

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Болотної Л.А. 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 персоніфікованої терапії», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

**Актуальність теми.** Псоріаз – найбільш поширений хронічний мультифакторіальний дерматоз, нерідко з патологічними змінами в інших органах і системах, ризиком інвалідизації та негативним впливом на якість життя. Псоріаз перестав бути виключно дерматологічним захворюванням – часті супутні йому стани (ураження опорно-рухового апарату, цукровий діабет, запальні захворювання кишечника, психоемоційні та інші порушення), сигналізують про наявність патогенетичної спільності, що дозволяє визначити псоріаз як «псоріатичну хворобу». Незважаючи на фундаментальні дослідження, захворювання залишається однією з важливих проблем не тільки дерматології, а й клінічної медицини. Щорічні багатомільйонні збитки, спричинені псоріазом, визначають безсумнівну соціально-економічну значущість.

Сьогодні немає єдиного погляду на патогенез захворювання, але пріоритетними визнаються імунні механізми розвитку. Основною характеристикою псоріатичного процесу є імунне запалення, що супроводжується активацією Т-лімфоцитів (Th1-/Th17-клітин), надлишковою продукцією медіаторів імунної відповіді, порушенням диференціювання кератиноцитів, запальною реакцією в дермі. Складний патогенез псоріазу має ряд загальних ланцюгів з механізмом розвитку інших захворювань, що нерідко супроводжують та змінюють перебіг дерматозу. Останнім часом відзначено почастищення надмірної маси тіла у пацієнтів з псоріазом. Відомо, що біла жирова тканина є місцем утворення не тільки прозапальних адипокінів, а й класичних цитокінів.

Ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку псоріазу, пов'язаним з тяжкістю захворювання. Крім того, є фактором, який найсильніше асоціюється з метаболічним синдромом. Сьогодні припускають, що ожиріння також є негативним прогностичним чинником інфекції SARS-CoV-2 у хворих на дерматоз.

Ожиріння та псоріаз являють собою хронічні запальні захворювання, які взаємопов'язані у порочному колі, але патофізіологічні зв'язки такої двоспрямованої асоціації остаточно не з'ясовані. Численні дослідження довели провідне значення деяких прозапальних цитокінів – інтерлейкінів (ІЛ)-1, -6, фактора некрозу пухлини (ФНП)  $\alpha$  при звичайному псоріазі та ожирінні, однак потребує подальшого уточнення роль ІЛ-33, нещодавно відкритого члена сімейства цитокінів ІЛ-1. Надлишкове накопичення жирової тканини призводить чи посилює системне запалення через залучення макрофагів, але при псоріазі цей шлях активації залишається невивченим, в тому числі на тканинному рівні.

Існуючі сьогодні клінічні протоколи лікування псоріазу не враховують асоціацію дерматозу з коморбідними станами у дорослих (крім ураження суглобів), не містять диференційованого підходу і конкретних рекомендацій відносно лікувальної тактики ведення таких пацієнтів.

Таким чином, тема дисертації є актуальною і перспективною, поєднує проблематику механізму розвитку псоріазу, асоційованого з ожирінням І-ІІ ступеня, взаємозв'язку цих захворювань, а також розробку індивідуалізованої терапії, що відповідає сучасним тенденціям розвитку світової дерматологічної науки та узгоджується з державною стратегією щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку.

**Зв'язок роботи науковими планами, програмами, темами.** Дисертація є фрагментом дослідних НДР Української медичної стоматологічної академії «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» (№ держреєстрації 0117U005252) і «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розробку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування, що скерована на ці процеси» (№ держреєстрації 0120U101166). Здобувачка є співвиконавцем цих робіт.

**Наукова новизна дослідження і отриманих результатів.** Дисертанткою вперше на підставі аналізу результатів комплексних досліджень встановлена патогенетична роль ІЛ-33 і поляризації M1/M2 (CD68+/CD163+) макрофагів при середньотяжкому псоріазі в прогресуючій стадії з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

Вперше встановлено підвищення рівня ІЛ-33 у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, що негативно впливає на клінічний перебіг дерматозу, сприяє посиленню системного запалення шляхом збільшення рівня ІЛ-6? вч-СРБ та індексу маси тіла (ІМТ).

Підтверджено значення системного запалення як ланки патогенезу псоріазу та ожиріння.

Визначено порушення циркадного ритму (переважання вечірнього хронотипу працездатності) при звичайному псоріазі та супутній патології, їх вплив на перебіг псоріазу, якість життя і вагу пацієнтів.

Вперше розроблено персоніфіковане лікування хворих на вульгарний псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням із залученням до комплексної терапії піоглітазону, визначено оптимальну дозу препарату і тривалість застосування у хворих з поєднаною патологією.

