

## **ВІДГУК**

**офіційної опонентки, завідувачки кафедри педіатрії №2, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, докторки медичних наук, професорки Беш Лесі Василівни на дисертацію аспірантки кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету Щербак Вікторії Валеріївни «Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – Педіатрія**

### **Актуальність обраної теми.**

Протягом останніх років спостерігається значне збільшення частоти сезонного алергічного риніту (САР) у дітей. Незважаючи на суттєве розширення уявлень щодо діагностики, лікування та профілактики даної патології, багато питань залишаються дискусійними. Алергічний риніт (АР) погіршує якість життя хворих, порушуючи якість сну та когнітивні функції, викликаючи дратівливість й втому. Крім того, він є фактором ризику розвитку бронхіальної астми (БА), і в свою чергу неконтрольований АР середнього та важкого ступеня впливає на контроль астми. Літературні дані наводять високу частоту поєднання АР та БА. Нові уявлення, сформовані на підставі сучасних наукових досліджень, дозволяють стверджувати, що клінічну симптоматику зазначених захворювань значною мірою визначає генетична схильність, вони мають спільні патофізіологічні характеристики і провокуються подібними факторами навколишнього середовища. Протягом останніх років особливе зацікавлення викликає пошук специфічних диференційно-діагностичних критеріїв для визначення фенотипу алергічного риніту у дітей та своєчасної верифікації БА. Надзвичайно актуальним сьогодні є вивчення циркадних ритмів людини, які забезпечують регуляцію

на молекулярному рівні різних органів та систем, оскільки їх порушення можуть спричинити десинхронізацію, що негативно впливає на всі процеси в організмі. Більш глибоке дослідження особливостей хроноімунотерапії може відігравати важливу роль у розумінні впливу циркадіанних ритмів на ефективність лікування, що в свою чергу дозволить оптимізувати вибір методів та програму терапії.

Таким чином, слід відзначити, що робота Щербак В.В., яка має на меті оптимізувати критерії прогнозування перебігу САР у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів ІЛ-33 й ST2 та підвищити ефективність протокольного лікування на підставі вивчення мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника, є актуальною та представляє значне наукове та практичне зацікавлення.

#### **Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційне дослідження було складовою планових науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та лікування» 2017-2021 років виконання (№ держреєстрації 0117U004683) та «Оптимізація ранньої діагностики, лікування та визначення прогнозу найбільш поширених захворювань дитячого віку» 2021-2026 років виконання (№ державної реєстрації 0122U001876) і науково-дослідної роботи Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (м. Полтава) «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування, що скерована на ці процеси» 2020-2022 років виконання (№ держреєстрації 0120U101166). Дисертантка була співвиконавцем зазначених науково-дослідних тем.

**Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у дисертації.**

Дисертантка особисто провела аналіз наукової літератури за темою дисертації, визначила напрямок наукового дослідження, мету та завдання дисертаційної роботи, провела ретроспективне та проспективне клінічне дослідження, розробила карти спостереження, виконала оцінку лабораторно-інструментальних методів дослідження, самостійно здійснила статистичний аналіз отриманих результатів та підготувала дисертацію до захисту.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій.**

Наукові результати, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Щербак В.В. підкріплені достатнім об'ємом клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження. Дисертанткою проведений проспективний аналіз 893 медичних карт дітей із САР та обстежено 42 хворих із САР. Авторка використала загальноприйняті методи клінічного, лабораторного, інструментального обстеження хворих, а також специфічний метод наукових досліджень – молекулярно-генетичний (визначення рівня експресії мРНК генів *bmall* та *perl* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу). В роботі також використані сучасні міжнародні високоінформативні опитувальники з визначення якості життя хворих, на які отримано дозвіл від проф. Елізабет Ф. Джуніпер (Канада).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась відповідно до сучасних вимог з використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Отримані результати дисертаційної роботи інтерпретувалися з урахуванням сучасного стану проблеми, її теоретичного та практичного значення. Загальні висновки аргументовані та логічно випливають з

одержаних результатів проведеного дослідження. Вищевикладене дає підстави стверджувати, що робота виконана на належному науково-методичному рівні, її положення обґрунтовані та достовірні.

Опубліковані роботи (12 наукових праць), у тому числі у наукових фахових виданнях України, повністю відтворюють зміст проведеного дослідження.

### **Наукова новизна результатів дослідження.**

Виконані дослідження дозволили автору вперше отримати нові наукові дані стосовно кількісних та якісних характеристик пилкової сенсibiliзації у дітей із САР та визначити основні причинно-значущі пилкові алергени Полтавського регіону, які є етіологічними факторами розвитку САР.

