

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента к. мед. н., доцента, доцента кафедри нервових
хвороб Таряник Катерини Анатоліївни

на дисертаційну роботу аспірантки кафедри педіатрії №2

Щербак Вікторії Валеріївни «Вивчення ефективності лікування та
прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з

урахуванням циркадіанного молекулярного годинника», поданої на
здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності

228 – Педіатрія

Актуальність теми дисертації. Алергічний риніт (АР) є однією з поширених форм алергічних нозологій, що значною мірою впливає на якість життя, емоційний стан, когнітивні функції, сон, повсякденну активність і продуктивність людини (Linneberg A, et al., 2016; Canonica GW, et al., 2008; Meltzer EO, et al., 2012). Крім впливу на якість життя пацієнтів АР асоційований з бронхіальною астмою (БА). За даними останнього перегляду Міжнародного погоджувального документу «Алергічний риніт і його вплив на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision), БА у пацієнтів з АР виявляється в 15–38%, а назальні симптоми наявні у 85% пацієнтів з БА. Крім того, АР є фактором ризику як розвитку БА, так і відсутності контролю БА помірного та тяжкого ступеня.

Значимість сезонного алергічного риніту серед дитячого населення зумовлює потребу в проведенні аналізу пилкової сенсibilізації для дослідження динаміки її структури, розроблення алгоритмів раннього скринінгу та менеджменту пацієнта, формування клінічних рекомендацій щодо профілактики та персоніфікованого підходу до лікування патології. Сучасна концепція патогенезу АР ґрунтується на визнанні провідної ролі ІgЕ-опосередкованих алергічних реакцій у відповідь на дію «причинного»

алергену з наступним формуванням алергічного запалення і гіперреактивності слизової оболонки носа. Крім високого рівня експозиції екзогенних алергенів одним з головних факторів ризику виникнення АР у дітей є спадкова схильність до алергічних реакцій і захворювань. У дітей, які мають родичів з АР, ризик захворіти на нього в 5–6 разів вищий, ніж в осіб, чий родичі на АР не страждають.

На сьогодні перспективним напрямком медицини є персоніфікація підходів до лікування дітей із респіраторними алергічними захворюваннями з позиції хрономедицини, адже залишається недостатньо вивчені зміни клініко-імунологічних особливостей в аспекті ефективності різних підходів до терапії алергічного риніту з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Тема дисертації є фрагментом ініціативних науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету № 0117U004683 «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та лікування» та № 0122U001876 «Оптимізація ранньої діагностики, лікування та визначення прогнозу найбільш поширених захворювань дитячого віку». Також робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики «Української медичної стоматологічної академія» №0120U101166 «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування, що скерована на ці процеси».

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №2 Української медичної стоматологічної академії

(протокол № 4 від 9.10.2020), та на засіданні проблемної комісії з педіатрії, акушерства та гінекології Української медичної стоматологічної академії (протокол № 2 від 12.10.2020 р.), на засіданні Комітету біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол №188 від 25.11.2020р).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Завдання дисертації відповідають меті та назві роботи. Для їх виконання автором використані наступні методи дослідження: бібліосемантичний (вивчення фахової сучасної літератури міжнародних науко-метричних баз та вітчизняних джерел з досліджуваної тематики щодо проблем розповсюдженості, своєчасної діагностики, контролю тяжкості перебігу та персоніфікованого підходу до лікування сезонного алергічного риніту), загально-клінічні обстеження, алергологічні (за шкалою DSS), шкірне алерготестування (прик-тестування), імунологічні (із визначенням загального IgE, IgA, ІЛ-33 та ST2), цитологічний (дослідження відбитка слизової порожнини носа на еозинофіли), молекулярно-генетичний (визначення рівня експресії мРНК генів *bmal 1* та *per 2*), анкетування за допомогою опитувальника PRQLQ та AdoIRQLQ оцінки якості життя, статистичні.

Дизайн дослідження передбачав скринінг досліджуваних на амбулаторному етапі та шляхом ретроспективного аналізу медичних карт з подальшим розподілом на контрольну групу, що включала 26 здорових дітей, та групу з 42 пацієнтів із діагнозом сезонний алергічний риніт, яким проведено повне клінічне, лабораторно-інструментальне дослідження. За результатами проведеного імунологічного дослідження із визначенням рівнів інтерлейкіну-33 та його рецептора ST2 у сироватці крові, дітей було розподілено (в залежності від фенотипу захворювання) на 2 групи – хворі із САР в поєднанні з БА (n=13) та хворі з ізольованим САР та алергічним кон'юнктивітом (АК) (n=29). Відбір пацієнтів (n=27) для проведення

молекулярно-генетичного дослідження відбувався випадковим чином із числа пацієнтів, хто в клінічній картині мав поєднання САР з АК. З цієї групи відібрано пацієнтів із САР (n=20), яких було рандомізовано для проведення терапії за протоколом вранці (n=10) та увечері (n=10) впродовж 30 днів із подальшим повторним вивченням профілю часових генів периферичного молекулярного годинника.

