

## ВИСНОВОК

### ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Федосєєвої Олени Станіславівни

«Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних і середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Комісія, створена згідно з Наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 331 від 03.09.2020 р., у складі: завідувач кафедри госпітальної педіатрії ЗДМУ, доктор медичних наук, професор Леженко Г.О. (голова) та рецензентів: професора кафедри госпітальної педіатрії ЗДМУ доктора медичних наук, доцента Пашкової О.Є. та доцента кафедри факультетської педіатрії ЗДМУ, доктора медичних наук, доцента Пахольчук О.П. проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, асистентом кафедри факультетської педіатрії ЗДМУ Федосєєвої Олени Станіславівни освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями та тезами за напрямом дисертації, висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 9 від 08.10.2020 року, а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

**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 незгодженими 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 клініцисти-педіатри та дитячі 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 легень у дітей 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 бронхіальної астми у дітей.

Враховуючи вищесказане, дисертаційна робота Федосєєвої Олени Станіславівни «Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних і середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей» є актуальною і значущою з практичної та теоретичної точки зору.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** На підставі проведених досліджень вперше проведено дослідження поліморфізму генів інтерлейкіну-4(C-589T), колагену COL1A1\_1 (rs1107946), ACTN3 rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly), встановлені варіанти розподілу їх генотипів у дітей з бронхіальною астмою з визначенням їх значимості в реалізації бронхіальної астми у дітей, формуванні клінічного перебігу та порушень вентиляційної функції легень з урахуванням стану навколишнього середовища; уточнені анамнестичні, клініко-параклінічні дані та причинно-значимі алергени, що сприяють розвитку бронхіальної астми. Визначені фактори та критерії прогнозування дебюту бронхіальної астми у дітей шляхом розроблення математичної моделі ймовірності розвитку захворювання.

**Теоретичне значення отриманих результатів** полягає в тому, що у роботі поглиблені та деталізовані дані щодо варіантів розподілу генотипів інтерлейкіну-4 (C-589T), колагену COL1A1\_1 (rs1107946), ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) та порушень функції зовнішнього дихання у формуванні тяжкості клінічного перебігу бронхіальної астми.

**Практичне значення отриманих результатів.** Було 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 видоху за першу секунду), додатковому визначенні генотипу гену альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) та генотипу гена колагену COL1A1\_1 (rs1107946). Результати досліджень впроваджено в практичну діяльність педіатричних, 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. Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості експериментального матеріалу: молекулярно-генетичне дослідження для визначення поліморфізму вищевказаних генів було проведене у 120 дітей від 8 до 17 років, 11 місяців, 29 днів, із них 95 дитини – з бронхіальною астмою, які перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні НКП «Дитяча міська лікарня № 5» ЗМР; та 25 практично здорових дітей (контрольна група) із застосуванням сучасних клінічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних методів дослідження та статистичної обробки матеріалу.

Всі дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 9 від 08.10.2020 р.), не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Достовірність первинних матеріалів дисертації перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 322 від 03.10.2016 р. «Про склад

комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ», у складі: головуєчий – д.мед.н., професор Усачова О.В.; секретар – д.біол.н., доцент Павлов С.В.; члени комісії: д.мед.н., професор Михайловська Н.С.; головний метролог Марченко С.М. Всі документи оформлені відповідно до існуючих вимог, результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним наведеним в дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним інструментом. За результатами перевірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок № 332 від 28.09.2020 року.

**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 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, які входять до Європейського Союзу (Польща), 7 тез доповідей. В наукових публікаціях за темою дисертації, опублікованих із співавторами, Федосєєвій О.С. належить більш ніж 75 % ідей та розробок. Співавторство інших дослідників у наукових роботах, опублікованих за матеріалами дисертації, полягало в консультативній допомозі та участі в лікувально-діагностичному процесі.

**Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.** Дисертація є самостійно виконаним дослідженням автора, науковим керівником д.мед.н., проф. Шумною Т.Є. визначені тема та складена програма дисертаційного дослідження. Здобувачем самостійно визначено мету, завдання та виконана дослідницька частина дисертації. Безпосередньо автором проведено збір клінічного матеріалу,



клініко-інструментальне обстеження хворих, забір крові для лабораторних та генетичних досліджень, аналіз і обробка даних. Особисто виконане статистичне обчислення, аналіз і узагальнення отриманих результатів; підготував наукову працю до захисту. У спільних надрукованих роботах автору належить більш ніж 75 % ідей та розробок. Співавторство інших дослідників у наукових роботах, опублікованих за матеріалами дисертації, полягало в консультативній допомозі та участі в лікувально-діагностичному процесі. Формулювання основних положень і висновків проведено з науковим керівником д.мед.н., проф. Шумною Т.Є.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційного дослідження висвітлені у наступних наукових форумах: науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю. «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією Харків, 18 березня, 2016., науково-практична конференція «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» (м. Запоріжжя 2017); науково-практична конференція «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією». (м. Харків 2017 р); Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО 2018, (м. Чернівці 2018); науково-практична конференція «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2018» (м. Запоріжжя 2018); IV Всеукраїнському З'їзді алергологів України «Актуальні питання лікування алергічних захворювань». (м. Вінниця 2019).

**Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.** Дисертаційна робота Федосєвої Олени Станіславівни «Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних і середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей» є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати. Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, окремі стилістичні помилки не знижують загальну цінність дисертації.

**Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.** Дисертаційна робота Федосєвої

Олени Станіславівни «Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних і середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей» (науковий керівник – доктор медичних наук, професор кафедри факультетської педіатрії Шумна Т.Є.) є закінченим науковим дослідженням, в якому приведені нові рішення актуального науково-практичного завдання щодо підвищення ефективності діагностики бронхіальної астми у дітей, шляхом дослідження варіантів розподілу генотипів інтерлейкіну-4 (С-589Т), колагену COL1A1\_1 (rs1107946), ACTN3 (actinin, alpha 3) rs1815739, альдокеторедуктази 1 (Glu77Gly) і їх прогностична значимість в реалізації захворювання у дітей, формуванні тяжкості клінічного перебігу та порушень вентиляційної функції легень з урахуванням статі, фізичного розвитку та умов їх проживання; проведено уточнення генетичних маркерів та несприятливих середовищних чинників. З метою удосконалення вірогідності прогнозування раннього розвитку захворювання запропоновано спосіб прогнозування ризику розвитку бронхіальної астми у дітей. Розроблено спосіб прогнозування розвитку бронхіальної астми у дітей шляхом створення математичної моделі. Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасної педіатрії.

За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

У дисертації та наукових публікаціях не виявлено ознак плагіату.

## **ВИСНОВОК**

Розглянувши дисертацію Федосєвої Олени Станіславівни «Прогностична та клініко-діагностична значимість взаємодії генетичних і середовищних факторів в реалізації бронхіальної астми у дітей» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами (додаток 1), вважаємо, що робота актуальна для сучасної педіатрії, являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, яка проведена із застосуванням сучасних методів експериментального

дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Біоетична експертиза проведених досліджень підтверджена висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 9 від 08.10.2020 року, за результатами перевірки дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, видано Експертний метрологічний висновок № 332 від 28.09.2020 року. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п. 11,10 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту в спеціалізованій вченій раді.

Комісія рекомендує ректору ЗДМУ порушити клопотання перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Федосєєвої Олени Станіславівни у складі:

**Голова спеціалізованої вченої ради:** доктор медичних наук, професор Леженко Геннадій Олександрович, завідувач кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

**Рецензент:** доктор медичних наук, доцент Пашкова Олена Єгорівна, професор кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

**Рецензент:** доктор медичних наук, доцент Пахольчук Ольга Петрівна, доцент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, м. Запоріжжя;

**Опонент:** доктор медичних наук, професор Овчаренко Леонід



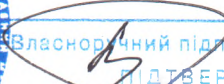
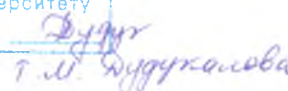
Сергійович, завідувач кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя;

