

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Біловол Алли Миколаївни

на дисертаційну роботу Ємченко Яни Олександрівни

«Вивчення ролі інтерлейкіну-33 та поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу у хворих з ожирінням I-II ступеня для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

зі спеціальності 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

до спеціалізованої вченої ради Д.44.601.02 Полтавського державного медичного університету МОЗ України

Актуальність теми. Проблема псоріазу є досить актуальною, що пов'язано зі зростанням захворюваності, хронічним рецидивуючим перебігом, збільшенням кількості тяжких та інвалідизуючих форм дерматозу.

Велике значення у розвитку псоріазу мають психосоматичні розлади, які часто є тригерами виникнення захворювання. Зрив захисно-приспосувальних механізмів призводить до структурних і функціональних порушень на всіх рівнях, зокрема нейроендокринної та імунної систем, що є патогенетичною основою псоріазу. У більшості таких осіб спостерігається формування гіперфагічного способу реагування на стресову ситуацію, яке проявляється депресіями, тривогою, хронічним стресом, порушенням сну та змінами поведінки харчування, що призводять до підвищення маси тіла та подальшого розвитку ожиріння з низкою метаболічних порушень та зміною циркадного ритму.

Останнім часом спостерігається збільшення випадків коморбідності псоріазу та ожиріння. Надлишкове накопичення метаболічно-активної жирової тканини призводить до хронічного системного запалення, що є загальною

ланкою патогенезу ожиріння та псоріазу. Системне запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням проявляється збільшенням кількості макрофагів, що продукують велику кількість прозапальних цитокінів. Таким чином, ожиріння і запалення викликає порочне коло причинно-наслідкових зв'язків. Так, ожиріння провокує запалення, а запалення сприяє посиленню ожиріння і перешкоджає зниженню ваги.

Незважаючи на різноманітність методів лікування хворих на псоріаз, не завжди можливо досягти бажаної ефективності без призначення засобів корекції коморбідної патології та системного запалення. Тому, не дивлячись на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу псоріазу та ожиріння, проблема взаємозв'язку цих захворювань та їх корекція на сьогодні є актуальними. Дана обставина викликає необхідність більш поглибленого вивчення коморбідностей псоріатичної хвороби та загальних ланок їх патогенезу, що дозволить виявити нові мішені для оптимізації та персоналізації терапії хворих з даною патологією.

Враховуючи вищезазначене, дисертаційна робота Ємченко Яни Олександрівни, яка присвячена вивченню ролі інтерлейкіну-33 та поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу у хворих з ожирінням I-II ступеня для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії, є актуальною.

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

Дисертаційна робота є фрагментом дослідних НДР: «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла» (№ ДР 0117U005252); «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розробку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування, що скерована на ці процеси» (№ ДР 0120U101166).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше визначено та проаналізовано роль ІЛ-33 і поляризацію М1/М2 (CD68/CD163+) макрофагів в патогенезі, клінічному перебігу псоріазу та ожиріння. Проаналізовано можливості вдосконалення лікування псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня за допомогою включення до комплексної терапії псоріазу препарату піоглітазон.

Вперше розроблено персоніфіковане лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, яке полягало у виділенні фенотипу псоріазу та ожиріння, використанні нового біомаркера ІЛ-33 для контролю за перебігом та ефективністю лікування псоріазу та ожиріння, застосуванні традиційних біомаркерів системного запалення ІЛ-6 та вч-СРБ, визначенні оптимальної дози 45 мг піоглітазону та тривалості (протягом 26 тижнів) при лікуванні псоріазу та ожиріння.

Підтверджено концепцію, що системна запальна відповідь є загальною ланкою патогенезу цих коморбідних станів.

Вперше продемонстровано, що збільшення вмісту ІЛ-33 у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня сприяє достовірному посиленню інтенсивності клінічних проявів псоріазу, підвищенню рівня ІЛ-6 та вч-СРБ та індексу маси тіла.

Отримані нові дані про доцільність включення препарату піоглітазон у комплексне лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня.

Надані нові дані про ефективність застосування піоглітазону у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням І-ІІ ступеня за рівнем зниження показників системного запалення, кількості CD68+ макрофагів в біоптатах ураженої псоріазом шкіри, індексу поширеності

та тяжкості псоріазу -Psoriasis Area and Severity Index (PASI), дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ), зменшення тривалості лікування та частоти рецидивів захворювання. Оптимальна ефективність доведена при комплексному використанні піоглітазону у дозі 45 мг на добу протягом 26 тижнів порівняно з хворими, які отримували традиційне лікування та приймали піоглітазон в інших дозах.

