

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри педіатрії тенеонатології з курсом амбулаторної педіатрії Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Заслуженого діяча науки і техніки України **Овчаренка Леоніда Сергійовича** на дисертаційну роботу асистента кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України **Федосєєвої 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»

Актуальність теми дисертації

Збереження здоров'я дітей завжди залишається однією з актуальних проблем педіатрії в Україні. Бронхіальна астма (БА) – одне з найбільш розповсюджених хронічних захворювань, яким хворіють люди всіх вікових груп і яке розглядається в сучасному суспільстві не лише, як значна медична, але й як соціально значима проблема, що характеризується прогресуючим, а нерідко інвалідизуючим перебігом. У 80 % випадків захворювання формується в ранньому дитячому віці і є найбільш поширеною хронічною патологією цього періоду. Незважаючи на значні досягнення у розумінні патогенезу, морфології запального процесу при бронхіальній астмі, які були отримані останнім часом, багато питань залишаються неузгодженими та не вирішеними. Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про те, що від 5 до 10 % дітей страждають цим захворюванням, і з кожним роком цей показник неухильно зростає. Велику стурбованість викликають також показники зростання кількості госпіталізацій дітей із загостренням бронхіальної астми в дитячі медичні установи. Сучасні досягнення медицини дозволяють передбачити найбільш ефективну організацію індивідуальної профілактики захворювань на основі знання конституціональних особливостей дітей та виявлення дітей з генетичними ризиками розвитку бронхіальної астми. Тому виявлення генетичних факторів схильності до реалізації цієї гетерогенної бронхолегеневі хвороби, що супроводжується клінічними ознаками бронхоспазму, обумовило, в значній мірі, об'єднання проблем генетичних та середовищних факторів. У зв'язку з цим, в даний час захворюваність на

бронхіальну астму у дітей являє собою одну з центральних проблем педіатрії, якій приділяють велику увагу як теоретики, так і педіатри та пульмонологи, алергологи, реаніматологи.

У дисертаційній роботі автором проведено сучасне комплексне дослідження гіперчутливості дітей з бронхіальною астмою до алергенів, проведено визначення асоціацій поліморфізму генів інтерлейкіну-4 (C-589T), колагену COL1A1_1 (rs1107946), ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) з особливостями клінічного перебігу захворювання та вентиляційної функції зовнішнього дихання з урахуванням їх середовищних умов проживання. Отримала подальший розвиток прогностична модель покращення ранньої діагностики бронхіальної астми у дітей на підставі отриманих результатів дослідження поліморфізму генів колагену COL1A1_1 (rs1107946), ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), що дозволило прогнозувати вік дебюту порушення функції зовнішнього дихання з проявами обструктивного типу дихання у дітей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконувалась відповідно до комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії Запорізького державного медичного університету «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.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Федосєєвої О.С., науково обґрунтовані і викладені на підставі власних результатів обстеження 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. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням вимог, морально-етичних норм та основних положень з питань

біоетики згідно з сучасними міжнародними і вітчизняними документами з біомедичних досліджень. Застосування високоінформативних клінічних, біохімічних, молекулярно-генетичних методів дослідження з використанням сучасних математично – статистичних методів аналізу, визначають достовірність та високій рівень обґрунтованості наведених автором в дисертації даних, сформульованих основних положень, висновків та практичних рекомендацій.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої дисертаційної роботи необхідно відзначити, що авторка провела дослідження поліморфізму генів інтерлейкіну-4(C-589T), колагену COL1A1_1 (rs1107946), ACTN3 rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly). Це дозволило розширити наукові дані стосовно варіантів розподілу їх генотипів у дітей з бронхіальною астмою з визначенням їх значимості в реалізації бронхіальної астми у дітей, формуванні клінічного перебігу та порушень функції зовнішнього дихання з урахуванням стану навколишнього середовища. Крім того, дисертанткою уточнені анамнестичні, клініко-параклінічні дані та причинно-значимі алергени, що сприяють розвитку бронхіальної астми. На підставі визначених факторів авторкою розроблено математичну модель прогнозування раннього дебюту порушення функції зовнішнього дихання з формуванням обструктивного типу вентиляції легень та важкого перебігу захворювання.