**Опонент:** доктор медичних наук, професор Ільченко Світлана Іванівна, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

**Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації, заступник голови структурного підрозділу:**

доктор медичних наук, професор


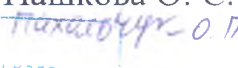


Власноручний підпис  Леженко Г. О.  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
Нач. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету  
30.10.2020 р. Підпис 

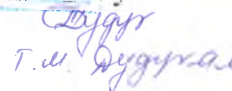
**Рецензенти:**

доктор медичних наук, доцент



Власноручний підпис  Пашкова О. Є.  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
Нач. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету  
30.10.2020 р. Підпис 

доктор медичних наук, доцент

Пакхольчук О. П.  


**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ  
ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Characteristics of interleukin-4 gene (C-589T, rs2243250) polymorphism in children with bronchial asthma and allergic rhinitis with isolated or allergic rhinitis-induced comorbid malocclusion / N. Ye. Shumna, O.S. Fedosieieva, T.P. Zinchenko et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т.21, № 6(117). С. 723-731 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).

2. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Зінченко Т.П. Characteristics of domestic predictors of persistent bronchial asthma in adolescents and allergic rhinitis in children with a distal occlusion. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 20, №4 (109). С. 479-486 (Здобувач виконав літературний пошук, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).

3. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С. Study of the association of distribution pattern of genotypes of C/A polymorphism of COL1A1\_1 collagen gene (RS1107946) with indicators of external breathing in children with bronchial asthma. *Патологія*. 2019. Т.16, № 3(47). С. 401-407 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).

4. Shumna T. Ye., Fedosieieva O. S., Kamyshnyi O.M. New aspect of studying the mechanisms of development of the lungs ventilation capacity disorders in children with bronchial asthma. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. N10 (6). P.155-170 (Дисертант здійснив добір відповідних груп хворих, зробив діагностичні дослідження, підготував статтю до друку).

5. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Гендерні особливості фізичного розвитку дітей з бронхіальною астмою. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: збірка тез матеріалів науково-*

практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. Харків, 18 березня, 2016. С. 184. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

6. Vadigala Bala Krishna Reddi, Федосєєва О.С. Comparative characteristic of sensibilization of children with bronchial asthma, residents of Ukraine and India. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю присвячена Дню науки. Запоріжжя, 11-12 травня, 2017. С. 136. (Дисертантом проведена статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

7. Федосєєва О. С., Шумна Т. Є., Колесник О. Я. Анамнестичні предиктори розвитку бронхіальної астми у дітей. *Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини: збірка тез матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції. Запоріжжя, 1 листопада, 2017. С. 113. (Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

8. Шумна Т.Є., Недельська С.М., Федосєєва О.С., Мазур В.І. Порівняльний аналіз гіперчутливості дітей з бронхіальною астмою до пилоквих алергенів за останнє десятиріччя. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: збірка тез матеріалів науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. Харків, 14-15 березня, 2017. С. 251 – 252. (Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

9. Федосєєва О.С., Vadigala Bala Krishna Reddi, T. Zinchenco. Comparative characteristic of laboratory data of children with allergic diseases. *Інновації та перспективи сучасної медицини: збірка тез матеріалів V Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО. Чернівці, 4-6 квітня, 2018. С. 289. (Дисертантом проведена, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

10. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Особливості спірометрії у дітей з бронхіальною астмою у поєднанні з дисплазією сполучної тканини у дітей. *Актуальні питання лікування алергічних захворювань: збірка тез матеріалів IV Всеукраїнського З'їзду алергологів України. Вінниця, 23-25 травня, 2019. С. 47. (Дисертантом проведено обстеження хворих, статистична обробка даних та підготовка тез до друку).*

11. Шумна Т.Є., Федосєєва О.С. Визначення ролі колагену 1 типу у розвитку бронхоспазму у дітей з бронхіальною астмою. *Здоров'я України. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. №2 (115). 2019. С. 82-83. (Дисертантом проведена статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).*