Практичне значення результатів дослідження.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику спосіб лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня з урахуванням показників системного запалення, кількості CD68/CD163+ макрофагів та змін циркадного ритму.

Розроблено алгоритм обстеження хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня із включенням дослідження показників системного запалення, в тому числі, рівня показника ІЛ-33 у сироватці крові та поляризації CD68/CD163+ макрофагів в біоптапі ураженої шкіри.

Підтверджено наявність особливостей клінічного перебігу псоріатичної хвороби на фоні аліментарного ожиріння I-II ступеня та змін циркадного ритму.

Встановлено доцільність дослідження поляризації CD68/CD163+ макрофагів в біоптапі ураженої шкіри та показників системного запалення за рівнем ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ в сироватці крові у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, для розробки методу спрямованого лікування хворих з даною коморбідністю.

Доведено клінічну ефективність включення препарату піоглітазон до комплексної терапії хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, що дозволяє скоротити термін лікування хворих,

подовжити ремісію, зменшити кількість рецидивів та попередити розвиток тяжких форм псоріазу.

Отримані результати наукових досліджень впроваджені в практику роботи стаціонарного та поліклінічного відділення комунального підприємства «Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру Полтавської обласної ради» (філіали м. Полтава, м. Кременчук, м. Лубни), поліклінічного відділення комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр», поліклінічного відділення КНП ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні, у клініку професійних захворювань Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії наук України», комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва».

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи Ємченко Я. О. базуються на достатній кількості клінічних спостережень – 286 хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням. Під час виконання роботи дисертантом були застосовані сучасні клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, гістологічні та імуногістохімічні методи дослідження. Результати досліджень максимально проаналізовані з застосуванням різних методів медичної статистики (параметричні, непараметричні методи, кореляційний аналіз). Обґрунтованість

наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації підтверджують наявність чітко сформульованих задач дослідження, достатнім обсягом проведених досліджень та наявністю статистично достовірних результатів.

Побудова та зміст дисертації.

Дисертаційна робота традиційно структурована, складається з вступу, огляду літератури, характеристики об'єкту та методів дослідження, 2-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел. Робота проілюстрована таблицями та малюнками.

У вступі аргументована актуальність проведених досліджень, чітко визначена мета і задачі, викладена наукова новизна і практична значущість роботи, висвітлений особистий внесок пошукувача, апробація і впровадження результатів дослідження, повнота викладення отриманих даних в опублікованих працях.

Перший розділ дисертації «Сучасні уявлення про патогенез псоріазу, коморбідні захворювання і принципи терапії» складається з 8 підрозділів, що присвячені аналізу сучасних літературних даних стосовно даної тематики. Дисертантом досконало проаналізовано сучасний стан проблеми псоріазу, яка залишається актуальною в дерматології. Розкриті епідеміологічні та етіопатогенетичні аспекти даної патології. Обґрунтована необхідність і перспективність більш поглибленого вивчення патогенезу та коморбідності псоріатичної хвороби та ожиріння, а також змін циркадного ритму для розробки науково-обґрунтованих принципів ранньої профілактики та своєчасної корекції даних захворювань.

Охарактеризована ключова роль імунних розладів та системного запалення у механізмі розвитку псоріазу, а також роль ІЛ-33 та особливості місцевої імунної відповіді у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз з

супутнім аліментарним ожирінням.

Досконало обґрунтовано роль поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу та ожиріння.

Розкрите вирішальне значення PPAR рецепторів у виникненні системного запалення, загальної ланки псоріазу та ожиріння, які можуть бути використані у якості потенційних мішеней при виборі ефективного, патогенетично обумовленого методу лікування даної коморбідності.

Другий розділ дисертації «Матеріали та методи досліджень» складається з 12 підрозділів, в яких представлена інформація стосовно дизайну дослідження, формування груп спостереження, використаних загальноклінічних, лабораторних, імуноферментних, гістологічних та імуногістохімічних методів дослідження. Описані методи статистичного аналізу одержаних результатів.

Дисертаційна робота виконана з використанням сучасних методів досліджень, що свідчить про високий методичний рівень роботи.