Дисертанткою при виконанні роботи було дотримано морально-етичні норми та основні положення з питань біоетики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Застосування високоінформативних діагностичних методів та математично-статистичний аналіз отриманих результатів, забезпечили представлений роботі високий рівень обґрунтованості та достовірність основних положень і висновків.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертанткою було визначено основні причино-значущі пилкові алергени у дітей Полтавської області і респіраторної алергії з САР.

Автором поглиблено уявлення про імунопатогенетичні механізми реалізації респіраторної алергії шляхом дослідження імунологічних показників дітей із САР із визначенням значень ІЛ-33 та ST2 та визначено їх діагностичну цінність в алгоритмах ведення пацієнтів в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання. Виявлені кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-33 та ST 2 та такими детермінантами алергічного риніту, як топічна назальна та системна еозинофілія, IgE і тяжкістю носових клінічних симптомів.

На основі результатів молекулярно-генетичного дослідження вперше виявлено добові порушення експресії мРНК генів периферичного молекулярного годинника у дітей із САР середньо-тяжкого перебігу.

Автором проведено порівняльну характеристику протокольного лікування САР у дітей в залежності від часу прийому лікарських засобів у

дітей в залежності від часу прийому лікарських засобів на підставі динамічних змін рівнів експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* з наступною констатацією кращого відновлення експресії як позитивної, так і негативної регуляторної ланки молекулярного циркадіанного годинника у випадку вечірнього застосування протокольної терапії. .

Практичне значення результатів дослідження. Дисертанткою розроблено та впроваджено в медичну практику лікувально-консультативних закладів Полтавської області регіональну діагностичну панель пилкових алергенів для шкірного прик-тестування, що сприятиме своєчасному скринінгу сезонного алергічного риніту у дітей. Автором визначені порогові рівні IL-33 та ST2 в обстежених дітей, що дає можливість використовувати дані значення в практичній діяльності в якості критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту та ризику розвитку бронхіальної астми.

Дисертантом зроблена спроба підвищення ефективності протокового лікування хворих із сезонним алергічним ринітом шляхом модифікації часу прийому препаратів і застосування базисної терапії у вечірні години на підставі статистично-значимо кращого відновлення рівнів експресії мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника.

Результати дисертаційної роботи були впроваджені у лікувально-діагностичний процес Центру спеціалізованої педіатричної допомоги «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської Обласної Ради», в лікувальну роботу отоларингологічного відділення Комунального підприємства «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», в центр діагностики та лікування алергічних і соматичних захворювань Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради; навчальний процес кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету та кафедри

дитячих хвороб навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації відображені у 12 наукових працях, з яких 4 публікації у виданнях бази даних Scopus, 2 статті у фахових виданнях України категорії Б, 1 стаття у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до наукометричної бази Scopus та 5 тез доповідей міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій.

Результати дисертаційної роботи висвітлені на багатьох всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конгресах, симпозіумах та конференціях, а саме на: Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.), XV Конгресі педіатрів України (м. Київ, 12-13 жовтня 2021 р.), науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю III Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби», присвяченій 100-річчю Полтавського медичного університету (м. Полтава, 26-27 листопада 2021 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених, присвяченій 100-річчю Полтавського медичного університету «Медична наука – 2021» (м. Полтава, 3 грудня 2021 р.), XXVI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.), I-му міжнародному морфологічному симпозіумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (м. Полтава, 16-17 червня 2022 р.), XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковських читаннях) (м. Київ, 14-16 вересня 2022 р.), науково-практичній конференції з міжнародною

участю «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейної медицини та освіти» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка (м. Одеса, 24-25 листопада 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова» (м. Полтава, 19 травня 2023 р.), міжнародній мультидисциплінарній науковій інтернет-конференції «Світ наукових досліджень. Випуск 22» (м. Тернопіль, Україна – м. Ополе, Польща, 27-28 вересня 2023 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення» (м. Полтава, 17-18 листопада 2023 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА – 2023» (м. Полтава, 1 грудня 2023 р.).

Структура та зміст дисертації. Дисертація Щербак В.В. є рукописом представленим на 206 сторінках комп'ютерного тексту, що складається із анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел, додатків. Текст дисертації містить 22 таблиці та 46 рисунки. Список літератури, представлений на 40 сторінках, включає 333 літературні джерел (40 кирилицею та 293 латиницею).

Анотація, подана українською та англійською мовами, коротко відображає основні положення дисертаційної роботи.

Вступ дисертації розкриває її актуальність, визначає мету та завдання.