Доповнені наукові дані про імунопатогенетичні механізми реалізації респіраторної алергії та визначена їх діагностична вагомість в оптимізації алгоритму ведення пацієнтів залежно від ступеня важкості перебігу САР. Виявлені кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-33 й ST2 та клініко-імунологічними детермінантами АР, такими як топічна назальна та системна еозинофілія, рівень ІgЕ та важкість носових клінічних симптомів, що дозволило підтвердити алергічну природу назальної гіперреактивності у пацієнтів із САР.

У роботі вперше серед пацієнтів із сезонним алергічним ринітом та здорових дітей проведено оцінку рівнів експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* у букальному епітелії у ранковий та вечірній час, здійснено порівняльну оцінку даних показників, що дозволило виявити порушення регуляції периферичного молекулярного циркадіанного годинника пацієнтів із сезонним алергічним ринітом.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Отримані наукові результати мають важливе прикладне значення не лише для лікарів первинної ланки охорони здоров'я дітей (сімейних лікарів і педіатрів), але й для вузьких спеціалістів (дитячих алергологів, оториноларингологів).

Важливим практичним висновком є розробка і впровадження в медичну практику лікувально-консультативних закладів Полтавської області регіональної діагностичної панелі пилоквих алергенів для шкірного прик-тестування, що виключає потребу залучення великої кількості екстрактів алергенів для шкірної алергодіагностики.

Визначені критерії прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту та ризику розвитку бронхіальної астми на підставі встановлених порогових рівнів IL-33 та ST2.

Обґрунтовані рекомендації застосування протокольного лікування сезонного алергічного риніту у вечірній час на підставі отриманого статистично-значимого кращого відновлення рівнів експресії мРНК досліджуваних генів периферичного циркадіанного молекулярного годинника у букальному епітелії хворих із САР.

Отримані наукові дані дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету; кафедри 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»; отоларингологічного відділення Комунального підприємства «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»; центру діагностики та лікування алергічних і соматичних захворювань Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради.

## **Оцінка структури та змісту дисертації, аналіз її розділів.**

Дисертаційна робота Щербак В.В. написана за традиційною схемою. Матеріал дисертації надрукований на 231 сторінці друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та трьох додатків. Бібліографія містить 333 джерела (293 латиницею й 40 кирилицею). Робота вдало ілюстрована 22 таблицями та 46 рисунками.

Вступна частина дисертації написана повноцінно і включає в себе усі складові, передбачені вимогами до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії. У вступі автор розкриває актуальність обраної теми та обґрунтовує доцільність проведення досліджень. Мету сформульовано чітко, завдання дослідження викладені логічно та послідовно.

В огляді літератури (розділ 1) «Сезонний алергічний риніт у дітей: клініко-епідеміологічні особливості, патогенетичні механізми, алгоритми діагностики та підходи до лікування» автор аналізує досліджувану проблему в різних аспектах. Аналітичний огляд праць, присвячених цій проблемі, написаний грамотно, всебічно висвітлені окремі дискусійні питання. Відчутно, що автор працювала з першоджерелами.

У другому розділі, присвяченому матеріалам і методам дослідження, чітко визначений напрямок і дизайн дисертаційного дослідження, вдало зроблене групування і детально висвітлені використані в роботі сучасні методи дослідження.

Аналізуючи розділи, у яких викладені результати власних досліджень, слід відзначити, що робота написана фаховим лікарем-клініцистом. Основна заслуга цієї роботи – це новаторський підхід, пошук і апробація комплексного підходу до оптимізації критеріїв прогнозування перебігу САР у дітей та підвищення ефективності його лікування.

В третьому розділі «Результати ретроспективного аналізу медичних карт дітей із сезонним алергічним ринітом, які проходили алергологічне обстеження в КП ПОДКЛ з 2010 по 2020 рр.», дисертантка визначила діагностичну алергологічну панель основних причинно-значущих пилоквих алергенів з урахуванням регіональних особливостей, в яку увійшли: амброзія, полин, циклахена, тимофіївка, костриця, пажитниця, кукурудза, береза, вільха та ліщина. Крім того, за результатами одинадцятирічного спостереження встановила зростання частоти дітей, які хворіють на САР. В розділі представлені особливості коморбідності САР з таким захворюваннями, як бронхіальна астма, атопічний дерматит, алергічний кон'юнктивіт, рецидивний обструктивний бронхіт тощо.