Обґрунтовано та доведено морфологічними дослідженнями доцільність включення препарату піоглітазон у комплексну терапію хворих на псоріаз середнього ступеня тяжкості у прогресуючій стадії та супутнім ожирінням I-II ступеня.

**Практичне значення одержаних результатів.** Здобувачкою розроблено та впроваджено в клінічну практику оригінальний метод лікування хворих на вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості в прогресуючій стадії з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня, який

CD68+/CD163+макрофагів. Дисертантом доведено вплив циркадних порушень на перебіг дерматозу, показники ІМТ та запалення. На підставі багатопланового аналізу відхилень клініко-лабораторних показників у хворих на звичайний псоріаз з супутнім ожирінням I-II ступеня розроблені нові концептуальні підходи до лікування псоріатичної хвороби.

Застосування сучасних високоінформативних методів дослідження з адекватною статистичною обробкою отриманої інформації, достатня кількість обстежених хворих свідчить про достовірність викладених в дисертації наукових положень, висновків та рекомендацій.

### **Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій**

Основні положення дисертації з достатньою повнотою відображені в авторефераті і 22 друкованих праці, з яких 1 стаття у журналі, що входить міжнародної наукометричної бази Scopus, 3 статті у фахових журналах України, що реферується міжнародною наукометричною базою Web of Science та 15 статей у фахових журналах України (4 – у моноавторстві). Матеріали дисертації обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня (міжнародних, регіональних).

Отримані результати наукових досліджень впроваджені в практику комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Полтавської обласної ради», поліклінічних відділень комунальних некомерційних підприємств Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр» і «Львівська обласна клінічна лікарня», Державної установи «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва Національної академії наук України», комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва», а також у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, кафедр клінічної імунології та алергології і дерматології, венерології ДЗ «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького».

CD68+/CD163+макрофагів. Дисертантом доведено вплив циркадних порушень на перебіг дерматозу, показники ІМТ та запалення. На підставі багатопланового аналізу відхилень клініко-лабораторних показників у хворих на звичайний псоріаз з супутнім ожирінням I-II ступеня розроблені нові концептуальні підходи до лікування псоріатичної хвороби.

Застосування сучасних високоінформативних методів дослідження з адекватною статистичною обробкою отриманої інформації, достатня кількість обстежених хворих свідчить про достовірність викладених в дисертації наукових положень, висновків та рекомендацій.

### **Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій**

Основні положення дисертації з достатньою повнотою відображені в авторефераті і 22 друкованих праці, з яких 1 стаття у журналі, що входить міжнародної наукометричної бази Scopus, 3 статті у фахових журналах України, що реферується міжнародною наукометричною базою Web of Science та 15 статей у фахових журналах України (4 – у моноавторстві). Матеріали дисертації обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня (міжнародних, регіональних).

Отримані результати наукових досліджень впроваджені в практику комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Полтавської обласної ради», поліклінічних відділень комунальних некомерційних підприємств Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний діагностичний центр» і «Львівська обласна клінічна лікарня», Державної установи «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва Національної академії наук України», комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва», а також у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб Полтавського державного медичного університету, кафедр клінічної імунології та алергології і дерматології, венерології ДЗ «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького».

## **Обсяг і структура дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 322 сторінках друкованого тексту, побудована традиційно і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що містить 358 джерел (134 кирилицею, 224 латиницею). Робота ілюстрована 12 таблицями та 38 рисунками.

У вступі авторка обґрунтувала актуальність обраної теми, розкрила мету і завдання дослідження, чітко визначила об'єкт і предмет дослідження, наукову новизну і практичне значення роботи.

В розділі 1 «Огляд літератури. Сучасні уявлення про патогенез псоріазу, коморбідні захворювання і принципи терапії», викладеному у 8 підрозділах, наведено дані з основних механізмів розвитку псоріазу та ожиріння, акцентовано увагу на значенні імунних розладів, молекулярних механізмів розвитку системного запалення, порушень циркадного ритму, можливостях сучасних засобів лікування. Недостатньо вивчені, на думку пошукувача, аспекти псоріатичної хвороби стали обґрунтуванням для реалізації напрямку дослідження. Для огляду характерна наявність в його основі проблемної ситуації, авторка має чітку власну точку зору, з позицій якої критично проаналізовано публікації.

Для вирішення поставлених задач логічно обрано комплекс високоінформативних клінічних і лабораторних методів досліджень, опис яких наведено в другому розділі «Матеріали та методи досліджень». Це загальноклінічні, анкетування, антропометричні, імуноферментні, морфологічні, імуногістологічні, статистичні методи. В розділі представлено програму дослідження, принципи формування дослідних груп і схеми лікування.

