

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДДМУ

акад. НАМН України,

д.мед.н., професор

Перцева Т.О.



2024 р.

ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОКТОРСЬКОЇ ДИСЕРТАЦІЇ

ВИТЯГ

з протоколу №3 від 22 травня 2024 року розширеного міжкафедрального засідання співробітників кафедр педіатрії 1 та медичної генетики, пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, педіатрії 3 та неонатології ДДМУ з оцінки науковї новизни, теоретичного та практичного значення результатів дисертаційної роботи доцента кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дитятковського Володимира Олександровича на тему: «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей», що подається на здобуття науково-освітнього ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія» (галузь: 022- «Охорона здоров'я»).

ГОЛОВА ЗАСІДАННЯ: завідувача кафедрою сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор І.Л. Височина.

СЕКРЕТАР: доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. О.Л. Кривуша.

ПРИСУТНІ:

Кафедра педіатрії 1 та медичної генетики: завідувач кафедри, д.мед.н., професор О.Є. Абатуров; к.мед.н., доцент О.Л. Кривуша, к.мед.н., доцент А.О.

Нікуліна, к.мед.н., доцент О.О. Русакова; к.мед.н., доцент В.О. Дитятковський;
асистент, к.мед.н., асистент Н.М. Токарева

Кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2: завідувача
кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н., професор
Л.І. Вакуленко, д.мед.н., професор С.І. Ільченко;

Кафедра педіатрії 3 та неонатології: завідувача кафедрою, д.мед.н.,
професор Т.К. Мавропуло;

Кафедра сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої
медицини: завідувача кафедрою, д.мед.н., професор І.Л. Височина, к.мед.н.,
доцент. Н.С. Башкірова;

Підрозділ №3 КМП «Дніпровська МКЛ №6» ДМР»: медичний директор
з педіатрії Д.Л. Шульженко, завідувача дитячого ендокринологічного
відділення В.А. Єнговатова.

Всього були присутні 13 чоловік, серед них 5 докторів медичних наук, 6
кандидатів медичних наук.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Апробація дисертаційної роботи на здобуття науково-освітнього
ступеню доктора медичних наук доцента кафедри педіатрії 1 та медичної
генетики Дитятковського Володимира Олександровича на тему:
«Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики
атопічних хвороб у дітей» (14.01.10 – педіатрія).

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Державного
закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я
України» (Протокол № 7 від 15.03.2018 р.). 16 березня 2021 року відповідно до
наказу Міністерства охорони здоров'я України №473, Державний заклад
«Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
змінив тип та перейменовано на Дніпровський державний медичний
університет

КЕРІВНИК СТРУКТУРНОГО ПІДРОЗДІЛУ: завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДДМУ, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор О.Є. Абатуров.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

1. Професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н. Ільченко Світлана Іванівна
2. Завідуюча кафедрою педіатрії 3 та неонатології, д.мед.н., професор Мавропуло Тетяна Карлівна;
3. Завідуюча кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н., професор Вакуленко Людмила Іванівна;

Робоча мова засідання – українська.

СЛУХАЛИ: про рекомендацію до захисту дисертаційної роботи Дитятковського Володимира Олександровича на тему «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою Державного закладу «Дніпровська медична академія МОЗ України» (Протокол № 7 від 15.03.2018 р.). 16 березня 2021 року відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України №473, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» змінив тип та перейменовано на Дніпровський державний медичний університет

У своїй доповіді В.О. Дитятковський представив основні положення та результати власної дисертаційної роботи. На всі поставлені запитання здобувач надав повні відповіді та пояснення.

ВИСТУПИЛИ:

рецензенти: завідувача кафедрою педіатрії 3 та неонатології ДДМУ, д.мед.н., професор Т.К. Мавропуло, професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н. Ільченко Світлана Іванівна, завідувача кафедрою пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, д.мед.н., професор Вакуленко Людмила Іванівна.

У своїх виступах рецензенти оцінили роботу позитивно, відмітили актуальність теми дисертаційного дослідження, наукову новизну, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, висловили рекомендації та побажання щодо подальшого їх впровадження.

Рецензенти відзначили, що дисертаційна робота відповідає вимогам, передбаченим п.п. 7, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021р. № 1197 і рекомендували роботу до захисту в спеціалізованій вченій раді на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія».

В обговоренні взяли участь: д.мед.н., професор О.Є. Абатуров, головуєча на засіданні завідуєча кафедрою сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор І.Л. Височина, к.мед.н, доцент кафедри педіатрії 1 та м доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики О.Л. Кривуша едичної генетики О.Л. Кривуша, к.мед.н, доцент кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини Н.С. Башкірова, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики А.О. Нікуліна, к.мед.н., доцент доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики О.О. Русакова, к.мед.н. асистент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Н.М. Токарева, медичний директор з педіатрії Д.Л. Шульженко та завідуєча дитячого ендокринологічного відділення Підрозділу №3 КМП «Дніпровська МКЛ №6» ДМР» В.А. Єнговатова.