У четвертому розділі висвітлені результати клініко-параклінічного обстеження дітей із САР та представлені дані клінічного обстеження основної групи хворих дітей. На підставі алергологічних обстежень пацієнтів основної групи ще раз підтверджені регіональні особливості структури пилкової сенсibiliзації дітей Полтавського регіону. Представлено кореляційну модель взаємозалежностей між рівнями інтерлейкіну-33 та ST2 та різними клініко-імунологічними показниками, що в результаті показало значимість даних цитокінів в патогенезі сезонного алергічного риніту. До того ж, автор визначила кореляційно-регресійні асоціації таких незалежних предикторів як «обмеження діяльності» та вираженість «носових симптомів» на підставі опитувальника якості життя і значення ІЛ-33, ST2 та ІgА. Ці асоціації мають вагому практичну цінність, оскільки визначають вираженість алергічного запального процесу та дозволяють прогнозувати важкість перебігу САР у дітей. Було встановлено, що фенотипово коморбідні пацієнти (хворі із САР та БА) характеризуються важчим перебігом захворювання і мають відповідно вищі показники ІЛ-33 та ST2 порівняно із дітьми, які мають ізольований САР. В розділі 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 діагностувати БА у дітей із САР.

У п'ятому розділі представлено результати експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* здорових і хворих дітей, здійснено порівняльну оцінку показників і встановлено порушення добової експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* у пацієнтів із САР. А саме виявлено протифазні ранкові та вечірні коливання між генами *bmal1* та *per1*, що відрізняються від показників здорових дітей. Проведена рандомізація серед хворих на дві підгрупи та здійснена оцінка показників експресії генів молекулярного циркадіанного годинника після застосованого протокольного лікування, яке різнилося застосуванням препаратів за часом доби (ранок/вечір). Обґрунтовані рекомендації застосування протокольного лікування сезонного алергічного риніту у вечірній час на підставі отриманого статистично-значимого кращого відновлення рівнів експресії мРНК досліджуваних генів периферичного циркадіанного молекулярного годинника у букальному епітелії хворих із САР.

Беззаперечною цінністю роботи є шостий розділ, присвячений узагальненню результатів. Там є і аналіз, і порівняння результатів дослідження з даними літератури, і елементи дискусії. Він є хорошим підсумком всієї роботи.

Висновки логічно випливають з аналізу та узагальнення матеріалів дослідження й повністю відповідають положенням, сформульованим в меті та завданнях. Практичні рекомендації детально розкривають їх зміст та можуть безпосередньо бути використані лікарями в закладах практичної охорони здоров'я.

### **Дотримання принципів академічної доброчесності.**

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій не було виявлено ознак плагіату, фальсифікації чи інших порушень академічної доброчесності.



## **Зауваження щодо змісту дисертації та її оформлення.**

Дисертаційна робота Щербак В.В. , подана до захисту, є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обгрунтовані результати. Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає. В тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки, певні стилістичні і пунктуаційні неточності, окремі таблиці перевантажені цифровим матеріалом. Однак, такі недоліки зустрічаються практично в кожній дисертації, не мають принципового значення і не знижують цінності роботи.

## **Питання, що виникли під час ознайомлення з роботою:**

1. Ви вивчали якість життя дітей, хворих на САР в динаміці. Чи виникали у Вас труднощі в роботі з опитувальниками? Якщо так, то які саме?
2. Чи вважаєте Ви достатнім оцінювати ефективність застосування ліків залежно від часу доби лише за рівнями експресії мРНК генів циркадіанного годинника?
3. Чи Ви спостерігали залежність відповіді на терапію від віку дитини і важкості перебігу захворювання?

## **Висновок**

Дисертація Щербак В. В. на тему «Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника», яка подана до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є самостійною завершеною науковою працею і відповідає галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія». Результати проведеного дослідження мають суттєве наукове та практичне значення. За результатами проведеного дослідження представлено нове вирішення актуального завдання педіатрії, а саме оптимізацію критеріїв

прогнозування перебігу САР у дітей та підвищення ефективності його протокольного лікування.

За актуальністю обраної теми, обсягом, науково-методичним рівнем, науковою новизною, теоретичною значимістю та практичною цінністю, об'ємом проведених досліджень та їх результатами, зробленими висновками й практичними рекомендаціями, дисертаційна робота відповідає вимогам до оформлення дисертації, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 №40 із змінами, внесеними Наказом Міністерства освіти і науки №759 від 31.05.2019 р. та постановою Кабінетів Міністрів України від 12 січня 2022 року №44 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії». Автор Щербак Вікторія Валеріївна має необхідний рівень компетентностей та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю – 228 «Педіатрія».


Офіційний опонент,  
завідувачка кафедри педіатрії №2,  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
докторка медичних наук, професорка

  
Леся БЕШ

Особу та підпис професора Леся Беш засвідчую.

Учений секретар Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького



  
С.П. Ягело