

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U101389

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 21-11-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Височанська Власта Василівна

2. Vlasta V. Vysochanska

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-0998-554X

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Медицина

Дата захисту: 11-01-2024

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 61.051.090

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.34, 76.29.57.05

**Тема дисертації:**

1. Особливості перебігу себорейного дерматиту у коморбідності з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки та їх корекція.
2. Peculiarities of seborrheic dermatitis in comorbidity with metabolic-associated fatty liver disease and their correction.

**Реферат:**

1. На 1 етапі дослідження вивчали клінічні, лабораторні, мікробіологічні та інструментальні дані 4 груп: 1 група - 98 пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки та себорейним дерматитом (МАЖХП+СД), 2 група - 19 пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та цукровим діабетом 2 типу (НАЖХП+ЦД2), 3 група (СД) - 62 пацієнти з себорейним дерматитом та супутніми метаболічно-асоційованими захворюваннями та 18 осіб з себорейним дерматитом без супутніх захворювань; 4 група - 28 осіб практично здорових осіб. Під час 2 етапу наукового дослідження проводили лікування пацієнтів з МАЖХП+СД: УДХК - 8 тижневий курс лікування препаратом урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у дозі 12-15 мг/кг маси тіла на добу; УДХК+АКК - УДХК з саплементациєю комплексу амінокислот (АКК) (аргініну цитрат 1

