Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U001166

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 07-04-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Халдєєва Анна Євгенівна
2. Anna Y. Khaldieieva

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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: 23-05-2025

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: 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:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 8437

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:

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

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:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.43, 76.29.57

Тема дисертації:

1. Імунопатогенетичні особливості діагностики, та шляхи оптимізації терапії аутоімунної гніздової алопеції
2. Immunopathogenetic Features of Diagnosis and Ways to Optimize Therapy for Autoimmune Alopecia Areata

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена аналізу системної імунної відповіді у пацієнтів із різними формами аутоімунної алепеції (АА) для розробки, обгрунтування та оптимізації ефективності терапевтичної тактики. Актуальність дослідження зумовлена значною поширеністю АА, яка зустрічається у близько 2% населення Європи та Північної Америки, з піком маніфестації у віці 10–25 років. Це захворювання суттєво впливає на психоемоційний стан пацієнтів, спричиняючи хронічний стрес, депресивні розлади та соціальну дезадаптацію, що обумовлено негативним впливом втрати волосяного покриву на самосприйняття особистості. Основою патогенезу АА є втрата імунного привілею волосяних фолікулів (ВФ) та розвиток аутоагресії з боку імунної системи. Серед факторів, що ініціюють цей процес виокремлюють генетичну схильність, стресові впливи, токсичні чинники (талій, арсен, селен, ртуть), незбалансоване харчування, ожиріння та тютюнопаління. Спадкова схильність реалізується через складні механізми за участю груп генів,

відповідальних за імунну регуляцію та диференціацію Т-клітин, і не підпорядковується законам Менделя. Ключовими в розвитку патології є механізми імунної агресії, зокрема активація цитотоксичних лімфоцитів (CD8+, NK-клітин) через рецептори NKG2D, та дисфункція регуляторних клітин (Treg, Breg). Важливу роль також відіграє дисрегуляція продукції цитокінів (IL-2, IFN-□, IL-12, IL17, TNF-□, IL-10 та TGF-□), що спричинює локальне запалення та руйнування ВФ. Терапевтичні підходи залишаються складними через обмежену ефективність класичних препаратів (кортикостероїдів, місцевої імунотерапії, цитостатиків) та їх значні побічні ефекти. Останнім часом перспективним напрямом стали інгібітори янус-кіназ (JAK), що демонструють високу ефективність при різних формах АА. Додатково досліджується потенційне застосування статинів у зв'язку з їх вираженими імуномодулюючими властивостями. В основній частині роботи досліджено клінічні дані та імунологічні особливості 60 хворих на АА, серед яких 30 мали гніздову форму (група ГА), інші 30 характеризувались тотальним ураженням (група ТА). Діагноз АА встановлювався згідно рекомендацій Європейського товариства дослідження волосся – EHRS, Guaidlain 2020 Alopecia areata. Оцінку стадії проводили за підрахунками площі ураження по шкалі SALT (Severity of Alopecia Tool) із урахуванням додаткової симптоматики по шкалі SBN (S-scalp, B-body, N-nail). Локальні зміни шкіри скальпу аналізували за даними дерматоскопії, трихоскопії та фотофіксації. Наявність порушень імунного профілю в досліджуваних хворих виявляли при порівнянні відповідних показників в групі 30 здорових добровольців. Комплексну оцінку системного імунітету виконували за результатами кількісного та якісного дослідження популяцій імунних клітин (CD3-19+, CD3-56+, CD3+8+, CD3+4+, CD4+/CD8+), експресії активуючих та інгібуючих рецепторів (NKG2D, NKG2A), цитокінового профілю (IFN-□, TNF-□, IL-10, TGF-□), а також спонтанної та індукованої продукції цитокінів мононуклеарними клітинами. Обстеження пацієнтів виконувалось двічі: на початку дослідження та після 24 тижнів спостереження. З метою диференційованого підходу до лікування серед пацієнтів групи ГА та ТА було виділено підгрупи 1 та 2, де хворим з ГА2 та ТА2 призначався стандартний терапевтичний протокол, а в групах ГА1 та ТА1 базове лікування доповнювалось прийомом комбінованого засобу Симвастатин 20мг/Езетиміб 10мг. На першому етапі дослідження нами було встановлено переважання неімунних чинників ризику у пацієнтів групи ГА, таких як метаболічний синдром (□2=11,5, p<0,001), порушення харчового режиму (□2=4,9, p<0,05) та хронічне стресове навантаження (□2=11,4, p<0,001). Напроти, пацієнти групи ТА характеризувались невисокою частотою зовнішніх впливів та в більшій мірі мали супутню імунну патологію, зокрема, вітіліго та аутоімунного тиреоїдит (□2=5,1, p<0,05) При трихологічному огляді серез пацієнтів групи ТА спостерігалась повна втрата волосся в ділянці скальпу, частково тіла. Переважаючими рихоскопічними ознаками були жовті крапки (90% пацієнтів), чорні крапки (66% пацієнтів) та зміни нігтьових пластин (23,3%% пацієнтів). Область ураження при ГА була меншою, становила від 25% до 75% площі скальпу (середнє значення та медіана за шкалою SALT відповідно 33,17±24,2% та 37,5%, IQR=35,00%), із середнім розміром окремого вогнища 9,90±2,92 см (Me=9,97 см, IQR=5,08). Трихоскопічна картина у хворих з ГА характеризувалась більшою кількістю проявів, які включали жовті крапки (70% пацієнтів), чорні крапки (50% пацієнтів), коротке конічне волосся (76,7% пацієнтів).

