

ВІДГУК

Офіційного опонента, професора Літуса Олександра Івановича 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»

подану на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми. Псоріаз – один із найбільш поширених дерматозів, яким за даними світової статистики ВООЗ страждають від 2 % до 4 % населення планети. Проблема псоріазу є досить актуальною, що пов'язано зі зростанням захворюваності, хронічним рецидивуючим перебігом, збільшенням кількості тяжких та інвалідизуючих форм. У розвитку псоріазу велике значення мають психосоматичні розлади, які часто є тригерами виникнення захворювання. Порушення захисно-приспосувальних механізмів призводить до структурних і функціональних порушень на всіх рівнях, зокрема, нейроендокринної та імунної систем, що є патогенетичною основою розвитку 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. Збільшення випадків коморбідності псоріазу та ожиріння, що спостерігаються останнім часом та призводять до тяжких, атипичних, інвалідизуючих та резистентних до терапії форм дерматозу, значно погіршує якість життя пацієнтів, знижує працездатність та соціальну активність хворих на псоріаз, що визначає не тільки медичну, але й соціальну значимість проблеми.

Ожиріння розвивається внаслідок порушення обміну речовин та харчової поведінки, має рецидивуючий характер і відзначається накопиченням жирової тканини в організмі. Ожиріння може бути як самостійним багатofакторним

захворюванням – первинне ожиріння (аліментарно-конституційне), так і синдромом, що супроводжує перебіг інших захворювань – вторинне ожиріння (симптоматичне). У структурі захворюваності первинне ожиріння зустрічається в 95 % хворих, вторинне – лише в 5 %. Основною етіологічною причиною розвитку первинного ожиріння є аліментарний фактор.

Надлишкове накопичення метаболічно-активної жирової тканини призводить до хронічного системного запалення завдяки залученню до неї макрофагів, які виділяють прозапальні цитокіни, що стимулюють активацію макрофагів. Такі процеси мають велике значення в розвитку системного запалення. Системне запалення вважається одним з провідних механізмів розвитку, як ожиріння так і псоріазу. Таким чином, ожиріння і запалення формують порочне коло причинно-наслідкових зв'язків. Так, ожиріння провокує запалення, а запалення в свою чергу, посилює ожиріння і перешкоджає зниженню ваги.

Клініко-експериментальні дослідження показали, що ключову роль у розвитку системного запалення при ожирінні та псоріазі переважно відіграють одні й ті ж цитокіни – інтерлейкін-1 (ІЛ-1), -6 та фактор некрозу пухлини – α , тоді як в патогенезі псоріазу вирішальну роль відіграє ІЛ-33. ІЛ-33 має подвійну функцію і може функціонувати в якості цитокіна виконуючи дію сигналу «тривоги», індукуючи активацію дендритних клітин у відповідь на вплив подразників, так і в якості ядерного фактора - (NF- κ B), що контролює експресію генів імунної відповіді. Порушення регуляції NF- κ B викликає запалення та розвиток аутоімунних захворювань.

При цих патологічних станах відбувається активація генералізованого неспецифічного запалення і пошкодження ендотелію. Системна запальна відповідь, яка є загальною патогенетичною ланкою при таких патологічних станах, видозмінює перебіг псоріазу, підвищуючи запальну відповідь, що призводить до важкого перебігу, який погано піддається стандартним методам

лікування, значно знижує якість життя пацієнтів і нерідко призводить до інвалідизації хворих.

Отже, не дивлячись на успіхи, досягнуті у вивченні патогенезу псоріазу та ожиріння, проблема взаємозв'язку цих захворювань та їх корекції 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 коморбідністю.

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 M1/M2 макрофагів в патогенезі, клінічному перебігу псоріазу та ожиріння. Проаналізовано можливості вдосконалення лікування псоріазу у хворих з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеню за допомогою включення до комплексної терапії псоріазу препарату піоглітазон.

Вперше розроблено персоналізоване лікування хворих на псоріаз з супутнім аліментарним ожирінням, яке полягало у виділенні фенотипу псоріазу та

ожиріння, використанні нового біомаркери 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 I-II 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 I-II ступеня.

Надані нові дані про ефективність застосування піоглітазону у хворим 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+ макрофагів в біоптатах ураженої псоріазом шкіри, індексу поширеності та тяжкості псоріазу -Psoriasis Area and Severity Index (PASI), дерматологічний індекс якості життя (ДІЯЖ), зменшення тривалість 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 у інших дозах.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачем особисто проведений патентно-

інформаційний пошук, підібрана і проаналізована сучасна література з даної проблеми, яка вивчається. Разом з науковим консультантом визначено мету і завдання роботи, дизайн дослідження.

Дисертантом здійснено підбір тематичних хворих та їх комплексне обстеження згідно розробленого плану, проведено лікування пацієнтів. Самостійно написано всі розділи дисертації, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу та інтерпретацію отриманих результатів усіх лабораторних методів дослідження, написані висновки.

Дисертантом разом з професором Кайдашевим І.П. проведено дослідження патогенезу псоріазу та аліментарного ожирінням I-II ступеня, визначено залежність клініко-лабораторних показників від рівня системного запалення та поляризації M1/M2 макрофагів у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня.

У друкованих роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні аналізу літературних джерел, виконанні клінічних досліджень, інтерпретації одержаних результатів, систематизації та математично-статистичному аналізі, підготовці статей до друку.

Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук не містить даних, що входили до кандидатської дисертації.

Практичне значення результатів дослідження. Дисертантом 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 ожирінням I-II ступеню 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 ступеню, 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 із застосуванням різних методів медичної статистики. 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 із 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 рисунками.

У вступі дисертантом обґрунтована актуальність теми, міститься мета, якій присвячена дана дисертаційна робота, міститься наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувачки, інформація про публікації та апробацію результатів роботи.