г, бетаїну 1 г, L-карнітину 300 мг – 3 рази на добу). Всі пацієнти отримували індивідуальну дозу метформіну та дотримувались рекомендацій щодо дієти та фізичної активності. Пацієнти з МАЖХП+СД достовірно частіше страждали ожирінням ( $p \leq 0,001$ ), суб'єктивно важче оцінювали інтенсивність лущення шкіри ( $p=0,012$ ), почервоніння ( $p < 0,001$ ), свербіж ( $p=0,042$ ), жирність ( $p=0,002$ ) та набряклість шкіри ( $p=0,035$ ); період загострення тривав довше ( $p=0,036$ ), кількість загострень на рік була більшою ( $p=0,024$ ), рівень якості життя був нижчим у порівнянні з пацієнтами з групи СД. Аналізуючи результати обстежень ліпідного та вуглеводного обміну, біохімічного аналізу крові, а також ступеню стеатозу та фіброзу встановлено, що у пацієнтів з МАЖХП+СД немає достовірної різниці показників у порівнянні з групою НАЖХП+ЦД2. Посилення важкості себорейного дерматиту прямопропорційно корелювало із збільшенням Liver Fat Score ( $p=0,086$ ). Також було отримано прямий кореляційний зв'язок між CAP score та FIB-4 ( $p=0,002$ ), IMT ( $p=0,002$ ) та SEDASI score ( $p=0,034$ ). Шкіра пацієнтів з МАЖХП+СД достовірно частіше була колонізована *Staphylococcus epidermidis* як на запалених ( $p=0,052$ ), так і інтактних ділянках ( $p=0,074$ ), та достовірно рідше колонізована *Propionibacterium acnes* ( $p=0,062$ ) у порівнянні з СД групою. Було встановлено, що важкість себорейного дерматиту позитивно корелює з кількістю колонієутворюючих одиниць (КУО) *Malassezia spp.* на обличчі ( $p \leq 0,001$ ) і тулубі ( $p \leq 0,001$ ) та КУО бактерій: *S. epidermidis* (0,842  $p \leq 0,001$ ), *S. aureus* (0,452  $p=0,023$ ), *P. acnes* (0,454  $p=0,016$ ), *P. acnes* + ГА (0,364  $p=0,044$ ) та *S. epidermidis* + ГА (0,323  $p=0,041$ ). Рівень бета-ендорфіну (БЕ) прямопропорційно залежав від важкості себорейного дерматиту: легка форма (БЕ  $26,0 \pm 6,13$  pg/mL, SEDASI  $11 \pm 2,0$ ); середня форма (БЕ  $35,0 \pm 3,97$  pg/mL, SEDASI  $20 \pm 3,5$   $p=0,024$ ), важка форма (БЕ  $43,0 \pm 5,24$  pg/mL, SEDASI  $36 \pm 3,1$ ,  $p=0,006$ ) та від інтенсивності свербіжу ( $p=0,009$ ). Культури *Malassezia spp.*, отримані від пацієнтів з МАЖХП+СД, після експозиції БЕ показали достовірне збільшення інтенсивності ліполізу як на незапалених  $0,06$   $p \leq 0,031$ , так і на запалених ділянках  $0,22$   $p \leq 0,001$ . Зіставлення інтенсивності ліполізу *Malassezia spp.* з рівнем БЕ виявило позитивний зв'язок слабкої сили ( $p=0,023$ ). Після проведеного курсу лікування у обох обстежуваних групах знизилася середнє значення ваги ( $p=0,215$ ,  $p=0,186$ ), індексу маси тіла ( $p=0,285$ ,  $p=0,221$ ) та об'єму талії ( $p=0,109$ ,  $p=0,097$ ), знизився рівень аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамаглутамінтрансферази та глікозильованого гемоглобіну. Було зафіксовано тенденцію до зниження індексу NAFLD-LFS ( $p=0,09$ ) і достовірне зниження HSI ( $p=0,024$ ) у пацієнтів, що приймали УДХК та достовірне зниження ступеню стеатозу у пацієнтів, які приймали УДХК+АКК (NAFLD-LFS  $p=0,001$ ; HSI  $p=0,007$ ). Було доведено достовірне зниження CAP score, дЦ/м у обох групах ( $p=0,041$ ). Кращу динаміку змін CAP score, дЦ/м було зафіксовано у пацієнтів, що одночасно приймали УДХК+АКК ( $p=0,079$ ). Такі зміни позитивно вплинули на інтенсивність запалення на шкірі. В УДХК групі: 22 % пацієнтів досягли ремісії, 63% мали легку форму ( $p=0,046$ ; знижене середнє значення SEDASI  $p=0,034$ ), а 15 % мали себорейний дерматит середньої важкості (SEDASI  $p=0,035$ ). У групі УДХК+АКК: 35 % досягли ремісії, 40 % мали легку форму (SEDASI  $p=0,001$ ), 25 % мали себорейний дерматит середньої важкості ( $p=0,043$ ). Достовірно знизилася інтенсивність інтенсивність еритеми, лущення, свербіжу та набряку шкіри ( $p=0,001$ ;  $p=0,009$ ) та виросла якість життя ( $p=0,001$ ). На шкірі зросла частка *S. epidermidis* у групі УДХК ( $p=0,0751$ ) та УДХК+АКК ( $p=0,0799$ ), знизилася частка *S. epidermidis* + ГА ( $p=0,054$ ;  $p=0,042$ ). Достовірно виросло співвідношення *P. acnes* до *S. epidermidis* на запалених ділянках ( $1,53 \pm 0,16$ ) у групі УДХК ( $1,81 \pm 0,25$   $p=0,051$ ) та УДХК+АКК ( $1,82 \pm 0,26$   $p=0,043$ ). Таким чином, зменшення ступеню запалення, стеатозу паренхіми печінки та зниження ваги призводить до загоєння шкірних проявів, відновлення мікробіому, покращення якості життя у пацієнтів з себорейним дерматитом у коморбідності з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки.

2. At the 1st stage of the study, the clinical, laboratory, microbiological, and instrumental data of 4 groups were studied: 1st group - 98 patients with metabolic-associated fatty liver disease and seborrheic dermatitis (MAFLD+SD); 2nd group - 19 patients with non-alcoholic fatty liver disease and diabetes type 2 (NAFLD+DM2), group 3 (SD) - 62 patients with seborrheic dermatitis and metabolic-associated diseases and 18 people with seborrheic dermatitis without comorbidities; group 4 - 28 healthy people. During the 2nd stage of the study, the following treatment was carried out for patients with MAFLD+SD: UDHC - an 8-week course of ursodeoxycholic acid (UDHC) with a dose of 12-15 mg/kg of body weight per day; UDHC+AAC - UDHC with supplementation of the