2. The dissertation research is dedicated to the analysis of the systemic immune response in patients with different forms of autoimmune alopecia (AA) to develop, justify, and optimize the effectiveness of therapeutic strategies. The relevance of the study is determined by the significant prevalence of AA, which affects approximately 2% of the population in Europe and North America, with a peak manifestation occurring between the ages of 10 and 25 years. This disease significantly impacts the psycho-emotional state of patients, leading to chronic stress, depressive disorders, and social maladaptation, which is largely due to the negative effect of hair loss on self-perception. The basis of AA pathogenesis is the loss of immune privilege of hair follicles (HF) and the development of autoimmune aggression by the immune system. The factors initiating this process include genetic predisposition, stress exposure, toxic agents (thallium, arsenic, selenium, mercury), unbalanced nutrition, obesity, and smoking. Hereditary predisposition is realized through complex mechanisms involving groups of genes responsible for immune regulation and T-cell differentiation, which do not follow Mendelian inheritance patterns. The key mechanisms in the development of pathology include immune aggression, particularly the activation of cytotoxic lymphocytes (CD8+, NK cells) through NKG2D receptors, and dysfunction of regulatory cells (Treg, Breg). A

significant role is also played by dysregulation of cytokine production (IL-2, IFN-□, IL-12, IL-17, TNF-□, IL-10), which contributes to local inflammation and HF destruction. Therapeutic approaches remain challenging due to the limited efficacy of conventional medications (corticosteroids, topical immunotherapy, cytostatics) and their significant side effects. Recently, Janus kinase (JAK) inhibitors have emerged as a promising treatment option, demonstrating high efficacy across various forms of AA. Additionally, the potential application of statins with their pronounced immunomodulatory properties is being explored. In the main part of the study, we investigated the clinical data and immunological characteristics of 60 patients with AA, among whom 30 had the patchy form (PA group), while the other 30 were characterized by total hair loss (TA group). The diagnosis of AA was established according to the recommendations of the European Hair Research Society (EHRS) Guideline 2020 for Alopecia Areata. Disease stage assessment was performed by calculating the affected area using the Severity of Alopecia Tool (SALT) scale, considering additional symptoms based on the SBN scale (S-scalp, B-body, N-nail). Local changes in the scalp skin were analyzed based on dermatoscopy, trichoscopy, and photographic documentation. The presence of immune profile disturbances in the studied patients was identified by comparing the corresponding parameters with a group of 30 healthy volunteers. A comprehensive assessment of systemic immunity was performed based on the quantitative and qualitative analysis of immune cell populations (CD3-19+, CD3-56+, CD3+19, CD3+8+, CD3+4+, CD4+/CD8+), expression of activating and inhibitory receptors (NKG2D, NKG2A), cytokine profile (IFN-□, TNF-□, IL-10, TGF-□), as well as spontaneous and induced cytokine production by mononuclear cells. Patient assessments were conducted twice: at the beginning of the study and after 24 weeks of follow-up. For a differentiated treatment approach, within the PA and TA groups, subgroups 1 and 2 were identified, where PA2 and TA2 patients received a standard therapeutic protocol, while in the PA1 and TA1 groups, basic treatment was supplemented with a combination therapy of Simvastatin 20 mg/Ezetimibe 10 mg. At the first stage of the study, we identified a predominance of non-immune