Практичне значення отриманих результатів

Серед основних питань практичного значення виконаної дисертаційної роботи необхідно відзначити, що автором запропоновано метод прогнозування розвитку та тяжкості бронхіальної астми у дітей на підставі визначення ролі взаємодії генетичних та середовищних факторів у реалізації захворювання та клініко-функціональних особливостей його перебігу, який базується на результатах клініко-анамнестичних даних та загально клінічних лабораторних показників з додатковим визначенням ЕКП у сироватці крові. Крім того, результати роботи стали основою для створення математичної моделі для прогнозування раннього дебюту та перебігу бронхіальної астми у дітей з урахуванням анамнестичних даних життя дитини, лабораторних даних (показники імуноглобуліну Е загального та еозінофільнокатионного протеїну), інструментальних даних (показники функції зовнішнього дихання - об'єм форсованого видиху за першу секунду), додатковому визначенні генотипу гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) та генотипу гена колагену COL1A1_1 (rs1107946).

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, кафедрі педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі педіатрії Дніпропетровської медичної академії.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність педіатричних, алергологічних, пульмонологічних відділень КНП «МДЛ № 5» ЗМР м. Запоріжжя, КЗ «Дніпропетровська ОДКЛ» ДОР м.Дніпро, КНП «Львівська дитяча клінічна лікарня» м. Львів, КНП «Київська міська клінічна лікарня №2» м. Київ, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Структура та зміст дисертації

Кандидатська дисертація Федосєєвої Олени Станіславівни викладена державною мовою та оформлена відповідно до вимог МОН України. Робота побудована традиційно і складається з анотації, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаної літератури. Список використаної літератури містить 214 найменування (126 – кирилицею, 88 – латиницею). Анотація подана державною та англійською мовами з коротким викладом її основного змісту.

У **вступній частині** роботи обґрунтовано актуальність дослідження, окреслено мету та визначено завдання до її досягнення, приведено наукову новизну та практичне значення наукової роботи, представлені дані щодо впровадження як в учбовий процес, так і в практику охорони здоров'я, а також відомості про апробацію матеріалів дисертації на багатьох наукових кворумах та опублікування результатів у наукових працях в наукометричних виданнях України та дальнього зарубіжжя.

В **огляді літератури** відображені основні напрямки досліджень з даної теми, докладно розкриваються сучасні уявлення про розповсюдженість та фактори ризику розвитку бронхіальної астми. Висвітлені генотипові особливості розвитку захворювання. Окремо автором відзначається роль колагену та актину як структурних складових в забезпеченні функції зовнішнього дихання, а також сучасний погляд на вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища на формування та перебіг бронхіальної

астми у дітей.

Огляд літератури ретельно систематизований, базується на сучасних публікаціях і підтверджує достатню обізнаність здобувачки та її глибоке розуміння проблеми діагностики та прогнозування перебігу бронхіальної астми у дітей.

Другий розділ «Матеріали і методи дослідження» дає повне уявлення основних етапів дисертаційної роботи, дизайну та методології дослідження. Авторкою використано сучасні методи дослідження, які повністю відповідають основним вимогам до наукових робіт. Наведені методи математичної та статистичної обробки даних з використанням методів параметричної та непараметричної статистики, що підтверджує достовірність отриманих результатів.

У третьому розділі «Анамнестична та клініко-параклінічна, алергологічна характеристика дітей, хворих на бронхіальну астму та функції зовнішнього дихання» викладенні матеріали власних досліджень стосовно клініко-анамнестичних даних перебігу бронхіальної астми у дітей, а також представлені результати щодошкірного алерготестування. Було встановлено, що у дітей переважала гіперчутливість до пилоквих алергенів, а провідним регіональним фактором сенсибілізації залишався пилок амброзії.

Серед побутових алергенів - домашній пил та кліщ побутового пилу *Dermatofagoides pteronissinus*. Також здобувачка показала, що найбільш інформативним лабораторним маркером наявності алергічного запалення у дітей з бронхіальною астмою, був імуноглобулін Е загальний та ЕКП в сиворотці крові, а в результаті проведеного спірометричного дослідження було встановлено, що у дітей з бронхіальною астмою, функція зовнішнього дихання була порушена та характеризувались обструктивном типом вентиляції легенів.

У четвертому розділі «Середовищні та генетичні фактори розвитку бронхіальної астми» авторкою наведені результати дослідження поліморфізму гену інтерлейкіну – 4 (C-589T, rs2243250) та гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) у дітей з бронхіальною астмою з урахуванням їх місця проживання. Було встановлено, що діти з бронхіальною астмою, що мешкали в забруднених районах м. Запоріжжя, достовірно частіше мали гомозиготний генотип за алелем 1 (Glu/Glu) альдоредуктази 1, що асоціювався із такими забруднювачами атмосферного повітря, як діоксидамазоту; фенолом; сірководнем; сірковуглецем; формальдегідом; толуолом; ксилолом та пилом. Авторка показала, що гомозиготний генотип за алелем 1 поліморфізму гена альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) асоціювався з неконтрольованим перебігом бронхіальної астми.