amino acid complex (AAC) (arginine citrate 1 g, betaine 1 g, L-carnitine 300 mg – 3 times a day). All patients received an individual dose of metformin and followed recommendations for diet and physical activity. Patients with MAFLD+SD were significantly more likely to suffer from obesity ( $p \leq 0.001$ ) and more severe symptoms of seborrheic dermatitis: scaling ( $p = 0.012$ ), erythema ( $p < 0.001$ ), itching ( $p = 0.042$ ), greasiness ( $p = 0.002$ ) and edema ( $p = 0.035$ ); the exacerbation period lasted longer ( $p = 0.036$ ), the number of exacerbations per year was greater ( $p = 0.024$ ), the quality of life was lower compared to patients from SD group. No significant difference was found between the results of examinations of lipid and carbohydrate metabolism, biochemical blood tests, as well as the stage of steatosis and fibrosis between MAFLD+SD and NAFLD+DM2 groups. The severity of seborrheic dermatitis was correlated with the increase in Liver Fat Score ( $p = 0.086$ ). A direct correlation between CAP score and FIB-4 ( $p = 0.002$ ), BMI ( $p = 0.002$ ), and SEDASI score ( $p = 0.034$ ) was also found. The skin of MAFLD+SD patients was significantly more colonized by *Staphylococcus epidermidis* both in inflamed ( $p = 0.052$ ) and intact areas ( $p = 0.074$ ) and significantly less often colonized by *Propionibacterium acnes* ( $p = 0.062$ ) compared to the SD group. It was established that the severity of seborrheic dermatitis is positively correlated with the number of colony-forming units (CFU) of *Malassezia* spp. on the face ( $p \leq 0.001$ ) and trunk ( $p \leq 0.001$ ) and CFU bacteria: *S. epidermidis* (0.842  $p \leq 0.001$ ), *S. aureus* (0.452  $p = 0.023$ ), *P. acnes* (0.454  $p = 0.016$ ), *P. acnes* + HA (0.364  $p = 0.044$ ) and *S. epidermidis* + HA (0.323  $p = 0.041$ ). The level of beta-endorphin (BE) was correlated with the severity of seborrheic dermatitis: mild form (BE 26.0±6.13 pg/mL, SEDASI 11±2.0); moderate form (BE 35.0±3.97 pg/mL, SEDASI 20±3.5  $p = 0.024$ ), severe form (BE 43.0±5.24 pg/mL, SEDASI 36±3.1,  $p = 0.006$ ) and the intensity of itching ( $p = 0.009$ ). *Malassezia* spp. MAFLD+SD patients, after exposure to BE, showed a significant increase in the intensity of lipolysis both in non-inflamed 0.06  $p \leq 0.031$  and in inflamed areas 0.22  $p \leq 0.001$ . A correlation was found between the intensity of *Malassezia* spp. lipolysis with the level of BE ( $p = 0.023$ ). After the course of treatment, the average weight ( $p = 0.215$ ,  $p = 0.186$ ), body mass index ( $p = 0.285$ ,  $p = 0.221$ ) and waist circumference ( $p = 0.109$ ,  $p = 0.097$ ) decreased in both examined groups. Significantly decreased the level of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma glutamine transferase, and glycosylated hemoglobin. There was a trend toward a decrease in the NAFLD-LFS index ( $p = 0.09$ ) and a significant decrease in HSI ( $p = 0.024$ ) in patients receiving UDCA and a significant decrease of steatosis stage in patients receiving UDCA+AAC (NAFLD-LFS  $p = 0.001$ ; HSI  $p = 0.007$ ). A significant decrease in CAP score, dC/m was found in both groups ( $p = 0.041$ ). Such changes had a positive effect on the intensity of skin inflammation. In the UDHC group: 22% of patients achieved remission, 63% had a mild form ( $p = 0.046$ ; reduced mean SEDASI  $p = 0.034$ ), and 15% had seborrheic dermatitis of moderate severity (SEDASI  $p = 0.035$ ). In the UDHC+AAC group: 35% achieved remission, 40% had a mild form (SEDASI  $p = 0.001$ ), and 25% had seborrheic dermatitis of moderate severity ( $p = 0.043$ ). The intensity of erythema, scaling, itching, and swelling of the skin decreased significantly ( $p = 0.001$ ;  $p = 0.009$ ) and the quality of life increased ( $p = 0.001$ ). The skin of UDHC ( $p = 0.0751$ ) and UDHC+AAC ( $p = 0.0799$ ) groups had more *S. epidermidis* and less *S. epidermidis* + HA ( $p = 0.054$ ;  $p = 0.042$ ). The *P. acne* to *S. epidermidis* ratio on inflamed areas significantly increased (1.53±0.16) in the UDCA group (1.81±0.25  $p = 0.051$ ) and UDCA+AAC (1.82±0.26  $p = 0.043$ ). Thus, reducing the intensity of liver inflammation, stage of steatosis and weight loss leads to the improvement of skin symptoms, microbiome recovery, and better life quality in patients with seborrheic dermatitis and comorbid metabolic-associated fatty liver disease.