Під час виступів, були обговорені актуальність обраної теми, наукова новизна, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційного дослідження, а також висловлені рекомендації і побажання щодо їх впровадження в практику охорони здоров'я. Зазначено, що представлена дисертаційна робота відповідає чинним вимогам, передбаченим п.п. 7, 9 „Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021р. № 1197 до докторських дисертацій і може бути рекомендована до захисту.

ПИТАННЯ ТА ВІДПОВІДІ.

Рецензент д.мед.н., професор Т.К. Мавропуло: Шановний Володимире Олександрович! Враховуючи захворюваність дітей в неосновній групі на патолгію ШКТ, чи коректно використовувати для неї термін «контрольна група», враховуючи те, що діти небули повністю здоровими? Чи коректніше було назвати цю когорту хворих «група порівняння»?

Відповідь: Вельмашановна Тетяна Карлівно, дякую за запитання! Діти даної групи були інтактні за atopічними хворобами (АХ), тобто не мали ані клінічних, ані параклінічних ознак даних хвороб. Тому вони були обрані як група контролю у порівнянні з пацієнтами основної групи. Водночас, за термінологією коректніше назвати їх «група порівняння».

Рецензент д.мед.н., професор С.І. Ільченко: Шановний Володимире Олександрович! Чи вивчали Ви можливість предикатвної діагностики шансів

розвитку ступені тяжкості БА в залежності від варіантів генотипу генів глюкокортикоїдних рецепторів?

Відповідь. Вельмишановна Світлана Іванівно, дякую за запитання! В рамках нашого дослідження не ставилося завдання вивчення впливу SNV A/G та G/G rs_10052957, і C/G rs41423247 *hr-NR3C1* на шанси (ризика) розвитку інтерміттуючої або ступенів персистуючої БА. Згідно завдань дослідження, нами були встановлені шанси розвитку поліорганичних фенотипів АД+АР/АРК, БА+АР/АРК та АР/АРК відносно АД та навпаки. Дослідження впливу SNV A/G та G/G rs_10052957, і C/G rs41423247 *hr-NR3C1* заплановане як наступний етап нашої дослідницької роботи.

Рецензет, д.мд.н., професор Л.І Вакуленко: Шановний Володимире Олександрович! В своєму дослідженні Ви визначили асоціації TARC/CCL 17 зі ступенем тяжкості АД та порогові значення STACK/CCL27 в сироватці крові як маркери ризику розвитку фенотипів АМ. Чи можна, зважаючи на вищенаведені результати, використовувати TARC/CCL 17 як біомаркер ризику розвитку фенотипів АМ?

Відповідь: Вельмишановна Люмила Іванівно, дякую за запитання! Зважаючи на розмір вибірки основної групи, нам не вдалося встановити доствірні асоціації та впливи на ризики розви між TARC/CCL17 та фенотипами АХ та АМ у дітей. Тому, використання данного біомаркеру у комбінації з іншим – STACK/CCL27 – для предикативної діагностики ризику розвитку фенотипів АХ та АМ і ефективності їх лікування планується як предмет наших подальших досліджень.

Завідуючий кафедрою, д.мед.н.. професор О.Є. Абатуров: шановний Володимире Олександрович! Підсумовуючи розділи власних досліджень Вашої дисертаційної роботи, чи створена Вами концепція виву досліджуваних SNV та біомаркерів на розвиток АМ у дітей?

Відповідь: вельмишановний Олександрє Євгенович, дякую за запитання! Так, базуючись на результатах генотипування на варіанти C/C, C/T, T/T rs7927894 *FLG*, A/A, A/G, G/G rs11466749 *TSLP*, C/C, C/T, T/T rs7216389 *ORMDL3*, пацієнтам основної групи – також на A/A, A/G, G/G rs10052957 та C/C, C/G, G/G rs41423247 *hr-NR3C1*, ми визначили наступну концепцію генотип-асоційованого впливу даних факторів, як предикторів, на ризики розвитку фенотипів АМ у дітей: C/T SNV rs7927894 *FLG* сприяє порушенню гісто-фізіологічного гомеостазу шкіри, що сприяє ініціації atopічного запалення та розвитку монорганного фенотипу АД як стартової топографії більшості поліорганичних фенотипів АМ; генотип A/A SNV rs_11466749 *TSLP* активує Th-2-асоційоване алергічне запалення у слизових оболонках шкіри, що сприяє міграції алергічного запалення зі шкіри у верхні та нижні дихальні шляхи, ініціюючи розвиток таких фенотипів, як АР/АРК. БА+АР/АРК та завершеного фенотипу АМ АД+АР/АРК+БА. Аналогічний підвищуючи ризик вплив має

варіант T/T SNV rs_7216389 *ORMDL3*, який підвищує ризик розвитку фенотипів AP/APK, АД+APK та БА+AP/APK. Патологічні варіанти G/G SNV rs10052957 *hr-NR3C1* та C/G SNV rs414232477 *hr-NR3C1* зниженням ефективної рецесії препаратів екзогенних та ендогенних глюкокортикостероїдів знижують ефективність лікування АХ і є предикторами-кандидатами для розробки інтегральних моделей контролю за прогресією АМу дітей.