Автором аргументується наукова новизна й практичне значення роботи, надано дані щодо впровадженнь, відомості про апробацію матеріалів дисертації та опублікування результатів у наукових працях.

Розділ I “Огляд літератури” логічно впорядковано та систематизовано, сприймається легко, матеріал базується на сучасних публікаціях. Деталізація інформації, що відноситься до сформульованої теми, доводить ґрунтовний характер роботи дисертантки з літературними першоджерелами. Авторка послідовно і аргументовано наводить сучасні відомості про патогенетичні механізми, клініко-діагностичні критерії та терапевтичні підходи до лікування сезонного алергічного риніту. Авторкою чітко підкреслено ті питання, які потребують подальших досліджень та сприяли розробки мети і завдань дисертаційної роботи. **Зауважень** до розділу немає.

Розділ II «Матеріали та методи дослідження» містить вичерпну інформацію про етапи виконання дослідження, його дизайн і розкриває методологію виконання. Автором застосовано сучасні методи дослідження, серед яких: алергологічні (збір алергологічного анамнезу, оцінка симптомів риніту (за шкалою DSS), шкірне алерготестування (прик-тестування)); імунологічні (визначення загального IgE, IgA, IL-33 та ST2); цитологічні (дослідження відбитка слизової оболонки порожнини носа на еозинофіли); молекулярно-генетичні (визначення рівня експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу) та статистичні; проведено анкетування за допомогою опитувальників PRQLQ та AdolRQLQ оцінки якості життя. **Зауважень** до розділу немає.

Розділ III « Результати ретроспективного аналізу медичних карт дітей із сезонним алергічним ринітом, які проходили алергологічне обстеження в КП ПОДКЛ з 2010 по 2020 рр.» присвячений аналізу діагностичної алергологічної панелі провідних причинно-значущих пилоквих алергенів з урахуванням регіональних особливостей, в яку увійшли такі алергени як: амброзія, полин, циклахена, тимофіївка, костриця, пажитниця, кукурудза,

береза, вільха та ліщина. Встановлено зростання частоти дітей із сезонним алергічним ринітом за результатами спостереження з 2010 по 2020 рр., а також підкреслені особливості коморбідності сезонного алергічного риніту з таким захворюваннями, як бронхіальна астма, атопічний дерматит, алергічний кон'юнктивіт, рецидивуючий обструктивний бронхіт та з іншими захворюваннями серед різних вікових груп дітей. Результати, отримані у цьому фрагменті дисертації проілюстровано в 11 рисунках.

Зауважень до розділу немає.

Розділ IV «Результати клініко-параклінічного обстеження дітей із сезонним алергічним ринітом» висвітлює регіональні особливості значимих алергенів серед Полтавського регіону. Автором проведено кореляційний аналіз зв'язків між рівнями інтерлейкіну-33 та ST2 з різними клініко-імунологічними показниками, що в результаті підкреслило значимість даних цитокінів в патогенезі сезонного алергічного риніту. Дисертантом визначено кореляційно-регресійні асоціації таких незалежних предикторів як «обмеження діяльності» та вираженість «носових симптомів» за опитувальником якості життя, значення ІЛ-33, ST2 та ІgА, які мають вагому практичну цінність, оскільки визначають вираженість алергічного запального процесу та підкреслюють їх місце в якості прогностичних маркерів тяжкості перебігу сезонного алергічного риніту у дітей.

Було зафіксовано, що пацієнти із сезонним алергічним ринітом та бронхіальною астмою характеризуються більш тяжким перебігом захворювання, й мають відповідно вищі показники ІЛ-33 та ST2 у порівнянні з дітьми, які мають ізольований САР.

Дисертанткою проведений ROC-аналіз та визначено порогові значення імунологічних показників ІЛ-33 та ST2 з високим рівнем чутливості та специфічності, що дозволяє прогнозувати розвиток бронхіальної реактивності та відповідно своєчасно виявити бронхіальну астму у дітей із сезонним алергічним ринітом.

Результати, отримані у цьому фрагменті дисертації, представлено в 13 таблицях та проілюстровано в 19 рисунках. Розділ закінчується висновками, які узагальнюють результати проведених досліджень. Принципових зауважень до розділу немає.

У Розділі V рукопису дисертації представлена порівняльна характеристика результатів експресії мРНК генів *bmall* та *perl* здорових та хворих дітей. Встановлено наявність порушення добової експресії мРНК генів *bmall* та *perl* у пацієнтів із САР (виявлено протифазні ранкові та вечірні коливання), що відрізняються від показників здорових дітей. Також проведено вивчення ефективності протокольного лікування, в залежності від часу прийому препаратів, у дітей із сезонним алергічним ринітом з урахуванням показників експресії генів молекулярного циркадіанного годинника. Встановлено, що діти, із вечірнім прийомом ліків мали статистично значимо вищі рівні медіани експресії гену *perl* у ранкові години порівняно із показниками до лікування; також зазначено, що у ранкові години був статистично знижений рівень медіани експресії мРНК гену *bmall*, тоді як у вечірні години спостерігалось достовірне зниження медіани експресії мРНК гену *perl* в клітинах букального епітелію у порівнянні із значеннями до лікування.

