

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертацію Щербак Вікторії Валеріївни на здобуття наукового

ступеня доктора філософії за темою:

«Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника»

за спеціальністю 228 – «Педіатрія»

Актуальність

Однією з найбільш актуальних проблем клінічної педіатрії залишається алергічний риніт, хоча дане захворювання не викликає життєзагрозливого стану, проте суттєво порушує та знижує якість життя хворих. В Україні та в світі, в останні роки, спостерігається стійке зростання поширеності сезонного алергічного риніту (САР), як серед дорослого, так і дитячого населення.

Насьогодні залишаються актуальним раннє виявлення пацієнтів із САР, адже в ранньому віці захворювання може маскуватися та протікати під виглядом гострих респіраторних вірусних захворювань, що утруднює своєчасну верифікацію хвороби. Крім того, деякі батьки не надають значимості даній алергопатології, адже вона не несе серйозного впливу на організм дитини й не звертаються своєчасно за медичною допомогою. Також досить вагомим є існування різних фенотипів захворювання, що обумовлює пошук нових методів діагностики та відповідно підходів до лікування. Незважаючи на те, що специфічна імунотерапія залишається основним ефективним патогенетичним методом в лікуванні зазначених хворих, фармакотерапія до сих пір широко використовується та обговорюється, а саме в різних її комбінаціях та методах застосування.

Отже, зазначену роботу Щербак В.В., яка ставить за мету оптимізувати критерії прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів IL-33 й ST2 та підвищити ефективність протокольного лікування на підставі вивчення мРНК генів периферичного

циркадіанного молекулярного годинника, слід визначити як актуальну, своєчасною та потрібною сучасній педіатрії та дитячій алергології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №2 «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та лікування» 2017-2021 роки виконання (№ держреєстрації 0117U004683) й «Оптимізація ранньої діагностики, лікування та визначення прогнозу найбільш поширених захворювань дитячого віку» 2021-2026 роки виконання (№ державної реєстрації 0122U001876) та в рамках науково-дослідної роботи науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування що скерована на ці процеси» 2020-2022 рр. (№ держреєстрації 0120U101166).

Дисертантка була безпосереднім виконавцем зазначених фрагментів науково-дослідних тем.

Наукова новизна дослідження полягає у наступному:

Виконані автором дослідження дозволили отримати суттєву наукову новизну (новітні дані) стосовно кількісних та якісних характеристик пилкової сенсibiliзації педіатричної популяції за період з 2010 по 2020 рр. та визначити основні причино-значущі пилкові алергени у дітей Полтавської області із сезонним алергічним ринітом.

Результати даної роботи значно доповнили наявні наукові знання про імунопатогенетичні механізми реалізації респіраторної алергії та визначали їх діагностичну цінність в алгоритмах ведення пацієнтів в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання. Автором вперше виявлено кореляційні зв'язки між рівнями IL-33 й ST2 та такими клініко-імунологічними детермінантами алергічного риніту, як топічна назальна та системна еозинофілія, IgE і тяжкість

носових клінічних симптомів, визначену за візуальною аналоговою шкалою, що дозволило підтвердити алергічну природу назальної реактивності у хворих із симптомами риніту та визначити їх місце в патогенезі сезонного алергічного риніту.

Дисертантом вперше проведено оцінку регуляції периферичного молекулярного циркадіанного годинника у букальному епітелії пацієнтів із сезонним алергічним ринітом та виявлено добові порушення експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* як у ранковий, так і у вечірній час у порівнянні із показниками здорових дітей.

Отримані результати автора підкреслюють змістовні науково-освітні аспекти роботи та важливе її теоретичне та практичне значення.

Практичне значення одержаних результатів.

Отримані в ході дослідження результати мають і практичне значення для сучасної педіатрії та можуть бути використані з метою своєчасного скринінгу сезонного алергічного риніту у дітей, оскільки автором розроблено та впроваджено в медичну практику лікувально-консультативних закладів Полтавської області регіональну діагностичну панель пилоквих алергенів для шкірного прик-тестування на підставі проведеного ретроспективного дослідження.

У результаті клініко-лабораторних досліджень розроблено і впроваджено в практику критерії прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту та ризику розвитку бронхіальної астми на основі отриманих автором порогових рівнів ІЛ-33 та ST2 в обстежених дітей, що дозволить широко використовувати дані значення в практичній діяльності.

Крім того, за результатами дослідження одним із провідних практичних значень є підвищення ефективності протокольного 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 як позитивної, так і негативної регуляторної ланки.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків сформульованих у дисертації.

Достовірність отриманих результатів основних наукових положень, висновків та рекомендацій базується на достатньому об'ємі виконаних клінічно-лабораторних досліджень. Використані автором методи дослідження є адекватними меті та завданням дисертаційної роботи, сучасними, інформативними.

Проведена статистична обробка фактичного матеріалу свідчить про достовірність отриманих результатів, їх обговорення, висновки та практичні рекомендації дозволяють стверджувати про достатній рівень обґрунтованості сформульованих дисертантом наукових положень, які доповідались на 13 науково-практичних конференціях різного рівня.

