

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, завідувачки кафедри пропедевтики дитячих хвороб Дніпровського державного медичного університету професора Ільченко Світлани Іванівни на дисертаційну роботу асистента кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України Федосеєвої Олени Станіславівни «Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних і середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей» представлену до захисту у спеціалізовану вчену Раду ДФ 17.600.024 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 01.04.2021 №398 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

1. Актуальність теми дисертаційної роботи. Бронхіальна астма (БА) - одне з найпоширеніших хронічних захворювань бронхолегеневої системи, своєчасна діагностика та лікування якого є актуальною проблемою сучасної педіатрії. Захворювання з часом може набувати прогресуючого неконтрольованого перебігу. Багатофакторний характер формування БА, що включає генетичну схильність, вплив навколишнього середовища, обумовлений негативним комплексним впливом урбанізації, технізації, екологічно несприятливого оточуючого довкілля, потребує врахування кожного додаткового компоненту, здатного впливати на перебіг цього захворювання у дітей.

Відповідно до офіційних статистичних даних, майже 80 відсотків хворих набули цієї вади в ранньому дитячому віці. Із загальної кількості обстежених дітей від 5 до 10 відсотків мають зазначену патологію і тенденцію до щорічного зростання. Досить гострим залишається питання щодо надійної профілактики запобігання загострень бронхіальної астми та досягнення повного контролю над захворюванням. Вивченню питань патогенезу і морфології при захворюванні дітей на БА світовою науковою спільнотою приділяється дуже багато уваги і це дає відповіді на багато питань. Сучасні досягнення в галузі медицини, фармакології дають змогу щодо організації ефективної індивідуальної допомоги, профілактики бронхіальної астми на підставі врахування конституціональних особливостей і генетичних ризиків розвитку бронхіальної астми. Досягнення в області генетики дало можливість установити генетичні фактори ризику до виникнення БА – гетерогенної бронхолегеневої хвороби, яка супроводжується бронхоспазмом. Тому вивчення генетичних і середовищних факторів – результат новітніх напрацювань вчених різних галузей медицини.

Незважаючи на успіхи у вивченні генетики БА, актуальними залишаються багато невирішених питань: кількість патогенетично значущих генів (полігенне успадкування), можливий вплив генів на різні ознаки у фенотипі, етнічна і генетична гетерогенність та пошук генетичних маркерів, які визначають не лише виникнення, але й тяжкість перебігу захворювання.

Автором проведено сучасне комплексне дослідження гіперчутливості дітей з БА до алергенів, визначено асоціації поліморфізму генів інтерлейкіну-4 (C-589T), колагену COL1A1_1 (rs1107946), ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) з клінічним перебігом захворювання та показниками функції зовнішнього дихання, з урахуванням середовищних умов проживання. На підставі отриманих результатів розроблено прогностичну модель покращення ранньої діагностики БА у дітей з групи ризику, прогнозувати вік маніфестації порушення функції зовнішнього дихання та тяжкість перебігу захворювання в подальшому.

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

Дисертація є частиною науково-дослідних робіт кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Розробка методів ранньої діагностики найбільш поширених алергічних захворювань у дітей різних вікових груп, профілактики та лікування основних функціональних порушень та супутньої патології у цієї групи хворих» (№ державної реєстрації - 0112U005648 термін виконання 2012 - 2017 рр.) та «Оптимізація диференційної діагностики та лікування алергічних та інших захворювань у дітей різного віку» (№ державної реєстрації - 0118U004254 термін виконання 2018-2022 рр.).

3. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертанткою вперше проведено дослідження поліморфізму генів інтерлейкіну-4 (C-589T), колагену COL1A1_1 (rs1107946), ACTN3 rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) та встановлені варіанти розподілу їх генотипів у дітей з бронхіальною астмою з визначенням їх значимості в реалізації захворювання у дітей, формуванні клінічного перебігу та порушень функції зовнішнього дихання з урахуванням стану навколишнього середовища. Були уточнені анамнестичні, клініко-параклінічні дані та причинно-значимі алергени, що сприяють розвитку бронхіальної астми, а розрахункові факторні навантаження дозволили визначити фактори ризику розвитку захворювання у дітей. Авторкою вперше встановлені критерії прогнозування віку початкових порушень функції зовнішнього дихання в періоді клінічної ремісії та ступінь тяжкості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей в подальшому шляхом розроблення регресійних рівнянь та математичної прогностичної моделі.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Дисертантом розроблено математичну модель для прогнозування віку початкових порушень функції зовнішнього дихання та ступінь тяжкості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей, враховуючи анамнестичні дані життя дитини, лабораторні дані (показники імуноглобуліну Е загального та еозінофільно катионного протеїну), інструментальні дані (спірометричне дослідження) та визначення генотипу гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) та генотипу гена колагену COL1A1_1 (rs1107946) та удосконаленню прогнозування розвитку та тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей шляхом визначення ролі взаємодії генетичних та середовищних факторів у

реалізації захворювання та клініко-функціональних особливостей його перебігу.

Результати роботи широко впроваджені в практику закладів охорони здоров'я м. Дніпро, м. Запоріжжя, м. Київ.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих в дисертації

Робота виконана на високому науковому і методичному рівні. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків сформульованих у дисертації є високі, що підтверджується достатнім обсягом первинних джерел інформації на всіх етапах дослідження, адекватною сучасною статистичною обробкою даних, що дозволило отримати результати високого ступеня вірогідності для розв'язання поставлених завдань та досягнення мети дослідження. Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Федосєєвої О.С., науково обґрунтовані і викладені на підставі результатів власних обстежень 120 дітей у віці від 8 до 17 років, 11 місяців, 29 днів. Результати дослідження порівнювали з даними у здорових дітей репрезентативних за віком. У всіх хворих проведено ретельне вивчення основних клінічних симптомів, з аналізом даних сімейного анамнезу та оцінкою інструментальних методів дослідження відповідно до стандартизованого протоколу. Дизайн та сформовані експериментальні групи, методологія, сучасні та інформативні методи наукового дослідження дозволяють вирішити поставлені завдання та досягти поставленої мети. Результати дослідження отримані на достатній кількості експериментального матеріалу. Статистичні методи досліджень підібрані адекватно.

Виходячи з вищевикладеного, можна стверджувати, що наукові положення та висновки, сформульовані в дисертаційній роботі, є обґрунтованими, логічно витікають зі змісту дослідження, мають високу наукову і практичну цінність і сумнівів не викликають.

6. Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Федосєєвої Олени Станіславівни викладена українською мовою та оформлена відповідно до вимог МОН України. Робота побудована традиційно і складається з анотації, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаної літератури (214 найменування: 126 – кирилицею, 88 – латиницею). Анотація, що містить короткий виклад основного змісту, подана українською та англійською мовами.

У вступі чітко та аргументовано розкрита актуальність проблеми, обґрунтована необхідність подібного роду досліджень, на підставі чого сформульовані мета, задачі, новизна, теоретичне та практичне значення роботи та опублікування результатів у наукових працях.

Огляд літератури на сучасному рівні розкриває тему дисертаційної роботи та сучасні уявлення про розповсюдженість, фактори ризику розвитку бронхіальної астми, відображає генотипові особливості розвитку захворювання та основні напрямки досліджень з даної теми.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» вказані основні етапи дисертаційної роботи, дизайн та методології дослідження. Достовірність отриманих результатів підтверджують наведені методи математичної та статистичної обробки даних з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

В третьому розділі «Анамнестична та клініко-параклінічна, алергологічна характеристика дітей, хворих на бронхіальну астму та функції зовнішнього дихання» представлені матеріали власних досліджень. Дисертантом встановлено, що у дітей переважала гіперчутливість до основного регіонального алергену - пилку амброзії. Також важливими з практичної точки зору були дані щодо сенсibiliзації дітей до епідермального алергену kota, тому що домашні тварини є улюбленцями дітей. Окрім того, у дітей з бронхіальною астмою параклінічними діагностичними ознаками, що свідчили про наявність захворювання, були еозинофільний катіонний протеїн, загальний імуноглобулін Е та порушення функції зовнішнього дихання за обструктивном типом.

