Бюл. № 5.

*Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Дащук А.М., Почерніна В.В. Toll-подібні рецептори та їх експресія при псоріазі. Медичний форум. 2015. №6(06). С48-50.

7. Почерніна В.В., Дащук А.А. Toll-подібні рецептори та їх роль у патогенезі псоріазу. Дерматологія та венерологія. 2017. №3(77). С.100-101.

8. Pochernina V.V TOLL-подобные рецепторы 4 и 9 типа в этиопатогенезе псориаза. Матеріали ХХІ міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених присвяченого 60-річчю Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачеського МОЗ України 24-26 квітня 2017 р / Укрмедкнига. – Тернопіль. – 2017. – С.185.

9. Pochernina V.V., Daschuk A.A. Toll-like receptors 4 and 9 types and their role in the pathogenesis of psoriasis. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2017 № 4 (67) С 65..

10. Daschuk A.M, Pochernina V.V. Toll-like receptors 4 and 9 types and their role in the pathogenesis of psoriasis. Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine: International research and practice conference, Lublin, October 20-21, 2017/ Lublin, Republic of Poland. 2017. №1 P.79-82.

11. Почерніна В.В. TOLL-подібні рецептори 4 та 9, їх роль в етіопатогенезі псоріазу. Медицина третього тисячоліття: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студенті, Харків 16-17 січня 2017 р.: збірник тез/ Х., ХНМУ, 2017. – С. 318-319.

12. Почерніна В.В., Дащук А.А. Toll-подібні рецептори та їх роль у патогенезі шкірних захворювань на прикладі псоріазу. Актуальні проблеми дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції: матеріали наук.-прак. конф (з міжнар. участю), присвяч. 170-річчю з дня народження приват-доцента В.Г.Порай-Кошица., Харків 15 листопада 2017 р./ «Водний спектр». 2017. С.118-123.

13. Pochernina V.V., Daschuk A.A. Psoriasis. Toll-like receptors in its pathogenesis. Advances of science: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 6 April 2018 [Electronic resource] / Editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Electron. txt. d. (1 файл 3 MB). – Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Můstek – Ukraine, Kyiv: MCNIP. 2018. P. 211-215.

14. Дащук А.А., Почерніна В.В. Дослідження TOLL-подібних рецепторів у патогенезі псоріазу. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку : матеріали науково-практичної конференції, Львів, 26-27 січня: ГО «Львівська медична спільнота». 2018. С.50-54.

15. Дащук А.А., Почерніна В.В. The role of TOLL-like receptors in the pathogenesis of psoriasis. Актуальні проблеми дерматології, венерології та ВІЛ/СНІД-інфекції: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю), присвячена 145-річчю з дня народження професора Соболева Л.А., Харків 16 листопада 2018 р./ «Водний спектр Джі-Ем-Пі». 2018. С. 46-50.

16. Почерніна В.В., Дащук А.А. Дослідження Toll-подібних рецепторів щодо патогенезу псоріазу. Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави: матеріали науково-практичної конференції, Одеса, 19-20 січня: ГО «Південна фундація медицини». 2018. С.60-65.

**Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження.**

Наукове дослідження здобувача Почерніної В.В. на тему «Роль Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів в патогенезі прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології з обґрунтуванням діагностичних критеріїв», комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої доступності учасникам дослідження.

Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Учасники дослідження інформувалися про всі аспекти, пов'язані з метою,



завданнями, методиками та користю дослідження. Лабораторні та інструментальні методи досліджень є загальноприйнятими. Почерніна В.В. у своїй діяльності керувалася гуманними цілями, гідно виконувала свої обов'язки та діяла на благо хворих. Мета та завдання дисертації є науково обгрунтованими, використані методи дослідження є безпечними. Висновки та рекомендації не пов'язані з безпосереднім ризиком для здоров'я пацієнтів, порушенням їхніх прав чи морально-етичних норм, приниженням людської гідності або дискримінацією. Експерименти на людині не проводились.

Ухвалили: ЕК не заперечує проти подання до офіційного захисту дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) здобувача кафедри дерматології, венерології та СНІДу ХНМУ Почерніної Валерії Вадимівни на тему «Роль Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів в патогенезі прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології з обгрунтуванням діагностичних критеріїв» та вважає, що описані в дисертаційній роботі методи дослідження використовувалися з дотриманням прав людини, відповідно до чинного в Україні законодавства, відповідають міжнародним етичним вимогам і не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень (протокол № 6 засідання комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 02.06.2021 року).

#### **Оцінка мови та стилю дисертації**

Дисертація викладена українською мовою, написана грамотно, професійно, легко сприймається. Матеріал викладено послідовно, логічно, висновки відповідають меті та завданням роботи, що свідчить про кваліфікаційну фахову підготовку автора.

#### **Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту**

Дисертацію присвячено вивченню патогенетичної ролі Toll-подібних рецепторів у хворих на псоріаз внаслідок інфекційної патології.

Дисертаційне дослідження за даною тематикою відповідає науковим

напрямок:

2.1. Вивчення етіології, патогенезу, поширення шкірних і венеричних хвороб. 2.2. Розроблення, вдосконалення методів діагностики, профілактики шкірних і венеричних хвороб, що відповідає паспорту спеціальності 14.01.20-шкірні та венеричні хвороби.

### **Рекомендація дисертації до захисту**

Ураховуючи актуальність та новизну отриманих автором даних, теоретичне й прикладне значення дисертації, особисті ділові й моральні якості дисертанта, беручи до уваги її вміння узагальнювати матеріали досліджень та її наукову сумлінність одностайно прийнято рішення: робота здобувача кафедри дерматології, венерології та СНІДу Харківського національного медичного університету Почерніної Валерії Вадимівни за темою «Роль Toll-подібних рецепторів 2 та 4 типів в патогенезі прогресуючої стадії псоріазу внаслідок інфекційної патології з обґрунтуванням діагностичних критеріїв» на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Шкірні та венеричні хвороби» є закінченою науковою роботою, у якій вирішено актуальне завдання, а саме встановлення патогенетичної ролі TOLL-подібних рецепторів в розвитку псоріазу внаслідок інфекційної патології та обґрунтування діагностичних критеріїв.

Метою дослідження було визначення патогенетичної ролі Toll-подібних рецепторів TLR2 та TLR4 при псоріазі в прогресуючій стадії, внаслідок інфекційного процесу, на підставі вивчення провідних критеріїв стану імунітету, цитокінового балансу та мікробіологічного статусу залежно від клінічної форми захворювання.

За актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем виконання роботи, практичним значенням, кількістю публікацій, рівнем впровадження, дисертаційна робота Почерніної Валерії Вадимівни за темою «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 вимогам «Наказу МОН

України №40 від 12.01.2017» із змінами №759 від 31.05.2019; Постанові Кабінету Міністрів України №167 від 6.03.2020 із змінами №979 від 21.10.2020 й може бути рекомендована до офіційного захисту.

Результати голосування: за – 3 голоси, проти – 0 , утрималося – 0.

**Голова фахового семінару:**

завідувачка кафедри дерматології, венерології

та медичної косметології

д.мед.н., професор



А.М.Біловол

**Рецензент:**

професор кафедри мікробіології,

вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова,

д.мед.н., професор



М.М.Мішина

**Рецензент:**

доцент кафедри дерматології, венерології і СНІДУ

к.мед.н



Н.О. Пустова