Представлений у роботі ілюстративний матеріал повністю відповідає результатам досліджень. За матеріалами дисертації автором опубліковано 12 наукових праць, з яких – 2 статті у наукових фахових виданнях України, 5 статей у наукових виданнях, які входять до наукометричної бази Scopus, 5 тезових робіт у збірниках матеріалів конференцій.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету та на кафедрі дитячих хвороб навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Результати досліджень впроваджено в лікувальну роботу 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.

Оцінка змісту та оформлення дисертації.

Дисертаційна робота Щербак В.В. складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 3-х розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел та додатків. Матеріал дисертації викладений на 206 сторінках друкованого тексту, ілюстрований 22 таблицями та 46 рисунками, у списку літератури 333 використаних джерел, з них кирилицею – 40.

Вступ дисертації має традиційну структуру й включає в себе розкриття актуальності теми, мету та завдання дослідження.

Розділ «Огляд літератури» викладений на 30-ти сторінках та має чотири підрозділи, в яких розглядаються поширеність алергічного риніту, патогенетичні механізми, описані клініко-діагностичні критерії сезонного алергічного риніту та його вплив на якість життя пацієнтів, терапевтичні підходи до ведення пацієнтів та механізми сезонного алергічного риніту у фокусі циркадіанного молекулярного годинника й значення хронотерапії при менеджменті пацієнтів із САР. Матеріал викладений з аналітичної точки зору, логічно. Кожний із підрозділів закінчується висновком, який підводить до обґрунтування вибраної теми дослідження та зазначених завдань.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» складається з 5-ти підрозділів. У першому підрозділі описано основні етапи наукової роботи та наведений дизайн дослідження. Далі автор наводить перелік використаних в дисертаційній роботі методів дослідження. Докладно описані методики дослідження якості життя, лабораторно-інструментальні та методи статистичної обробки даних.

Власні дослідження розпочинаються розділом «Результати ретроспективного аналізу медичних карт дітей із сезонним алергічним ринітом, які проходили алергологічне обстеження в КП ПОДКЛ з 2010 по 2020 рр». Автором встановлено стрімке зростання частоти виявлених та госпіталізованих до КП ПОДКЛ дітей із

сезонним алергічним ринітом в динаміці спостереження з 2010 по 2020 рр. Визначено, що серед усіх хворих на САР найвищою була сенсibiliзація до бур'янів, чутливість до пилку злаків займала друге місце, а найменший відсоток чутливості було встановлено до дерев та виявлено менше, ніж в половини хворих. Автором відокремлено й включено в діагностичну алергологічну панель провідні причинно-значущі пилкові алергени з урахуванням регіональних особливостей, яка включає наступні алергени: амброзія, полин, циклахена, тимофіївка, костриця, пажитниця, кукурудза, береза, вільха та ліщина.

У 4-му розділі «Результати клініко-параклінічного обстеження дітей із сезонним алергічним ринітом» представлені дані клінічного обстеження основної групи хворих дітей та проведена оцінка якості життя дітей, яка продемонструвала те, що вираженість назальних симптомів має суттєвий негативний вплив на повсякденну фізичну активність дітей, психоемоційний фон, когнітивні порушення, якість та тривалість сну, які значно погіршують як навчальну успішність дітей, так і їх дозвілля. За результатами алергологічного обстеження пацієнтів в черговий раз було підкреслено регіональні особливості пилкування значимих серед Полтавської області рослин та дерев.

Також автором було проведено кореляційну модель взаємозалежностей між рівнями інтерлейкіну-33 та його рецептора ST2 з різними клініко-імунологічними детермінантами, що дозволило підкреслити значимість вісі даних цитокінів в патогенезі пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Крім того, за допомогою статистичної обробки отриманих результатів клінічного дослідження автор визначила 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.

Встановлено, що фенотипово коморбідні пацієнти, а саме діти із сезонним алергічним ринітом та бронхіальною астмою характеризуються тенденцією до

статистично значимого превалювання більш тяжкого перебігу захворювання з відповідно вищими значеннями ІЛ-33 та його рецептора ST2 у порівнянні з пацієнтами з ізольованим САР, що підтверджує їх роль в якості імунологічних маркерів, які корелюють з вираженістю алергічних запальних реакцій у пацієнтів педіатричного профілю. За результатами проведеного ROC-аналізу автором було визначено порогові значення імунологічних показників ІЛ-33 та ST2 з високим рівнем чутливості та специфічності, що дозволяє прогнозувати розвиток бронхіальної реактивності та своєчасно верифікувати бронхіальну астму у пацієнтів із САР.

В цілому, охарактеризований даний розділ є обширним, написаний логічно, із аналітичним викладенням матеріалу, має узагальнення отриманих результатів.