У восьми підрозділах третього розділу (Результати власних досліджень. Клінічна характеристика хворих на псоріаз) охарактеризовано пацієнтів за статтю та віком, тривалістю захворювання, первинною локалізацією, сезонністю, наявністю тригерних факторів і шкідливих

звичок. Визначено особливості клінічного перебігу псоріазу у хворих з супутнім ожирінням I-II ступеня з урахуванням змін PASI, дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ), кількості рецидивів. Встановлено порушення білоксинтезуючої функції печінки за рахунок зменшення показників загального білка та порушення ліпідного обміну, більш значимі при супутньому ожирінні I-II ступеня. Наявність системного запалення у хворих на псоріаз визначена за підвищеним рівнем вч-СРБ та ІЛ- 6 і ІЛ-33, при цьому інтенсивність запалення пов'язана з тяжкістю перебігу псоріатичної хвороби, ступенем ожиріння, циркадним ритмом, що підтверджено результатами парного кореляційного аналізу між клініко-лабораторними показниками. Визначено що сироватковий рівень ІЛ-33 є біомаркером запалення і може використовуватися при оцінці ступеня тяжкості перебігу хвороби. Отримані результати свідчать про необхідність оптимізації терапевтичної тактики ведення хворих на псоріаз із супутнім ожирінням.

У четвертому розділі "Оцінка ефективності включення піоглітазону до комплексної терапії хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім ожирінням I-II ступеня» обґрунтовано доцільність застосування піоглітазону, проведено розподіл хворих на групи, визначено динаміку клініко-антропометричних показників (ІМТ, PASI, ДІЯЖ, ІЛ-6, ІЛ-31, вч-СРБ) під час проведеного лікування традиційними засобами і різними дозами препарату (15, 30 і 45 мг) на 2-му, 4-му і 26-му тижні. Найкращі результати (максимальне пониження значення PASI та рівня ІЛ) виявлено у хворих, які додатково отримували піоглітазон у дозі 45 мг на добу. Цінними є результати імуногістохімічного дослідження на початку та на 28-й день терапії M1 та M2 макрофагів ураженої псоріазом шкіри в процесі застосування різних доз піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості з супутнім ожирінням I-II ступеня. Встановлено, що у лише у хворих, які додатково до стандартної терапії отримували піоглітазон 45 мг на добу, спостерігалось достовірне

зниження кількості і CD68+-, і CD163+ клітин, що відповідало зменшенню щільності інфільтрації та запалення шкіри, регресу клінічних проявів.

Всі розділи закінчуються короткими висновками, добре ілюстровані таблицями, рисунками високої якості, мають перелік опублікованих праць відповідно результатів розділу.

В розділі 5 “Аналіз та обговорення результатів“ дисертантка проводить аналіз власних даних, аргументовано і переконливо обґрунтовує висновки досліджень, переваги й ефективність запропонованого підходу до лікування хворих на псоріаз з супутнім ожирінням.

Висновки змістовні, практичні рекомендації чіткі й обґрунтовані, відображають сумарні результати роботи.

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертаційної роботи.

**Зауваження щодо їх змісту та оформлення дисертації і автореферату**

1. У розділі «Матеріали та методи» слід більш лаконічно навести визначення PASI і дерматологічного індексу якості життя.

2. Враховуючи клініко-патогенетичне значення ожиріння, доцільно було б приділити більше уваги рекомендаціям щодо дієтичного харчування, фізичного навантаження не тільки хворим з вечірнім хронотипом працездатності.

3. В роботі є нечисленні невдалі стилістичні вирази і друкарські помилки (с. 15, 18, 24, 43).

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

**Пропоную здобувачці в порядку дискусії відповісти на наступні питання:**

1. Яка причина загострення псоріазу через 26 тижнів у 20% хворих IV групи? Яка була Ваша подальша тактика?



2. Який з досліджених лабораторних показників може бути біомаркером прогнозу псоріазу?

3. Як Ви вважаєте, зміни в яких структурах шкіри (епідермісі чи дермі) є первинними у патогенезі псоріазу?

**Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Ємченко Я.О. “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 самостійним науковим дослідженням, в якому на основі комплексного клініко-лабораторного дослідження системного запалення, поляризації M1/M2 (CD68/CD163+) макрофагів, встановлення клініко-патогенетичних особливостей зазначеної коморбідності і доповнення лікувального комплексу піоглітазоном отримані нові науково обґрунтовані теоретичні положення, розроблені практичні рекомендації, що представляють значний внесок в рішення проблеми патогенезу, лікування псоріатичної хвороби.

Дисертація за актуальністю проблеми, рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значущістю, достовірністю наукових положень, висновків і рекомендацій відповідає вимогам п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів ...”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 р. № 656, від 30.12.2015 р. № 1159, від 27.07.2016 р. № 567, від 20.11.2019 р. № 943, від 15.07.2020 р. № 607) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри дерматовенерології

Харківської медичної академії

післядипломної освіти