У четвертому розділі «Середовищні та генетичні фактори розвитку бронхіальної астми» досліджується поліморфізми генів інтерлейкіну – 4 (C-589T, rs2243250), альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у дітей з бронхіальною астмою з урахуванням середовищних факторів. Встановлено, що неконтрольований перебіг бронхіальної астми асоціювався з гомозиготним генотипом за алелем 1 поліморфізма гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly).

У розділі 5 «Асоціація поліморфізму генів COL1A1_1 (rs1107946) та ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 з розвитком порушень функції зовнішнього дихання з визначенням факторів та прогнозуванням дебюту розвитку бронхіальної астми у дітей» наведені дані щодо взаємозв'язку поліморфізму генів COL1A1_1 (rs1107946) та ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 з обструктивним типом вентиляційних порушень. Встановлені критерії прогнозування вікових аспектів їх маніфестації та ступеню тяжкості клінічного перебігу бронхіальної астми у дітей шляхом розроблення регресійних рівнянь та математичної прогностичної моделі.

У розділі «Аналіз і обговорення результатів досліджень» наведено узагальнення отриманих даних та порівняння основних результатів дослідження з даними літератури. Здобувач продемонструвала навички критичного мислення, співставлення власних результатів із даними інших дослідників, що свідчить про високий рівень наукової кваліфікації аспіранта. Дисертація завершується добре сформульованими висновками, які повною мірою відображають встановлені закономірності.

У додатках подано акти впровадження, перелік друкованих праць та дані про апробацію результатів наукового дослідження.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Автор має необхідну кількість публікацій за темою дисертаційної роботи.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 надрукованих наукових праць, серед яких 4 статей (3 – у наукових фахових виданнях України, 3 з яких в

журналах, що включені до наукометричної бази Web of Science, та 1 стаття – в журналі держави, яка входить до Європейського Союзу (Польща), 7 тез доповідей. Апробація результатів дослідження проведена на численних науково-практичних конференціях.

8. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко сформульованою метою, якісно вирішеними завданнями завдяки чіткій методології та коректному підбору методів дослідження. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних та коректними висновками. Тому отримані результати не викликають сумнівів. Текст дисертації, стиль викладу основних положень свідчить про наукову зрілість дисертантки. Щоправда, в тексті зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні погрішності. Проте, це не впливає на наукову цінність отриманих результатів та положень, що виносяться на захист.

У плані наукової дискусії хочеться знати думку дисертантки стосовно наступних питань:

1. Уточніть, чи були зворотними визначені Вами відхилення об'ємних і швидкісних спірометричних показників у дітей з бронхіальною астмою в періоді ремісії.
2. Чи може зниження таких спірометричних показників як, наприклад, МОШ25 та/або МОШ75 бути маркерами неконтрольованого перебігу БА?
3. На Вашу думку, чи можуть бути наявні клінічні ознаки дисплазії сполучної тканини у дітей бути прогностичним фактором тяжкого перебігу БА? Чи були такі хворі в Вашому дослідженні?
4. Чому пріоритет у вашому дослідженні було віддано дослідженню поліморфізму гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly)?
5. На якому рівні надання медичної допомоги дітям можливе використання запропонованих вами математичних моделей, наприклад, прогнозування тяжкості перебігу БА?

Висновок

Дисертаційна робота Федосєєвої Олени Станіславівни «Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних і середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей», присвячена удосконаленню прогнозування розвитку та тяжкості бронхіальної астми у дітей з груп ризику на підставі визначення ролі взаємодії генетичних та середовищних факторів у

реалізації захворювання та клініко-функціональних особливостей його перебігу і є завершеною науковою працею, що вирішує актуальне завдання педіатрії та повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06 березня 2019 року (зі змінами внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 року № 979), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія», а її авторка рекомендована на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:
доктор медичних наук,
професор, завідувачка кафедри
пропедевтики дитячих хвороб
Дніпровського державного
медичного університету