Голова засідання, д.мед.н., професор І.Л. Височина: шановний Володимире Олександрович! Які зв'язки є у теоретичних здобутків Вашої роботи з можливістю застосування у практичній медицині, якою є практична цінність Вашої дисераційної роботи?

Відповідь: Вельмишановна Ірина Леонидівно, дякую за запитання! Практичним здобутком дисертації для впровадження в клінічну роботу закладів охорони здоров'я є концепція покрокового скрінінгу дітей груп ризику на шанси (ризик) розвитку монорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу (АМ). На першому етапі діти, не хворі на АХ, але такі, які мають обтяжений сімейний алергологічний анамнез або хронічну експозицію до облігатних алергенів мають пройти генотипування на генотипи, що вони були виявлені причинними для підвищеного ризику виникнення АХ: SNV C/T rs_7927894 *FLG*, A/A та A/G rs_11466749 *TSLP*, T/T rs_7216389 *ORMDL3*, A/G та G/G rs_10052957, і C/G rs41423247 *hr-NR3C1*. Другим ступенем предикативної персоналізованої діагностики має бути генотипування дітей, хворих на моно-органні фенотипи АД або БА на комбінації генотипів для виявлення шансів розвитку олігоорганного фенотипу AP/PK та поліорганних АД+AP/APK, БА+AP/APK та АД+AP/APK+БА: C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3*, C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*. Третім етапом має бути підвищення прецизійності вищезазначеної персоніфікованої предикативної діагностики у дітей, які були визначені як група підвищеного ризику розвитку поліорганних фенотипів АМ за результати генотипування – визначення порогових концентрацій загального IgE та STACK/CCL27 у сироватці крові для підвищення чутливості та специфічності результатів генотипування. І четвертим етапом – застосування вищевказаних маркерів-предикторів у інтегральних модклях з бальною системою оцінки ризик розвитку фенотипів АХ та АМ у дітей.

Доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. О.Л. Кривуша: шановний Володимире Олександрович! До інтегральних моделей персоніфікованої генотип-асоційованої діагностики не увійшли комбінації генотипів досліджуваних SNV C/T rs_7927894 *FLG* + A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T rs_7927894 *FLG* + C/T rs_7216389 *ORMDL3*, C/T rs_7927894 *FLG* + T/T rs_7216389 *ORMDL3*. В чому причина цього і чи можна

застосувати вказані комбінації у прогнозуванні ризику розвитку АХ та АМ у дітей?

Відповідь: вельмишановна Олена Леонидівно, дякую за запитання! Дані комбінації причинних генотипів мають застосовуватися на наступному кроці предикативної персоніфікованої генотип-асоційованої діагностики ризиків розвитку фенотипів АМ у дітей - після визначення загального ризику розвитку АХ у дитини, вона має бути генотипована на комбінації генотипів для більш прецизійної предикції ризику розвитку монорганних, олігоорганного АР/АРК фенотипів АМ та їх пргресії у поліорганні фенотипи АМ.

Доцент кафедри сімейної медицини, ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини, к.мед.н. Н.С. Башкірова: шановний Володимире Олександрович! Як у практиці охорни здоров'я можа застосувати отримані Вами результати генотипування та визначення порогових концентрацій загального IgE, TARC/CCL17 і STACK/CCL27?

Відповідь: вельмишановна Наталя Сергіївно, дякую за запитання! Порогові значення сироваткових концентрацій загального IgE і STACK/CCL27 є предиктрами в інтегральних моделях персоніфікованої генотип-асоційованої діагностики ризику розвитку монорганних, олігорганного та поліорганних фенотипів АМ у дітей з відповідним значеннями діагностичних коефіцієнтів для кожного з фенотипів. Сума значень ДК даних біомаркерів може бути використана окремо, без генотипних маркерів, що дасть змогу – з меншою сенситивністю – прогнозувати ризики розвитку фенотипів АМ. Порогові рівні TARC/CCL17 можуть бути використані для контролю ефективності лікування АД шляхом визначення тскпеню тяжкості до та після початку терапії.

Доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. А.О. Нікуліна: шановний Володимире Олександровичу! У інтегральних моделях предикаивної генотип-асоційованої діагностики не згадуються SNV *hr-NRC31* rs10052597 та rs41423247. Чи отримали Ви результати щодо предикції ризику розвитку фенотипів АМ для цих варіацій?

Відповідь: вельмишановна Анна Олексіївно, дякую за запитання! Так, зокрема, поліорганний фенотип АД+АР/АРК відносно моноорганного фенотипу АД має достовірно знижений до 0,4 (у 2,5) рази ризик розвитку при носійстві генотипу A/G rs10052957 *hr-NR3C1* і підвищений до 2,97 рази при генотипі G/G rs10052957 *hr-NR3C1*. Поліорганний фенотип БА+АР/АРК має достовірно знижений до 0,45 (у 2,22) рази ризик розвитку відносно АД+АР/АРК при генотипі G/G rs10052957 *hr-NR3C1*. При носійстві генотипу C/G SNV rs414232477 *hr-NR3C1* ми визначили достовірно підвищений ризик до 2,03 рази ризик розвитку для МОФ АД відносно ООФ АР/АРК.

Доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. О.О. Русакова: шановний Володимире Олександровичу! Чи вивчали Ви вплив обраних дл дослідження SNV на ефективність терапії, зокрема, БА у дітей?

Відповідь: вельмишановна Олена Олексіївно, дякую Вам за запитання! Ми визначили, що достовірне покращення динаміки БА за астма-контроль тестом наступає у носіїв SNV C/C rs_7927894 *FLG*, C/T rs_7927894 *FLG*, A/A rs_11466749 *TSLP*, C/T_7216389 *ORMDL3*, T/T_7216389 *ORMDL3*, A/G rs_10052957 *hr-NR3C1* та G/G rs_10052957 *hr-NR3C1*, C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* та G/G rs_41423247 *hr-NR3C1*.

Асистент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, к.мед.н. Н.М. Токарева: шановний Володимире Олександровичу! Чи вивчали Ви вплив комбінацій генотипів на динаміку стану дітей, хворих на поліорганні комбінації БА з іншими АХ?

Відповідь: вельмишановна Наталіє Михайлівно, дякую Вам за запитання! Так, ми встановили, що при поліорганному фенотипі БА+АР/АРК відбулося покращення динаміки за АСТ при носійстві наступних комбінацій SNV: C/T rs_7927894 *FLG*+T/T rs_7216389 *ORMDL3* та C/T rs_7927894 *FLG*+ A/A rs_11466749 *TSLP* - у всіх дітей; C/T rs_7927894 *FLG*+ C/G rs_41423247 *hr-NR3C1* та C/T rs_7927894 *FLG*+ A/G rs_10052957 *hr-NR3C1*.

Медичний директор з педіатрії Підрозділу №3 КМП «Дніпровська МКЛ №6» Д.Л. Шульженко: шановний Володимире Олександрович! Які з отриманих Вами практичних результатів можна використати в умовах педіатричного закладу охорони здоров'я?

Відповідь: вельмишановний Дмитре Леонідович, дякую за запитання! Можливе застосування суто біомаркерної частини інтегральних моделей персоніфікованої предикативної діагностики – загального IgE, TARC/CCL17 і STACK/CCL27 (за умови наявності відповідних наборів у лабораторіях-партнерах).

Завідуюча дитячого ендокринологічного відділення Підрозділу №3 КМП «Дніпровська МКЛ №6» ДМР» В.А. Єнговатова: шановний Володимире Олександрович! Які практичні рекомендації Ви можете надати для ведення дітей з ендокринологічною патологією, обтяженою коморбідністю алергологічних (атопічних) хвороб?

Відповідь: вельмишановна Вікторія Анатоліївно, дякую за запитання! Такими рекомендаціями можуть бути скринінгове застосування інтегральних моделей персоніфікованої діагностики для прогнозування ризику прогресії наявних АХ у фенотипі АМ на фоні захворювань ендокринної системи.

УХВАЛИЛИ:

1. Рекомендувати до захисту в спеціалізованій Вченій раді Д26.553.01 докторську дисертаційну роботу Дитятковського Володимира Олександровича на тему «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей» зі спеціальності 14.01.10 – «Педіатрія».

2. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів докторської дисертації Дитятковського Володимира Олександровича на тему «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей».

ВИСНОВОК

розширеного міжкафедрального засідання співробітників кафедр педіатрії 1 та медичної генетики, пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, педіатрії 3 та неонатології ДДМУ з апробації дисертаційної роботи доцента кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дитятковського Володимира Олександровича на тему: «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей», що подається на здобуття науково-освітнього ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія».

Актуальність теми. Атопічний марш (АМ) – це послідовна прогресія алергічних хвороб (АХ), які мають спільні генетичні підвалини, що вони зумовлюють atopічне запалення з обов'язковим залученням ланки Т-лімфоцитів-хелперів 2 типу, гіперпродукцією загального та специфічних імуноглобулінів Е (IgE), активацію тканинних базофілів у шкірі та слизових оболонках та клінічно виражаються синдромами atopічного дерматиту (АД), алергічного риніту (АР) або ринокон'юнктивіту (АРК) – сезонного або цілорічного - та бронхіальної астми (БА) [Hill DA, Grundmeier RW, Ram G et al., 2016]. Паралельно з зазначеними постулатами про розвиток АХ і АМ, існує підхід до комбінованих форм АХ як до різних за валентністю клінічних профілів АД, до якого, в залежності від генотипу пацієнта, приєднуються АР/АРК та/або БА [Amat F, Soria A, Tallon P et al., 2018]. Ці профілі також можна назвати фенотипами АМ – моноорганними для ізольованих форм АД, АР, БА олігоорганним або АР/АРК, та поліорганними - для комбінованих форм АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АР+АР/АРК+БА [Hill DA, Spergel JM, 2018].

Впродовж двох останніх десятиріч концепція АМ отримала підвищену увагу: освітлено генетичну складову механізмів АМ та розширено спектр терапевтичних інтервенцій щодо контролю над його нозологіями [Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M., 2021]. Проривом в розумінні генетичного підґрунтя АМ стало відкриття мутацій з втратою функції в гені філагрину (*filaggrin* - *FLG*), яке запровадило свідчення взаємозв'язку дефіциту бар'єрної функції шкіри з розвитком АД та патогенетичний зв'язок з розвитком БА [Šepelak I, Dodig S, Pavić I., 2019]. Важливу роль у виникненні АД відіграють однонуклеотидні поліморфізми або однонуклеотидні варіації (*single nucleotide polymorphisms* - *SNP*, *single nucleotide variations* – *SNV*) гену *FLG*. Проте, у вітчизняній літературі роль *SNV FLG*, зокрема *rs7927894* у ризику виникнення АД як моноорганного фенотипу (МОФ) і його прогресії в поліорганні фенотипи (ПОФ) АМ висвітлена недостатньо, особливо, у зв'язку з іншими факторами патогенезу АХ, як генетичної, так і біохімічної природи. В останні десятиріччя на різних етнічних популяціях активно досліджуються *SNV* гену тимічного стромального лімфоциту (*TSLP*) [Hirota T, Nakayama T, Sato S, 2017]. Визначені *SNV TSLP* щодо ролі в розвитку АХ: *rs3806933*, *rs191607411*, *rs2289276*, *rs2289277*, *rs2289278*, *rs139817258*, *rs11466749*, *rs11466750*, *rs10073816*, які потребують детального вивчення на українських педіатричних когортах на предмет асоціацій та зв'язків з ризиками розвитку всіх форматів фенотипів АМ- як моноорганних, олігоорганних, так і поліорганних. Ще одним з генів-кандидатів, *SNV* якого активно вивчаються в останні десятиріччя, є ген орсомукоїд-1-подібного білку 3 або сфінгноліпідного регулятора біосинтезу 3 (*orsomucoid -1-like protein 3 (ORMDL3)* або *sphingno-lipid synthesis regulator*). Так, у датській популяції визначено *SNV rs7216389 ORMDL3* як асоційований з розвитком БА у дітей, зокрема, при експозиції до алергенів кішки [Stokholm J, Chawes BL, Vissing N et al., 2018]. Одним з генів, які є ключовими у клінічній картині БА, є ген глюкокортикоїдних рецепторів - *hr-NR3C1* (член 1 нуклеарної субродина рецепторів групи С, 3-ї родини), що він кодує ізоформи рецепторів до глюкокортикоїдів [Panek M, Pietras T, Fabijan A, 2015]. В доступних для аналізу дослідженнях показані асоціації деяких *SNV hr-NR3C1*: для *rs10052597* встановлено у 2,69 рази підвищений ризик розвитку БА у носіїв мінорних гомозиготних варіантів даного *SNV* [Kachkovska VV., 2023]; для *rs41423247* – асоціацію та високий ризик розвитку БА у дорослому віці [Pietras T, Panek M, Tworek D, 2011]. У мета-аналізі 2015 року, який систематизував дані 222 досліджень по вивченню 115 різних біомаркерів у 30063 пацієнтів встановлено, що в розвитку алергічного запалення у шкірі при АД важливу роль відіграють тимус- та активацією регульований хемокін (*thymus and activation regulated chemokine* - *TARC/CCL17*, англ.) та шкіряний Т-атрактивний хемокін (*cutaneous T-cell attracting chemokine*, *CTACK/CCL27*, англ.) [Thijs J, Krastev T, Weidinger S et al., 2015]. Дослідження вітчизняної дослідницької групи на українських педіатричних когортах, вказує на достовірне підвищення *TARC/CCL17* у дітей,

які мають харчову сенсibiлізацію з клінічною маніфестацією АД та захворювань гастро-дуоденальної зони [Т.О. Крючко, Л.М. Бубир, І.М. Несіна та ін., 2015]. Наведене вище підтверджує потребу в проведенні національного дослідження асоціацій *SNV FLG*, *TSLP*, *ORMDL3* та *hr-NR3C1* і новітніх біомаркерів (TARC/CCL17, STACK/CCL27) сироватки крові для створення моделей персоніфікованої прецизійної генотип-асоційованої діагностики шансів (ризик) розвитку фенотипів АМ у дітей в Україні.

Зв'язок роботи з темою науково-дослідницької роботи Кафедри. Дана робота була фрагментом дослідження кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету (на момент планування - Державної установи «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України) «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (державний реєстраційний № 0120U101324) відповідно до бюджетної програми (КПКВ 2301020 - "Наукова та науково-технічна діяльність у галузі охорони здоров'я"), що фінансується з державного бюджету Міністерством охорони здоров'я України. Одночасно, представлена робота є фрагментом науково-дослідницької роботи «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем» (державний реєстраційний № 0118U006629) та новітньої теми НДР кафедри «Прецизійні підходи до діагностики та лікування соматичних та ендокринних захворювань у дітей» (номер державної реєстрації 0123U105100). Автор є відповідальним виконавцем у обох зазначених науково-дослідницьких процесах.

Формулювання наукової проблеми, нове розв'язання якої отримано в дисертації. Дисертація В.О. Дитятковського містить теоретичне обґрунтування підвищення ефективності лікування за рахунок предикції розвитку різних фенотипів atopічного маршу у дітей на основі розробки інтегральних персоніфікованих моделей діагностики, які базуються на визначенні *SNV* генів, асоційованих з atopією, та новітніх хемокинових біомаркерів atopічних хвороб. Були застосовані генотипування на причинні варіанти досліджених *SNV* (*SNV C/T rs_7927894 FLG*, *A/A* та *A/G rs_11466749 TSLP*, *T/T rs_7216389 ORMDL3*, *A/G* та *G/G rs_10052957*, і *C/G rs41423247 hr-NR3C1*), генотип-комбінації (*C/T rs_7927894 FLG + A/A rs_11466749 TSLP*, *C/T rs_7927894 FLG + C/T rs_7216389 ORMDL3*, *C/T rs_7927894 FLG + T/T rs_7216389 ORMDL3*) та визначення порогових значень рутинного та новітніх біохімічних маркерів atopічних хвороб (IgE загального, TARC/CCL17 та STACK/CCL27).

Конкретна особиста участь автора в одержанні результатів. Дисертація є самостійним завершеним науковим дослідженням В.О. Дитятковського. Автором самостійно проведений літературний та інформаційно-патентний пошук, сформульовані мета і завдання дослідження, розроблені основні теоретичні та практичні положення, особисто проведений набір хворих до груп дослідження - 293 основної групи на Кафедрі педіатрії та

медичної генетики Дніпровського державного медичного університету (на момент дослідження - ДЗ «Дніпропетровська медична академія»), консультативно-діагностичного та дитячого відділень Алергологічного центру КЗ «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги Дніпровської міської ради» та 105 дітей контрольної групи відділення дитячої гастроентерології КЗ «Дніпровська міська клінічна лікарня №1 Дніпровської міської ради». Здобувач самостійно розробив дизайн дослідження, провів набір матеріалу для генотипування і контроль забору біоматеріалу для визначення сироваткових концентрацій біомаркерів крові. Впродовж 2018-2022 років проведено статистичну обробку отриманих результатів, інтерпретацію, узагальнення та створення висновків та практичних рекомендацій. Всі розділи дисертаційної роботи набрані та оформлені самостійно. Висока достовірність основних положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації, забезпечується ретельним аналізом достатньої для отримання достовірних результатів кількості спостережень.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні були проведені комплексне генотипування дітей, хворих та нехворих на АХ, за варіантами SNV rs7927894 *FLG*, rs_11466749 *TSLP*, rs_7216389 *ORMDL3*, rs_10052957 та rs_41423247 *h-GR/NR3C1*, лабораторне тестування дітей, хворих на АХ, на рівні концентрацій новітніх в Україні хемокінів TARC/CCL17 та STACK/CCL27 у сироватці крові, та створенні інтегральних моделей персоніфікованої предикативної діагностики ризиків розвитку різних за кількістю залучених органів фенотипів АМ у дітей.

Теоретичне значення результатів дисертації. Теоретичним значенням є поглиблення розуміння ваги та впливу генетичних механізмів на патогенезу АХ та різних за кількістю залучених органів фенотипів АМ у дітей. Обґрунтована доцільність генотипування дітей з груп ризику розвитку загального atopічного фенотипу. Показана необхідність доповнити результати генотипування дослідженням порогових концентрацій біомаркерів в сироватці крові: рутинного IgE загального, новітніх TARC/CCL17 та STACK/CCCL27.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення даного дослідження полягає в наданні практичним лікарям – дитячим алергологам, педіатрам та лікарям загальної практики-сімейної медицини – новітніх, прецизійних і персоніфікованих інструментів діагностики та управління хворобами АМ. Це дасть змогу більш ефективно контролювати і, у деяких випадках, попереджувати виникнення нових та поліорганних фенотипів АМ у дітей всіх вікових груп. Впровадження у клінічну практику вищезазначених прецизійних персоніфікованих генотип-асоційованих моделей діагностики та лікування АХ дозволить вирішити проблему неконтрольованої прогресії АМ у дітей – більша точність

лікування забезпечить ефективніший контроль над фенотипами АМ у кожного конкретного пацієнта. Це зменшить частоту загострень, кожне з яких призводить до посилення тканинного запалення та ремоделювання шкіри і слизових оболонок очей та дихальних шляхів, тим самим посилюючи трансформацію АХ у більш тяжкі форми в рамках одного фенотипу та наближаючи дебют БА як найтяжчої клінічної форми АМ.

Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях та особистий внесок у них автора. Основні наукові та практичні результати дисертації викладено в повному обсязі у 20 наукових працях - статтях (17 – у фахових наукових виданнях категорій «А» та «Б» ДАК України, у тому числі 11 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science/Scopus, 3 – у виданнях іноземних держав, що індексуються у Web of science/Scopus), 26 доповідей, що відповідає вимогам Наказу МОН України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора та кандидата наук» (23.09.2019 №1220) та п.8 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України №1197 від 17.11.2021 р.). Обсяг статей є достатнім для презентації результатів дисертаційного дослідження.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дитятковський ВО, Кулієва АА, Бовсуновська КП. Аналіз розповсюдженості atopічних хвороб серед дитячого населення. Медичні перспективи. 2018; 23 (1):113-120. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124951> - *(Розробка концепції дослідження, відбір історій хвороби, статистична обробка та аналіз отриманих даних, обговорення та сформульовані висновки, підготовка до друку).*
2. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Naumenko N, Kulieva A, Bovsunovska K, Filatova I. Association between atopic and non-atopic diseases at children. Медичні перспективи. 2018; 23; 1 (частина 1): 146-53. doi: [https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part1\).127254](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127254) *(Розробка концепції дослідження, відбір історій хвороби, статистична обробка та аналіз отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*
3. Dytiatkovskiy V, Abaturov O. Filaggrine genotype associations with atopic march at children. Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology. 2019; 6, 1: 24–29. doi: <https://doi.org/10.5114/pja.2019.83504>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*
4. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Naumenko N, Pinayeva, O Alifirenko. Associations of genotype variants of single nucleotide polymorphism of orsomucoid-1-like-protein

- 3 and atopic diseases at children. *Медичні перспективи*. 2019; 24 (3): 67-73. doi:10.26641/2307-0404.2019.3.181882. (Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).
5. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Значення тимусом та активацією регульованого хемокіну у діагностиці атопічного дерматиту у дітей. *Здоров'я дитини*. 2021; 16 (2): С.122-127. doi: 10.22141/2224-0551.16.2.2021.229876. (Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).
6. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Таран СМ та ін. Роль поліморфізму rs_7927894 гену *FLG* та загального IgE у прогнозуванні клінічних фенотипів атопічного дерматиту у дітей. *Сучасна педіатрія.Україна*. 2021; 3(115): 31-39. doi 10.15574/SP.2021.115.31. (Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).
7. Dytiatkovskiy V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Dosenko V, Abaturov O. Genotype associations with the different phenotypes of atopic dermatitis in children. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2021; 64(2): 96–100. <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.17>. (Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).
8. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Філатова ІА, Таран СМ. Роль кутанного Т-клітинного атрактивного хемокіну у розвитку різних фенотипів атопічного дерматиту у дітей. *Медичні перспективи*. 2021; 26 (3):39-46. doi:10.26641/2307-0404.2021.3.241933 (Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).
9. Дитятковський ВО, Абатуров ОЄ, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Таран СМ та ін. Асоціації SNP rs_7927894 гену *FLG* та TARC/CCL17 з атопічним дерматитом у дітей. *Сучасна педіатрія.Україна*.-2021.- 6(118). С.12-18. doi: 10.15574/SP.2021.118.12. (Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).
10. Дитятковський ВО. Роль одонуклеотидних варіантів гена тимічного стромального лімфопоетину у прогнозуванні моно- та поліорганного ураження в дітей, хворих на атопічні захворювання. *Сучасна педіатрія.Україна*.-2021.-

8(120). С.23-29. doi 10.15574/SP.2021.120.23. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

11. Дитятковський ВО, Науменко НВ, Аліфіренко ОО, Пінаєва НЛ, Філатова ІА, Таран СМ. Однонуклеотидні варіанти генів філагріну та глюкокортикоїдних рецепторів у дітей, хворих на різні фенотипи atopічних захворювань. Медичні перспективи. 2022; 27 (1): 132-139. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254378>. *(Розробка концепції дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

12. Дитятковський ВО. Варіанти однонуклеотидних поліморфізмів тимічного стромального лимфопестину та орсомукоїд-1-подібного білка 3 як предиктори розвитку моно- або полі-органних клінічних фенотипів atopічних хвороб у дітей. Здоров'я дитини. 2022; 17 (6):19-25. doi:10.22141/2224-0551.17.6.2022.1529. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

13. Дитятковський ВО. Генотип-асоційовані клінічні маркери розвитку atopічного фенотипу в дітей. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023; 1 (93): 45-50. doi 10.15574/PP.2023.93.45 *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

14. Дитятковський ВО. Асоціація однонуклеотидних варіантів гена орсомукоїд-1-подібного білка 3 з фенотипами atopічного маршу в дітей. Здоров'я дитини. 2023; 18 (3):52-58.- DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.3.2023.1586>. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

15. Dytiatkovskiy V. Personalised genotype markers of the atopіc disorders phenotypes in children. Медичні перспективи. 2023; 28 (2):99-105. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283346>. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

16. Dytiatkovskiy V, Abaturov O, Dosenko V, Drevytska T, Lapikova-Bryhinska T, Naumenko N et al. Personalized multi-marker panel in the risk assessment of atopіc dermatitis phenotypes in children. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*. 2023;98(2):116-122. doi:10.5114/polp.2023.128063. *(Розробка мети дослідження,*

набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).