У п'ятому розділі «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» авторкою наведені результати досліджень асоціації поліморфізму генів COL1A1_1 (rs1107946) та ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739 з розвитком порушень вентиляційної функції легень та встановлено, що у пацієнтів з БА частіше виявлявся гетерозиготний генотип С/Т ACTN3 rs1815739, а показники функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ1) у пацієнтів з гомозиготним генотипом С/С ACTN3 rs1815739 були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів з гомозиготним генотипом Т/Т. В розділі представлені результати факторного аналізу.

На підставі визначених факторів, за допомогою методу логістичної регресії авторкою розроблено математичну модель прогнозування раннього дебюту порушення функції зовнішнього дихання та важкості перебігу бронхіальної астми, до якої увійшли такі дані як перші ознаки захворювання до 5 років, гомозиготний генотип гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), генотип А/А гена колагену COL1A1_1 (rs1107946), зниження об'єму форсованого видиху за першу секунду (в ремісії), показники IgE загального та ЕКП, район проживання пацієнта і чоловіча стать. Окрім цього розділ ілюстрований клінічними прикладами, в яких показана клінічна доцільність використання запропонованої моделі для визначення перебігу захворювання.

Наприкінці кожного розділу власних досліджень дисертантом наведено перелік опублікованих статей, що розкривають суть наукової роботи.

У розділі «Аналіз і обговорення результатів досліджень» автором проведено глибокий аналіз проведеного дослідження з порівнянням отриманих власних результатів з аналогічними дослідженнями не тільки вітчизняних, але й закордонних авторів.

Дисертантка науково обґрунтувала індивідуальне бачення питань, які стосуються проблеми дослідження.

Дисертаційну роботу завершують 5 висновків та практичні рекомендації, які є обґрунтованими, логічними, відповідають поставленій меті, задачам та узагальнюють основні положення проведеного дисертаційного дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах та в матеріалах науково-практичних конференцій.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, 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.

Недоліки дисертації щодо змісту і оформлення

Дисертаційна робота Федосєєвої Олени Станіславівни є завершеною науковою роботою та заслуговує позитивної оцінки.

Принципових зауважень до її змісту та оформлення немає.

В якості загальних зауважень можна відмітити:

- ряд невдалих фразеологічних зворотів та русизмів в огляді літератури;
- орфографічні та стилістичні помилки (стор. 25,60,86,106,112);
- розділ 4 дещо переобтяжений таблицями та графічними рисунками, що ускладнює сприйняття даних дослідження.

Означені зауваження не є принциповими та не впливають на науково-практичну цінність дисертації.

У межах наукової дискусії авторці пропонується відповісти на наступні запитання:

1. Чим Ви поясните відсутність залежності між генотипами поліморфізму гена інтерлейкіна – 4 та перебігом бронхіальної астми?

2. Чи реєструвалась у пацієнтів гіперчутливість до грибкових алергенів при проведенні шкірного алерготестування?

3. Діти з бронхіальною астмою з генотипом А/А поліморфізму С/А гена колагену COL1A1 входять до групи дітей з синдромом недиференційованої сполучної тканини?

4. Як, на Ваш погляд, чутливість моделі 68%, а специфічність 52% - цього достатньо для її застосування?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Федосєєвої Олени Станіславівни «Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних і середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей» виконана під керівництвом професора кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету д.мед.н., Шумной Таміли Євгенівни є завершеним науковим дослідженням в якому вирішена актуальна задача сучасної педіатрії, а саме – удосконалення ранньої діагностики та прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей. За своєю актуальністю, методичним рівнем виконання, науковою новизною, практичною та теоретичною

значимістю основних положень та отриманих результатів дослідження, дисертаційна робота Федосєєвої Олени Станіславівни «Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних і середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей» повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 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:

завідувач кафедри педіатрії та неонатології

з курсом амбулаторної педіатрії

ДЗ «Запорізька медична академія

післядипломної освіти МОЗ України»,

професор, доктор медичних наук

Овчаренко Л.С.



ВЛАСНОРУЧНИЙ ПІДПИС
ПІДТВЕРДЖУЮ

Овчаренко Л.С.

Начальник відділу кадрів
ДЗ "ЗМАПО МОЗ України"

« 13 » 05 2021 р.

Підпис

Прізвище

Овчаренко Л.С.