risk factors in PA patients, including metabolic syndrome ($□^2$=11.5, $p<0.001$), dietary disorders ($□^2$=4.9, $p<0.05$), and chronic stress burden ($□^2$=11.4, $p<0.001$). In contrast, TA patients exhibited a lower frequency of external influences and were more often associated with concurrent immune pathology, particularly vitiligo and autoimmune thyroiditis ($□^2$=5.1, $p<0.05$). During trichological examination, TA patients demonstrated complete hair loss of the scalp and partial loss on the body. Trichoscopic features included a significant number of yellow dots (90% of patients), black dots (66% of patients), and nail plate abnormalities (23.3% of patients). The affected area in PA patients was smaller, ranging from 25% to 75% of the scalp area (mean and median SALT scores 33.17±24.2% and 37.5%, IQR=35.00%), with an average lesion size of 9.90±2.92 cm (Me=9.97 cm, IQR=5.08). The trichoscopic picture in PA patients was characterized by a greater variety of manifestations, including yellow dots (70% of patients), black dots (50% of patients), and short conical hairs (76.7% of patients).

Державний реєстраційний номер ДіР:

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: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Халдєєва, А. Є. (2022). ANALYSIS OF MODERN MEDICAL METHODS OF INFLUENCE ON THE IMMUNOLOGICAL COMPONENT IN ALOPECIA AREATA. Immunology and Allergology: Science and Practice, (1-2), 53-58. https://doi.org/10.37321/immunology.2022.1-2-06
- Khaldieieva , A. (2024). CHARACTERISTICS OF THE STATE OF CELLULAR IMMUNITY IN FOCAL ALOPECIA. Immunology and Allergology: Science and Practice, (2), 47-53. https://doi.org/10.37321/immunology.2024.2-06

- Khaldieieva, A. (2024). CHANGES IN B-CELL LINKS OF IMMUNITY AND EXPRESSION OF NKG2D (CD314) AND CD94(NKG2A) IN ALOPECIA TOTALIS. Immunology and Allergology: Science and Practice, (3-4), 80-85. https://doi.org/10.37321/immunology.2024.3-4-07
- Kurchenko, A., Nikolaenko, A., Fedoruk, G., & Khaldieieva, A. (2021). EFFECT OF ERBISOL ULTRApharm ON CELLULAR IMMUNITY CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH RECCURENT HERPES VIRUS INFECTION. Immunology and Allergology: Science and Practice, (3), 52-60. https://doi.org/10.37321/immunology.2021.3-06
- Халдєєва А. Зміни імунологічних показників при лікуванні гніздової алопеції препаратами групи статинів. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2025;1:56-66. DOI: 10.37321/immunology.2025.1-06

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0124U000023

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Курченко Андрій Ігорович
2. Andrii I. Kurchenko

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.08

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6858-2025

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:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Святенко Тетяна Вікторівна
2. Tetiana V. Sviatenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Возіанова Світлана Віталіївна
2. Svitlana V. Vozianova

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6445-3442

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Чернишов Павло Вікторович
2. Pavlo V. Chernyshov

Кваліфікація: к.мед.н., доц., 14.01.20

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7275-4651

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. Литинська Тетяна Олександрівна
2. Tetyana O. Lytyns'ka

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0009-0046-444X

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:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Степаненко Роман Леонідович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Степаненко Роман Леонідович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Паливода Роман
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна