

## ВІДГУК

**офіційної опонентки, головного наукового співробітника відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» доктора медичних наук, професорки Уманець Тетяни Рудольфівни на дисертацію 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

Алергічні захворювання представляють глобальну загальносвітову проблему, з якою пов'язані значні медико-соціальні та економічні втрати. Поширеність її зростає з кожним роком і, за даними епідеміологічних міжнародних досліджень, за останні роки набула пандемічних масштабів. Викликає занепокоєння стрімке зростання показників захворюваності та поширеності на алергічний риніт (АР) у дітей в Україні, що перевищує в 8 разів темпи росту показника загальної поширеності захворювань дитячого населення України за останні 24 роки.

В структурі АР у дітей близько 40 % складає сезонний алергічний риніт (САР), який суттєво впливає на якість життя хворих будь-якого віку та статі, порушуючи сон, дозвілля й когнітивні функції, що негативно позначається на навчанні дитини та створює серйозні проблеми в системі охорони здоров'я та суспільстві загалом. АР також є фактором ризику для розвитку бронхіальної астми (БА), тим самим погіршуючи контроль над обома захворюваннями.

Значимість даної алергопатології серед дітей підкреслює необхідність розробки ранніх стратегій виявлення як самого захворювання так і верифікації коморбідних захворювань, оптимізації менеджменту пацієнтів, а також формування удосконалених клінічних рекомендацій щодо профілактики та персоніфікованого лікування.

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні САР, існування міжнародних клінічних настанов щодо ведення пацієнтів з АР, до теперішнього часу залишаються не вивченими зміни клініко-імунологічних параметрів в аспекті ефективності різних підходів до терапії алергічного риніту з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника ряд питань, що може стати підґрунтям для створення комплексної системи моніторингу, розробки нових стратегій лікування та профілактики АР у дітей. Тому дисертаційну роботу Щербак Вікторії Валеріївни, яка присвячена оптимізації критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів IL-33 й ST2 та підвищенню ефективності протокольного лікування на підставі вивчення мРНК генів

циркадіанного молекулярного годинника можна вважати актуальною та своєчасною.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в рамках 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 роки виконання, номер держреєстрації 0117U004683 й «Оптимізація ранньої діагностики, лікування та визначення прогнозу найбільш поширених захворювань дитячого віку» 2021-2026 роки виконання, номер державної реєстрації 0122U001876 та науково-дослідної роботи Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики «Вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в розвитку метаболічних захворювань і системного запалення та розробка методики лікування що скерована на ці процеси» 2020-2022 роки виконання, номер державної реєстрації 0120U101166.

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 наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації**

Основні положення роботи є науково обґрунтованими і достовірними, оскільки дисертаційну роботу виконано на достатній кількості клінічного матеріалу (893 пацієнта із САР для ретроспективного аналізу та 68 дітей для проспективного дослідження) з використанням сучасних методів дослідження, які відповідають меті та завданням роботи.

Авторкою використані раціональний методологічний підхід до дизайну дослідження, сучасні та інформативні методики, адекватна статистична обробка результатів, яка проводилась з використанням параметричних й непараметричних методів статистики та ґрунтовний літературний пошук. Поряд зі стандартним клініко-алергологічним обстеженням застосовано сучасні лабораторні методики – молекулярно-генетичний (визначення рівня експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу) та імунологічні (визначення загального IgE, IgA, ІЛ-33 та ST2). Дисертаційна робота побудована методично правильно, висновки та практичні рекомендації логічно витікають з наведених результатів дослідження. Використані сучасні інформативні методи обстеження разом з

ретельною статистичною обробкою та ґрунтовним аналізом дозволяють вважати усі викладені наукові положення роботи повністю обґрунтованими та достовірними.

Дисертація виконана згідно правил ІСНАлСР, Гельсінкської декларації (2008 р.) і Конвенції про захист прав і гідності людини у разі участі її у біомедичних дослідженнях, де вона виступає їх об'єктом.

### **Наукова новизна дослідження та отриманих результатів**

Наукова новизна проведених досліджень полягає у отриманні нових наукових даних, які стосуються клініко-імунологічних й молекулярно-генетичних особливостей САР у дітей.

На підставі ретроспективного дослідження дітей з САР, які мешкають в Полтавському регіоні, доповнено наукові дані щодо кількісних та якісних характеристик пилкової сенсibiliзації й визначено основні причино-значущі пилкові алергени.

Вперше в педіатричній практиці у дітей з САР встановлено діагностичну цінність окремих цитокінів, а саме інтерлейкину 33 (IL-33) й стимулюючого фактору росту експресованого геном 2 (ST2), що дозволило розширити наукові дані про імунопатогенетичні механізми реалізації САР в залежності від ступеня тяжкості захворювання та наявності коморбідної бронхіальної астми, а визначені кореляційні зв'язки між їх рівнями з секреторною та системною еозинofilією, загальним імуноглобуліном (Ig) E підтвердили алергічну природу назальної реактивності у даної категорії пацієнтів.

Вперше вивчено рівні експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* у букальному епітелії пацієнтів із САР та здорових дітей, що стало підставою для встановлення особливостей регуляції периферичного молекулярного циркадіанного годинника у цих хворих та розробки підходів до індивідуалізованих режимів базового лікування.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Отримані результати дослідження надали можливість: розробити та впровадити в медичну практику лікувально-консультативних закладів Полтавської області регіональну діагностичну панель пилкових алергенів для шкірного прик-тестування; визначити критерії прогнозування перебігу САР та ризику розвитку коморбідної бронхіальної астми на основі встановлених порогових рівнів IL-33 та ST2; на основі отриманого статистично-значимо кращого відновлення рівнів експресії мРНК досліджуваних генів периферичного циркадіанного молекулярного годинника у даної категорії дітей рекомендувати застосування базового лікування у вечірній час.

Результати дисертаційної роботи впроваджені 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. Результати досліджень впроваджено в навчальний процес: кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету; кафедри дитячих хвороб навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Матеріали дисертаційної роботи відображені у 12 наукових працях, з яких 5 публікації у виданнях бази даних Scopus, 2 статті у фахових виданнях України категорії Б та 5 тез доповідей на міжнародних та Всеукраїнських науково-практичних конференціях.

Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації відображені в публікаціях. Публікації містять власні результати досліджень та не повторюються.

### **Структура та зміст дисертації**

Дисертація є рукописом, представленим на 231 сторінці друкованого тексту, що складається з анотації українською та англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, обговорення та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та трьох додатків. Текст дисертації містить 22 таблиці та 46 рисунків. Список літератури, представлений на 40 сторінках, включає 333 літературних джерела, з яких 40 кирилицею та 293 латиницею.

**Вступ** дисертації розкриває актуальність роботи, визначає мету та завдання дослідження, у ньому викладено методи дослідження, наукову новизну роботи, практичну значимість, результати впровадження, особистий внесок дисертантки, наведено результати апробації результатів, кількість публікацій.

**Перший розділ** дисертації присвячений літературному огляду і включає інформацію про сучасний стан поширеності, діагностики та лікування алергічного риніту. В тексті акцентується увага на проблемних і невирішених питаннях даної теми, що дозволяє не лише висвітлити актуальність, але й обґрунтувати наукові завдання, що постали перед дисертанткою. Огляд літератури обґрунтовано визначає актуальність та доцільність обраного напрямку дослідження та ілюструє знання сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури. Представлений в дисертаційній роботі аналітичний огляд літератури свідчить про достатню компетенцію автора в питаннях, що стосуються проблеми дисертаційного роботи.

**У другому розділі** дисертації міститься вичерпна інформація про дизайн дослідження та методологію його виконання, матеріали і методи дослідження. Представлено загальну характеристику ретроспективного та проспективного дослідження.

Використані в дисертаційній роботі методи дослідження є сучасними та відповідають завданням роботи. Усім пацієнтам проспективного дослідження було проведено загально-клінічне обстеження, алергологічне обстеження (проведено збір алергологічного анамнезу, оцінено симптоми риніту за шкалою DSS, шкірне алерготестування), імунологічні методи обстеження (визначено загальний IgE, IgA, IL-33 та ST2), цитологічний (дослідження відбитка слизової оболонки порожнини носа на еозинофіли), молекулярно-генетичне (визначено рівні експресії мРНК генів *bmal1* та *perl* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу), проведено анкетування за допомогою опитувальників PRQLQ та AdoIRQLQ оцінки якості життя, на застосування яких отримано офіційний дозвіл, та статистичні методи обрахунку результатів.

**Третій розділ** присвячений результатам ретроспективного аналізу медичних карт дітей із САРом, які проходили алергологічне обстеження в КП «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня» з 2010 по 2020 роки. Дисертанткою визначено провідні причинно-значимі пилокві алергени з урахуванням регіональних особливостей з подальшим визначенням діагностичної алергологічної панелі, в яку увійшли десять алергенів (амброзія, полин, циклахена, тимофіївка, костриця, пажитниця, кукурудза, береза, вільха та ліщина). Також за результатами одинадцятирічного спостереження виявлено зростання частоти дітей із САР та визначено особливості коморбідності сезонного алергічного риніту з таким захворюваннями, як бронхіальна астма, atopічний дерматит, алергічний кон'юнктивіт, рецидивуючий обструктивний бронхіт та з іншими захворюваннями серед різних вікових груп дітей.

**Четвертий розділ** присвячено характеристиці результатів клініко-параклінічного обстеження дітей із сезонним алергічним ринітом та представлено дані клінічного обстеження основної групи хворих дітей. Відображено кореляційну модель взаємозалежностей між рівнями IL-33 та ST2 з різними клініко-імунологічними показниками, що в результаті визначило значимість даних цитокінів в патогенезі САР. Встановлено кореляційно-регресійні асоціації таких незалежних предикторів як «обмеження діяльності» та вираженість «носових симптомів» за опитувальником якості життя, значення IL-33, ST2 та IgA, які мають вагому практичну цінність, оскільки визначають вираженість алергічного запального процесу та підкреслюють їх місце в якості прогностичних маркерів тяжкості перебігу САР у дітей. Доведено, що пацієнти з коморбідним САР, які мають супутню бронхіальну астму, характеризуються більш тяжким перебігом захворювання, й мають відповідно вищі концентрації IL-33 та ST2 у порівнянні з дітьми, які мають ізольований САР. Проведений ROC-аналіз та визначено порогові значення імунологічних показників IL-33 та ST2 з високим

рівнем чутливості та специфічності, що дозволяє прогнозувати розвиток бронхіальної реактивності та відповідно своєчасно виявити бронхіальну астму у дітей із САР.

У п'ятому розділі висвітлено результати експресії мРНК генів *bmall* та *per1* у дітей досліджуваних груп та проведено порівняльний аналіз. Встановлено порушення добової експресії мРНК генів *bmall* та *per1* у пацієнтів із САР та визначено протифазні ранкові й вечірні коливання між генами *bmall* та *per1*, що відрізняються від показників здорових дітей. Після проведеної рандомізації хворих дітей на дві підгрупи, автором проведено оцінку показників експресії генів молекулярного циркадіанного годинника після застосованого базового лікування, яке різнилося за часом доби застосування препаратів (ранковий прийом та вечірнє застосування). Встановлено, що хворі, 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  $0,43 (0,19-0,60)2^{-\Delta Ct}$ ;  $p < 0,05$ ). Доведено, що у ранкові години статистично знижений рівень медіани експресії мРНК гену *bmall* ( $0,29 (0,14-0,65)2^{-\Delta Ct}$  проти  $1,28 (0,60-1,60)2^{-\Delta Ct}$ ;  $p < 0,05$ ), тоді як 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. В той час як у хворих, що застосовували лікування зранку, не було зафіксовано в динаміці істотних відмінностей активності як експресії гену *bmall* ( $0,34 (0,20-0,59)2^{-\Delta Ct}$  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  $0,81 (0,44-0,93)2^{-\Delta Ct}$ ;  $p > 0,05$ ), проте відмічено статистично значиме зменшення активності експресії гену *per1* ( $0,63 (0,25-1,02)2^{-\Delta Ct}$  проти  $1,43 (1,09-2,42)2^{-\Delta Ct}$ ;  $p < 0,05$ ). Таким чином, продемонстровано краще відновлення показників експресії мРНК гену *per1* та *bmall* після терапії в групі дітей, що застосовували базове лікування у вечірній час порівняно з хворими, що приймали ліки вранці.