Перший розділ дисертації «Сучасні уявлення про патогенез псоріазу, коморбідні захворювання і принципи терапії» присвячений аналізу сучасного стану проблеми дисертаційного дослідження.

Даний розділ складається з восьми підрозділів, написаний літературною мовою в традиційному вигляді, де авторка досконало проаналізувала сучасний стан проблеми псоріазу, яка залишається актуальною в дерматології. Розкрила епідеміологічні та етіопатогенетичні аспекти даної патології. Обґрунтувала необхідність і перспективність більш поглибленого вивчення патогенезу та коморбідності псоріатичної хвороби та ожиріння, та змін циркадного ритму для розробки науково-обґрунтованих принципів ранньої профілактики та своєчасної корекції даної коморбідності.

Охарактеризувала ключову роль імунних розладів та системного запалення у механізмі розвитку псоріазу та особливості місцевої імунної відповіді у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз.

Дисертантка обґрунтовує роль ІЛ-33 та поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу та ожиріння.

Авторка розкриває вирішальне значення PPAR рецепторів у виникненні системного запалення - загальної ланки імунопатогенезу псоріазу та ожиріння, які можуть бути використані у якості потенційних мішеней при виборі ефективного, патогенетично обумовленого методу лікування цих коморбідних станів.

Другий розділ дисертації «Матеріали та методи досліджень» складається з 11 підрозділів, в яких представлена інформація стосовно дизайну дослідження, формування груп спостереження, охарактеризовані групи дослідження, детально вказані критерії відбору та виключення, наведені методи клінічних досліджень хворих, лабораторні методи обстеження, методи морфофункціональних досліджень шкіри, описані методи статистичного аналізу одержаних результатів. Робота виконана з використанням сучасних, адекватних поставленим меті і

завданням методів дослідження, серед яких такі високоінформативні як імуноферментний аналіз, імуногістохімічні дослідження, 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. Послідовно викладені результати клініко-лабораторних показників, показників системного запалення, дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу та показниками системного запалення у хворих на псоріаз із супутнім аліментарним ожирінням. Результати представлені у вигляді таблиць та рисунків.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений оцінці ефективності включення піоглітазону до комплексної терапії хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз, прогресуючою стадією перебігу, середнього ступеня тяжкості з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня. Ефективність проведеної терапії оцінювалась за кількістю шкірних проявів псоріазу після проведеного лікування та кількістю рецидивів псоріазу до та після проведеного лікування, показниками індексу PASI і ДІЯЖ у досліджуваних хворих.

Автором проведена оцінка динаміки показників системного запалення під час проведеного лікування у хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з аліментарним ожирінням I-II ступеню.

Дисертантом шляхом гістохімічного дослідження M1 та M2 макрофагів ураженої псоріазом шкіри проведене дослідження ефективності застосування піоглітазону у комплексному лікуванні хворих на розповсюджений вульгарний псоріаз середнього ступеня тяжкості перебігу з супутнім аліментарним ожирінням I-II ступеня на локальному рівні та обґрунтована роль дослідження поляризації M1 (CD68+) та M2 (CD163+) макрофагів для діагностики та дослідження ефективності проведеного лікування.

Про зниження запалення, як на системному, так і на локальному рівні за умови введення до схеми лікування піоглітазону свідчать дані показників клінічних та імунологічних досліджень в динаміці лікування псоріазу, що характеризувалися редукцією індексу PASI, зменшенням кількості рецидивів захворювання до 1-2 на рік і зниженням показників системного запалення (ІЛ-33, ІЛ-6 та вч-СРБ) в сиворотці хворих та зниженню рівня місцевого запалення за рахунок зменшення кількості та щільності інфільтрації CD68+ клітинами шкіри.

П'ятий розділ «Аналіз та обговорення результатів» підводить підсумок та узагальнює результати проведених досліджень. У даному розділі автором систематизовані клінічні, лабораторні, імуноферментні та імуногістохімічні особливості перебігу псоріазу.

Авторка детально викладає запропоновану ним концепцію вивчення ролі інтерлейкіну-33 та поляризації макрофагів в патогенезі псоріазу у хворих з ожирінням I-II ступеня для розробки та обґрунтування персоніфікованої терапії.

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 біоптатах ураженої псоріазом шкіри, індексу PASI, ДІАЖ, зменшення тривалості лікування.

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

Список літератури містить достатню кількість використаних джерел переважно останніх років. Дисертаційна робота ілюстрована 12 таблицями та 38 рисунками.

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 квартиль (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, 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.

Недоліки та зауваження щодо змісту дисертації. В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою, авторефератом та науковими публікаціями здобувача принципових зауважень не виявлено. Зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та граматичні описки. Проте вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову і практичну значимість.

Після ознайомлення з дисертаційною роботою залишилися деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. Контрольну групу склали 20 хворих на псоріаз без ожиріння. Яким був індекс маси тіла у даних хворих? У нормальних межах або відповідав надмірній масі тіла?
2. На який термін Ви рекомендуєте призначення піоглітазону хворим на псоріаз із ожирінням?

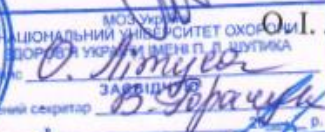
ВИСНОВОК

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 персоніфікованої терапії»

є закінченим науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та практичне рішення наукової проблеми, 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 персоніфікованого 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.

Завідувач кафедри дерматовенерології,
алергології, клінічної та лабораторної
імунології Національного університету
охорони здоров'я України імені І.І. Шумика
д.мед.н., професор



О.І. Лігус

О. Лігус
Завідувач кафедри
В. Герасимчук
Заступник завідувача кафедри