17. Дитятковський ВО. Генотип-асоційований прогноз розвитку моноорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 4 (132):16-22. doi 10.15574/SP.2023.132.16. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

18. Дитятковський ВО. Персоналізована генотип-асоційована діагностика прогресування atopічного маршу в дітей. Здоров'я дитини. 2023; 18 (5):42-50. doi:https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.5.2023.1614. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

19. Дитятковський ВО, Кривуша ОЛ, Токарева НМ. Розвиток моноорганних та поліорганних фенотипів бронхіальної астми у дітей: роль комбінованих одонуклеотидних варіацій. Здоров'я дитини. 2023; 18 (6): 39-46. doi: https://doi.org/10.22141/2224-0551.18.6.2023.1631. *(Розробка мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

20. Дитятковський ВО. Зв'язок розвитку фенотипів бронхіальної астми в дітей з одонуклеотидними варіантами генів філагрину, тимічного стромального лімфопоетину та орсомукоїд-1-подібного білка 3. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 6 (134):С 98-104. doi 10.15574/SP.2023.134.98. *(Розробка концепції та мети дослідження, набір хворих та збір матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, проведення обговорення та формулювання висновків, підготовка до друку).*

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Абагуров О.Є, Дитятковська ЄМ, Дитятковський ВО. Роль вроджених лімфоїдних клітин 2, макрофагів та дендритних клітин у розвитку алергічних захворювань. Дніпро: Ліра, 2023. 252 с.

Апробація результатів дисертаційної роботи.

Основні положення дисертації оприлюднено та обговорено на: щорічних конгресах Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI – 2019, Lisbon; 2022 – Prague; 2023 – Hamburg), щорічному Конгресі Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутріціології (ESPGHAN – 2018, Geneva); науково-практичній конференції з міжнародною участю присвяченій пам'яті акад. Б.Я. Резніка «Новітні медичні

технології в педіатричній науці, практиці і освіті» (м. Одеса- 2021, 2022, 2023 рр.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Дніпровській алергосаміт» (2020, 2021, 2023, 2024 рр.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги (м. Київ – 2019, 2023, 2024 рр.); щорічній Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниківські читання) (2021, 2022); Всеукраїнській науково-практичній конференції на тему: «Педіатрія – на все життя (для педіатрів, дитячих алергологів, пульмонологів, імунологів, ревматологів, гастроентерологів та сімейних лікарів)», присвяченій 100-річчю з дня заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та 100-річчю з дня заснування кафедри педіатрії № 1 (м. Київ, 16-18.11.2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Респіраторні читання» (2021, 2022, 2023, 2024 рр.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», приуроченої до 100-річного ювілею Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» Національної академії медичних наук України» (м. Харків, 2022 р.).

Дотримання академічної доброчесності. Робота має належне цитування літературних джерел за наявними посиланнями. Рецензенти дійшли висновку, що дисертаційна робота В.О. Дитятковського є результатом самостійних досліджень здобувача і відповідає принципам академічної доброчесності.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертації. При розгляді матеріалів дисертаційної роботи здобувача В.О. Дитятковського щодо відповідності дотримання принципів і норм біомедичної етики застосовані методи дослідження були схвалені Комісією з питань біомедичної етики ДЗ «ДМА МОЗ України» (зараз – Дніпровський державний медичний університет), Протоколи №5 від 10.01.2018 р. та № 19 від 15.05.2024 р..

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту. Дисертація Дитятковського Володимира Олександровича на тему: «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей» відповідає паспорту спеціальності 14.01.10 – «Педіатрія» та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової НАМН України».

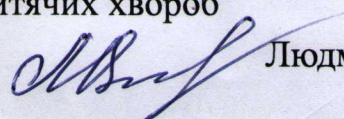
Відповідність дисертації вимогам, передбаченим п.п. 7,9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук». Дисертація Дитятковського В.О. на тему: «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей» є завершеним

концентрацій загального IgE, TARC/CCL17 і STACK/CCL27. Дисертація містить обґрунтовані висновки на основі одержаних особисто здобувачем статистично достовірних результатів, характеризується логічною пов'язаністю змісту, свідчить про особистий внесок здобувача в науку щодо розв'язання нагальної проблеми сучасної педіатрії. Робота відповідає принципам академічної доброчесності.

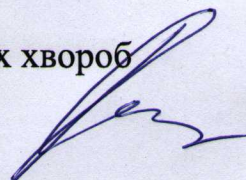
Таким чином, враховуючи вищенаведене, міжкафедральне засідання співробітників кафедр педіатрії 1 та медичної генетики, пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2, педіатрії 3 та неонатології ДДМУ від 22 травня 2024 року, одногосно дійшло висновку, що за актуальністю, науковою новизною, рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, отриманих результатів, обґрунтованістю висновків, наявністю практичних рекомендацій дисертаційна робота відповідає вимогам п.п. 7.9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України від 17.11.2021 р. №1197), які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора наук і рекомендує докторську дисертаційну роботу Дитятковського Володимира Олександровича на тему: «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей» за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія» до захисту у спеціалізованій вченій раді Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Рецензенти:

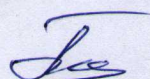
Завідуюча кафедрою пропедевтики дитячих хвороб
та педіатрії 2, д.мед.н., професор

 Людмила ВАКУЛЕНКО

Професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб
та педіатрії 2, д.мед.н.

 Світлана ІЛЬЧЕНКО

Завідуюча кафедрою педіатрії 3
та неонатології, д.мед.н., професор

 Тетяна МАВРОПУЛО