У шостому розділі проведено аналіз та обговорення отриманих даних і порівняння результатів дослідження з даними інших науковців.

**Висновки та практичні рекомендації** дисертаційної роботи впливають зі змісту роботи і узагальнюють теоретичну і практичну новизну проведеного дослідження.

### **Дотримання принципів академічної доброчесності**

Під час аналізу дисертаційної роботи Щербак Вікторії Валеріївни за темою «Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника» та наукових публікацій не було виявлено ознак плагіату, фальсифікації чи інших запозичень та порушень академічної доброчесності.



## **Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо змісту та її оформлення**

Дисертаційна робота Щербак Вікторії Валеріївни є завершеною науковою працею, яка за змістом та обсягом відповідає заявленій спеціальності та існуючим вимогам до подібних робіт та заслуговує позитивної оцінки.

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

Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів не має. До несуттєвих відносяться наступні зауваження:

1. В розділах дисертаційної роботи існують окремі помилки та різне скорочення ІЛ-33 (частково по тексту як ІЛ-33).
2. Висновки дисертаційної роботи доцільно було б скоротити.

Ці зауваження не впливають на цінність дисертаційної роботи та не знижують її науково-практичного значення.

Для дискусії та уточнення окремих положень дисертаційної роботи дисертанту пропонується дати відповіді на наступні **запитання**:

1. Враховуючи встановлену Вами полісенсibilізацію при шкірному тестуванні у більшості дітей з САР та існуючу перехресну реактивність між пилковими алергенами, чи проводилась компонентна молекулярна алергодіагностика у цих дітей для визначення справжньої сенсibilізації? Чи впливали результати молекулярної алергодіагностики на вибір пилкових алергенів для розробки регіональної панелі?
2. За результатами ретроспективного аналізу в 2019 році встановлено різке зростання частоти госпіталізації дітей з САР? Чим це було обумовлено і які покази були для стаціонарного лікування у цієї когорти дітей?
3. Чи існував взаємозв'язок між рівнями експресії мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника та особливостями клінічних симптомів САР?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Щербак Вікторії Валеріївни «Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника», що подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

У дисертації наведене нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії, а саме підвищення прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів IL-33 й ST2 та ефективності базового лікування на підставі вивчення мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника.

Загальна оцінка дисертаційної роботи цілком позитивна.

Дисертаційна робота Щербак Вікторії Валеріївни «Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» за актуальністю, науковою новизною, та практичним значенням, аргументацією наукових положень, висновків, змістом практичних рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в періодичних виданнях повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимоги до оформлення дисертації» у редакції від 12 липня 2019 року та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінетів Міністрів України №341 від 21 березня 2022 р.), а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю – 228 «Педіатрія».

Головний науковий співробітник  
відділення захворювань органів дихання  
та респіраторних алергозів у дітей  
ДУ «Інституту педіатрії, акушерства  
і гінекології імені академіка  
О.М. Лук'янової НАМН України»,  
доктор медичних наук, професорка

Тетяна УМАНЕЦЬ

Підпис засвідчую,  
Вчений секретар ДУ «Інститут педіатрії,  
акушерства та гінекології імені академіка О.М.  
Лук'янової НАМН України»,  
кандидат медичних наук



Олександр  
МІРОШНІКОВ