Розділ 5 представляє дані щодо ефективності лікування сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника. Спершу автором було проведено порівняння отриманих результатів експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* серед дітей контрольної групи, з результатами експресії мРНК генів дітей хворих на САР. В ході аналізу автором виявлено наявне порушення добової експресії генів мРНК *bmal1* та *per1* у пацієнтів із САР, а саме було продемонстровано зміни фазових ранкових та вечірніх коливань між генами *bmal1* та *per1*, що відрізняються від значень дітей контрольної групи.

На заключному етапі наукової роботи було проведено вивчення ефективності протокольного лікування, яке різнилося застосуванням препаратів за часом доби (ранковий або вечірній прийом ліків) у дітей хворих на сезонний алергічний риніт з урахуванням вираженості експресії генів молекулярного циркадіанного годинника. Встановлено, що діти із САР, які використовували терапію у вечірні години мали статистично значимо вищі рівні медіани експресії гену *per1* у ранкові години порівняно із показниками до лікування $(0,97 (0,29-1,37)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,43 (0,19-0,60)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$), також відмічено, що у вранішні години були статистично знижений рівень медіани експресії мРНК гену *bmal1* $(0,29 (0,14-0,65)2^{-\Delta Ct}$ проти $1,28 (0,60-1,60)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$), а у вечірні години – достовірне зниження медіани експресії мРНК гену *per1* в клітинах букального епітелію $(0,39 (0,29-0,85)2^{-\Delta Ct}$

проти $0,84 (0,44-1,30)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$) у порівнянні із значеннями до лікування. Тоді як у дітей хворих на САР, що приймали лікування зранку в динаміці не було зафіксовано істотних відмінностей активності як експресії гену *bmal1* ($0,34 (0,20-0,59)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,75 (0,22-1,60)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$), так і гену *per1* ($0,66 (0,56-1,30)2^{-\Delta Ct}$ проти $0,81 (0,44-0,93)2^{-\Delta Ct}$; $p > 0,05$), лише відмічено, що у хворих дітей даної групи, у вечірній час було зареєстровано статистично значиме зменшення активності експресії гену *per1* ($0,63 (0,25-1,02)2^{-\Delta Ct}$ проти $1,43 (1,09-2,42)2^{-\Delta Ct}$; $p < 0,05$).

У даному розділі представлені отримані автором дані щодо особливостей прийому препаратів через призму часової залежності (ранок/вечір), як ключової біологічної змінної, що дозволило автору зробити висновок про доцільність прийому лікарських засобів саме у вечірні години.

За результатом проведеного дослідження автор формує рекомендацію застосовувати пацієнтам із САР прийом ліків ввечері, що суттєво розширює потенційні можливості застосування протокольної терапії, підвищує її ефективність та сприяє покращенню якості життя дітей із сезонним алергічним ринітом.

У розділі «Обговорення отриманих результатів» (18 сторінок) наведений короткий виклад отриманих автором результатів. Автор аналітично розглядає дані дослідження, висловлює особисті погляди на питання, що вивчається.

Висновки (іх 7) цілком відповідають завданням та висвітлюють основний зміст дисертації.

Практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та нададуть змогу практичним лікарям застосовувати їх у своїй повсякденній діяльності при веденні дітей хворих на САР.

Як побажання до оформлення дисертації, результати дослідження ретроспективного аналізу медичних карт дітей із сезонним алергічним ринітом, які проходили алергологічне обстеження в КП ПОДКЛ з 2010 по 2020 рр добре б було ілюструвати блок-схемами та прикладами із історій хвороб.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» доцільно було б надати дані про визначення IgE та IgA та деталізувати дані щодо характеристики контрольної

групи дослідження. Для більшої зручності сприйняття матеріалу, в даному розділі, привести узагальнюючу таблицю з методами та обсягом проведених досліджень.

Проте, зауваження не знижують наукової цінності матеріалу і мають переважно рекомендаційний характер. Принципових зауважень щодо оформлення дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає.

В плані дискусії хотілось би почути відповіді на питання:

1. На думку автора, чим може бути обумовлено превалювання встановлених випадків захворювання на САР серед жителів міста (81,8%), в порівнянні із дітьми сільської місцевості (18,2%).
2. Чому саме букальний епітелій був обраний в якості матеріала для дослідження експресії мРНК генів периферичного циркадіанного молекулярного годинника та чому забір зразків проводили саме о 8-00 годині ранку та о 20-00 годині вечора?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Щербак Вікторії Валеріївни за темою

«Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 228 – Педіатрія є завершеною науково-дослідною роботою, що присвячена актуальному питанню в сучасній науковій і практичній педіатрії та дитячій алергології оптимізації критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів ІЛ-33 й ST2 та підвищенні ефективності протокольного лікування на підставі вивчення мРНК генів периферичного циркадіанного молекулярного годинника.

За актуальністю, методологією та дизайном проведених досліджень, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю

наукових положень дисертаційна робота Щербак Вікторії Валеріївни «Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника» повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40 із змінами, внесеними Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р. та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 228 - Педіатрія.

Рецензент:

Доцент закладу вищої освіти
кафедри психіатрії, наркології
та медичного психології ПДМУ,
к.мед.н., доцент

Дмитро БОЙКО