У пацієнтів із ранковим прийомом препаратів не було зафіксовано статистично значимих відмінностей активності як експресії гену *bmall*, так і гену *perl*, лише відмічено статистично значиме зменшення активності експресії гену *perl*.

Результати, отримані у цьому фрагменті дисертації, представлено в 3 таблицях та проілюстровано в 10 рисунках. Розділ закінчується висновками, які узагальнюють результати проведених досліджень. Зауважень до розділу немає.

«Аналіз результатів дослідження та їх обговорення» побудовано за класичною схемою співставлення та порівняння власних результатів із

відомими на сьогодні даними інших науковців. Суттєва кількість першоджерел та вмiла iнтерпретацiя результатiв вiдповiдно до кожного роздiлу власних дослiджень демонструє неабияку професiйну ерудицiю та глибокi теоретичнi знання дисертанта. **Зауважень** до роздiлу немає.

«Висновки» та **«Практичнi рекомендацiї»** зробленi на пiдставi отриманих у дослiдженнi результатiв, обґрунтованi, мiстять фактичний матерiал i вiдповiдають завданням дослiдження.

На пiдставi отриманих даних дисертантом **сформульовано 7 висновкiв**, що є повним обґрунтуванням одержаних результатiв, вiдповiдають метi та завданням дослiдження, чiтко висвiтленi в наукових публiкацiях. **Зауваження:** висновки надзвичайно об'ємнi, мiстять багато числових значень, бажано скоротити для легкостi сприйняття.

Практичнi рекомендацiї є науково-обґрунтованими, доступними для впровадження, вiдповiдають завданням i метi роботи та розробленi у вiдповiдностi до отриманого фактичного матерiалу.

Список використаних джерел, представлений на 40 сторiнках, налiчує 333 позицiї, з яких 40 кирилицею та 298 латиницею.

Завершують рукопис **Додатки** до рукопису дисертацiї.

Дотримання принципiв академiчної доброчесностi. Полтавський державний медичний унiверситет має внутрiшню систему перевiрки академiчних текстiв на наявнiсть запозичень. Академiчнi тексти перевiряються на основi Положення «Про порядок перевiрки в Полтавському державному медичному унiверситетi текстових документiв – дисертацiйних робiт, звiтiв за науково-дослiдними роботами, наукових публiкацiй, навчальної лiтератури, навчально-методичних видань, засобiв навчання, квалiфикацiйних робiт, письмових робiт здобувачiв освiти усiх рiвнiв на наявнiсть плагiату», що базується на чинному законодавствi України.

Публiкацiї та дисертацiйна робота Щербак Вiкторiї Валерiївни за темою «Вивчення ефективностi лiкування та прогнозування перебiгу

сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника» не містить виявлених текстових та інших запозичень.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Щербак Вікторії Валеріївни є завершеною науковою працею та заслуговує позитивної оцінки.

Принципових зауважень щодо оформлення дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає, проте прошу автора надати деякі роз'яснення:

Під час рецензування виникли певні запитання, на які хотілося б отримати відповідь протягом дискусії:

1. Чим обумовлений вибір циркадних генів?
2. Як Ви проводили рандомізацію пацієнтів на групи із застосуванням терапії у вечірній та ранковий час?
3. За результатами регресійного аналізу, при однаковій значимості чутливості, ІЛ-33 демонструє вищу специфічність в порівнянні з ST2. З економічної та практичної точки зору чи є обґрунтованим визначення обох цих маркерів?

Висновок. Дисертаційна робота Щербак Вікторії Валеріївни за темою «Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Крючко Тетяни Олександрівни, є завершеним науковим дослідженням, чітко вирішує задачу, що полягає в оптимізації критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів ІЛ-33 та ST2 та підвищенні ефективності

протокольного лікування на підставі вивчення мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника.

Якість підготовки роботи свідчить про достатнє опанування компетентностями, необхідними для здійснення дослідницької діяльності.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю і практичним значенням, повнотою викладу в наукових працях дисертаційна робота Щербак Вікторії Валеріївни відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. “Про затвердження вимог до оформлення дисертації” та “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії” №44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою КМУ №341 від 21 березня 2022 р.), щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 “Педіатрія”, а дисертантка заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії.


Рецензент

Доцент ЗВО кафедри нервових хвороб

Полтавського державного

медичного університету,

кандидат медичних наук, доцент



Катерина ТАРЯНИК