Третій розділ «Результати власних досліджень» складається з 12 підрозділів, в яких наведені данні стосовно особливостей клінічного перебігу псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня. Представлені результати клініко-лабораторних показників, показників системного запалення, дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу псоріазу, антропометричними даними та показниками системного запалення у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням. Результати представлені у вигляді таблиць та малюнків.

Четвертий розділ «Оцінка ефективності включення піоглітазону до комплексної терапії хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня» присвячений оцінці ефективності проведеної терапії за показниками системного запалення; гістологічного та імуногістохімічного дослідження біоптатів ураженої псоріазом шкіри з

визначенням кількості M1/M2 макрофагів; клінічної картини псоріазу за показниками індексу PASI, ДІЯЖ та оцінкою кількості рецидивів псоріазу за рік.

П'ятий розділ «Аналіз та обговорення результатів» підводить підсумок та узагальнює результати проведених досліджень. У даному розділі автор систематизує та змістовно аналізує отримані дані. Порівнює їх з даними сучасних досліджень, обґрунтовує практичну значимість роботи.

Автором доведена роль ІЛ-33 і поляризації M1/M2 макрофагів в патогенезі, клінічному перебігу псоріазу та ожиріння.

Підтверджено концепцію, що системна запальна відповідь є загальною ланкою патогенезу цих коморбідних станів. Доведено, що збільшення вмісту ІЛ-33 у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня сприяє достовірному посиленню інтенсивності клінічних проявів псоріазу, підвищенню рівня показників системного запалення та ІМТ.

Доведена ефективність застосування піоглітазону у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості, прогресуючою стадією перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня за рівнем зниження показників системного запалення, кількості CD68 позитивних макрофагів в біоптатах ураженої псоріазом шкіри, індексу PASI, ДІЯЖ, зменшення тривалості лікування.

Висновки змістовні, відповідають поставленій меті та задачам дослідження. Практичні рекомендації чіткі і обґрунтовані.

Список літератури містить достатню кількість використаних джерел. Робота достатньо ілюстрована таблицями і малюнками. Дисертація написана науковою українською мовою.

Повнота викладання матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 22 друковані праці, з яких 1 стаття у журналі «PPAR Research» Hindawi перший кuartиль (Q1), виданому в країні ЄС (Лондон), що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus” та відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports, прирівнюється до трьох публікацій, має найбільший імпаکت-фактор, 3 статті у фахових журналах України, що реферується міжнародною наукометричною базою “Web of Science”, 15 статей у фахових журналах України та 3 тези доповідей на міжнародних конференціях.

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертаційної роботи.

Поряд з позитивною оцінкою роботи, слід відмітити ряд зауважень та побажань:

1. В роботі іноді зустрічається незначна кількість стилістичних помилок.

2. В розділі 3.5 автор характеризує системне запалення у хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням порівнює отримані результати з референсними значеннями. Більш доцільним було б порівнювати дані показники з показниками у хворих на псоріаз з нормальною масою тіла.

3. У списку літератури в окремих джерелах не вказані том та сторінки.

Однак, вищезазначені зауваження не носять принципового характеру і суттєво не зменшують позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливають на достовірність, отриманих дисертантом, висновків. Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

Пропоную здобувачеві у порядку дискусії відповісти на наступні запитання:

1. В чому заключаються указані Вами особливості клінічного перебігу псоріазу на фоні аліментарного ожиріння I-II ступеня, та змін циркадного ритму?

2. Яка суть розробленого Вами способу лікування хворих на розповсюджений псоріаз з урахуванням показників системного запалення?

3. Чи відмічали Ви побічні дії при призначенні піоглітазону? Які саме, якщо такі були?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ємченко Яни Олександрівни «Вивчення ролі інтерлейкіну-33 та поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу у хворих з ожирінням I-II ступеня для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії» є закінченим науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та практичне рішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня шляхом персоналізованого призначення піоглітазону на підставі дослідження CD68+ та CD163+ макрофагів, показників клінічного перебігу та системного запалення за рівнем показників ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Ємченко Яни Олександрівни повністю відповідає вимогам пункту п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від

19.08.2015 № 656, від 30.12.2015 № 1159, від 27.07.2016 № 567, від 20.11.2019 №943, від 15.07.2020 №607) щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Завідувачка кафедри
дерматології, венерології і
медичної косметології
Харківського національного
медичного університету
д.мед.н., професор



Біловол А.М.