**Державний реєстраційний номер ДіР:** 0121U110174 0117U00283

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

**Публікації:**

- 1. Височанська ВВ, Коваль ГМ. Коменсал, патоген чи мутуаліст? Ким для нас є гриби *Malassezia* spp. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2021; 1(63): 28-35.
- 2. Височанська ВВ, Коваль ГМ. Передумови для виникнення себорейного дерматиту. Проблеми клінічної педіатрії. 2022;1(55):23-30.
- 3. Височанська ВВ. Рівень сироваткового бета-ендорфіну в пацієнтів з метаболічним синдромом та себорейним дерматитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022; 4:75-82.
- 4. Vysochanska V, Koval G. *Malassezia* colonization correlates with the severity of seborrheic dermatitis. *Wiad Lek.* 2023;76(6):1371-1377.
- 5. Височанська ВВ. Резиденти мікробіому шкіри пацієнтів з метаболічно-асоційованою неалкогольною жировою хворобою печінки та себорейним дерматитом, визначені культуральним методом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023, 3:56-63.
- 6. Височанська ВВ, Коваль ГМ. Ліполітична активність *Malassezia* spp. на запалених ділянках шкіри пацієнтів із себорейним дерматитом посилюється після впливу бета-ендорфіну. «Вісник Вінницького Національного медичного університету / Reports of Vinnytsia National Medical University». 2023; Том 27, 2:215-219.
- 7. Височанська ВВ. Тригери себорейного дерматиту та їх вплив на якість життя пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та цукровим діабетом 2 типу. Перспективи та інновації науки. 2023; 12(30): 905-916.
- 8. Височанська ВВ. Характеристика вуглеводного, ліпідного обміну та ступеню ураження печінки у пацієнтів з поєднаннями неалкогольної жирової хвороби печінки, цукрового діабету 2 типу та себорейного дерматиту. Перспективи та іновації науки. 2023; 13(31):685-705.
- 9. Височанська ВВ. Комплексна терапія хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу у поєднанні з себорейним дерматитом. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2023. – №2(68). – С:176-180.
- 10. Vysochanska V, Koval G. Plasma level of beta endorphin in seborrheic dermatitis patients. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023; 21(4):online edition.

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0121U110174 0117U00283

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Коваль Галина Миколаївна

2. Halyna M. Koval

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 03.00.07

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

### **Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Шипулін Вадим Петрович

2. Vadym P. Shypulin

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дудюн Анатолій Дмитрович

2. Anatolii D. Dudium

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.20

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Товариство з обмеженою відповідальністю «ЄВРОПЕЙСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

**Код за ЄДРПОУ:** 21853474

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Г. Дзяка, 3, (вул. Медична), Дніпро, Дніпровський р-н., 49005, Україна

**Форма власності:** Приватна/недержавна

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:**

## Рецензенти

### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лазур Яна Василівна
2. Yana V. Lazur

**Кваліфікація:** к.мед.н., доцент, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-7892-4946

### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фейса Сніжана Василівна
2. Snizhana V. Feysa

**Кваліфікація:** к.мед.н., доцент, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Дербак Марія Антонівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Дербак Марія Антонівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Сабов Вікторія Іванівна

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна