

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Кривоустова С.П. на дисертацію Дитятковського Володимира Олександровича «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - «Педіатрія»

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Актуальність та медико-соціальна значимість дисертаційної роботи Дитятковського В.О. є високими. В Україні, як і всьому світі, тягар atopічних захворювань у дітей є суттєвим. Медико-соціальна значущість підкреслюється їх поширеністю та негативним впливом на якість життя дітей та родин.

На сьогодні не викликає сумніву роль генетичних факторів у розвитку алергічних хвороб як мультифакторних захворювань. Слід погодитися з автором, що розшифрування ролі та взаємодії генетичних, біохімічних та середовищних факторів, що мають причинний зв'язок з окремими фенотипами atopічного маршу дозволить отримати важливу інформацію для відповіді на багато клінічних питань.

Важливо, що саме генетичні аспекти докладно проаналізовані в дисертації в контексті клінічних паралелей. Дисертант справедливо підкреслює, що впродовж останніх років концепція atopічного маршу отримала підвищену увагу. Залишається невирішеним питання створення

персоналізованого генетичного паспорту пацієнта для персоніфікованого прогнозування та лікування.

Отже, мета роботи, а саме підвищення ефективності профілактики та лікування atopічних хвороб у дітей за рахунок предикції розвитку різних фенотипів atopічного маршу на основі розробки інтегральних персоніфікованих моделей діагностики, які базуються на визначенні SNV генів, асоційованих з atopією, та порогових концентрацій біомаркерів atopічних хвороб, є обґрунтованою.

Головні завдання дослідження логічно впливають із мети роботи, що свідчить про грамотний методичний підхід.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті в межах науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем» (№ держреєстрації 0118U006629) та «Прецизійні підходи до діагностики та лікування соматичних та ендокринних захворювань у дітей» (№ держреєстрації 0123U105100).

Наукова новизна та практична значимість отриманих результатів.

У дисертаційній роботі є суттєва наукова новизна та вагома практична значимість отриманих результатів.

Зокрема, вперше проведено комплексне генотипування дітей, хворих на atopічні хвороби, за варіантами SNV rs7927894 гену FLG, rs_11466749 гену TSLP, rs_7216389 гену ORMDL3, rs_10052957 та rs_41423247 гену hr-NR3C1; визначені порогові діагностичні рівні концентрацій хемокінів TARC/CCL17 та STACK/CCL27 у сироватці крові;

створені моделі асоціативних зв'язків між клінічною картиною та варіантами генотипу. Вперше продемонстровано, що SNV rs7927894 гену FLG, rs_11466749 гену TSLP, rs_7216389 гену ORMDL3, rs_10052957 та rs_41423247 гену hr-NR3C1 суттєво впливають на траєкторію розвитку atopічного маршу у дітей. Вперше доведено, що різним генотипам SNV rs7216389 гену ORMDL3 притаманні різновекторні впливи на розвиток моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей.

Вперше встановлено, що комбінації генотипів, такі як: 1) C/T SNV rs_7927894 гену FLG + A/A SNV rs_11466749 гену TSLP; 2) C/T SNV rs_7927894 гену FLG + C/T SNV rs_7216389 гену ORMDL3, 3) C/T SNV rs_7927894 гену FLG + T/T SNV rs_7216389 гену ORMDL3, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку завершеного поліорганного фенотипу atopічного маршу в дітей. Вперше встановлені порогові значення концентрації хемокіну STACK/CCL27 в сироватці крові, які вказують на підвищений ризик розвитку моноорганного, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу в дітей.

Побудовані моделі асоціативних зв'язків між клінічною картиною, варіантами генотипу та значеннями сироваткових концентрацій стандартних та новітніх лабораторних показників надають можливість розробити прецизійні персоніфіковані моделі діагностики та лікування.

Отже, вперше визначена питома вага генетичного компонента в розвитку зазначених захворювань у дітей. Саме це дає змогу розробити персоніфіковані інтегральні моделі предикативної генотип-асоційованої прецизійної діагностики для відповідного лікування різних фенотипів atopічного маршу у дітей.

Отримані результати даного дослідження дають практичним лікарям нові моделі діагностики для менеджменту atopічних хвороб. Їх

впровадження дозволить вирішити проблему неконтрольованої прогресії atopічного маршу у дітей. Отже, практична охорона здоров'я отримала нові рекомендації щодо новітніх, прецизійних і персоналізованих інструментів діагностики та управління хворобами atopічного маршу.

Результати роботи вже впроваджені в низку закладів охорони здоров'я (Київ, Запоріжжя, Полтава, Дніпро), навчальний процес Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького, Полтавського державного медичного університету та заслуговують і на подальше впровадження.

Оцінка змісту дисертації.

Будова дисертації є традиційною. Текст викладений на 344 сторінках, є 107 таблиць, 67 рисунків. Структура роботи складається з вступу, огляду літератури, характеристики хворих та методів дослідження, 10 розділів власних досліджень, заключних розділів, додатків. Список використаних літературних джерел – 200, з них 176 латиною.

Розділ 1 – Діагностика atopічного маршу у дітей та шляхи її персоналізації (огляд літератури). Розглянуті питання дефініції atopічного маршу, питання генотип-діагностики харчової алергії, впливу SNV гену тимічного стромального лімфопоєтину (TSLP), SNV гену ORMDL3, комбінованих генотипів на розвиток фенотипів atopічного маршу, одонуклеотидних поліморфізмів генів рецепторів до глюкокортикостероїдів тощо. Робиться висновок, що більш ефективним підходом до персоналізації предикативної діагностики при atopічному марші у дітей має стати генотипування дітей з груп ризику та пацієнтів на SNV причинних генів та генів-кандидатів та визначення концентрацій новітніх біохімічних маркерів запалення у шкірі як стартовому майданчику atopічного

алергічного запалення. Також щодо врахування індивідуального метаболізму та рецепції вітаміну Д3.

Розділ 2 – клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Для виконання епідеміологічного дослідження було проаналізовано історії хвороб 790 дітей. Основну групу дослідження склали 293 хворі дитини віком від 3 до 18 років. В основній групі був проведений кластерний розподіл, всі пацієнти були поділені на 6 кластерів в залежності від кількості органів, залучених у хворобу. Атопічний дерматит був визначений як моноорганний фенотип або у складі поліорганних фенотипів у 127 пацієнтів. Цілорічний алергічний риніт - у 123 пацієнтів. Докладно описані клінічні та лабораторні методики, генетичні обстеження. Статистичний аналіз отриманих результатів і даних від всіх типів досліджень проводився з використанням методів описової (параметричної і непараметричної) та аналітичної статистики із застосуванням сучасного програмного забезпечення. Всі застосовані методи дослідження були схвалені Комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету.

Розділ 3 - аналізується захворюваність на алергічні та атопічні хвороби серед дитячого населення.

Розділ 4 - вплив генотипів одонуклеотидної варіації rs7927894 гену філагріну у розвитку атопічних хвороб та атопічного маршу у дітей. Так, найчастішими варіантами серед дітей основної групи були гетерозиготний генотип C/T та гомозиготний генотип C/C SNV rs7927894 гену FLG – 45,7% та 37,9%, відповідно.

Розділ 5 – роль SNV rs11466749 гену TSLP у розвитку фенотипів атопічних хвороб та атопічного маршу у дітей. Так, генотипні варіанти rs11466749 гену TSLP мають антагоністичний вплив у дітей щодо схильності до атопічних хвороб.

Розділ 6 - роль SNV rs7216389 гену ORMDL3 у розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей. Продемонстровано, що генотипні варіанти SNV rs7216389 гену ORMDL3 мають значущий різновекторний вплив на розвиток моноорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей.

Розділ 7 - роль SNV rs10052957 та rs41423247 гену глюкокортикоїдних рецепторів людини hr-NR3C1 у дітей у розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей. Так, найчастішими генотипними варіантами SNV rs10052957 hr-NR3C1 є гетерозиготний A/G та гомозиготний G/G. Найчастішими генотипним варіантом SNV rs41423247 hr-NR3C1 є гетерозиготний генотип C/G та гомозиготний G/G. Визначена перспектива дослідження впливу і ролі різних генотипних варіантів.

Розділ 8 - роль STACK/CCL 27 у розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей. Доведено, що STACK/CCL27 є достовірним біомаркером, який може бути використаний у персоналізованій оцінці шансів розвитку фенотипів atopічного маршу у дітей.

Розділ 9 - вплив TARC/CCL17/CCL17 на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей. Так, збільшення сироваткової концентрації TARC/CCL17 є достовірним маркером тяжкості запалення у шкірі при atopічному дерматиті у дітей.

Розділ 10 - роль комбінацій одонуклеотидних варіантів причинних генів у розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей. Комбінації генотипів мають прямі зв'язки та вплив, який збільшує ризик розвитку моноорганних, олігоорганних та поліорганних клінічних фенотипів atopічного маршу у дітей.

Розділ 11 - персоналізована предикативна генотип-асоційована діагностика фенотипів atopічних хвороб та прогресу atopічного маршу у

дітей з застосуванням інтегральних мульти-маркерних моделей. Для персоналізованої комплексної генотип-асоційованої предикції імовірності розвитку моноорганного фенотипу atopічного дерматиту наведена відповідна модель.

Розділ 12 - генотип-асоційований перебіг та динаміка різних фенотипів atopічного маршу (катамнестичне спостереження). Є висновки, рекомендації для клінічної практики, список літературних джерел, додатки.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій не викликають сумнівів й базуються на грамотній методології дисертаційного дослідження, достатній кількості пацієнтів, а також використанні сучасних методів діагностики та статистичного аналізу.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.

Наукові здобутки дисертанта повною мірою відображаються в його наукових публікаціях. Їх кількість відповідає встановленим МОН України вимогам. За темою дисертації опубліковано 20 статей, 17 з яких у фахових наукових виданнях категорій «А» та «Б», у тому числі 11 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, 3 з яких – у виданнях іноземних держав, що індексуються у Scopus та Web of Science.

Основні положення дисертації доповідалися на чисельних форумах за фахом, зокрема, щорічних конгресах Європейської академії алергології та клінічної імунології (2019, 2022, 2023, 2024) тощо.

Зміст реферату відповідає основним положенням дисертації.

ЗАУВАЖЕННЯ ДО ДИСЕРТАЦІЇ

Принципових зауважень до дисертації немає. Слід зазначити деяке перевантаження літературних відомостей з проблеми, що розглядалася. Можливо, більшу увагу треба було приділити інформації щодо коморбідних неалергічних станів у дітей, включених до дисертаційного дослідження. Перелічені зауваження не впливають на цінність роботи та не знижують науково-практичного значення проведених досліджень.

ЗАПИТАННЯ ДО ДИСЕРТАНТА В МЕЖАХ НАУКОВОЇ ДИСКУСІЇ

1. Чи є відмінності у термінах «атопічний марш» та «алергічний марш», з урахуванням того, що IgE є патофізіологічним медіатором не всіх захворювань, які обговорюються в межах цього маршу?
2. Автор зазначає, що захворюваність на atopічний дерматит має тенденцію до коморбідності з функціональними розладами біліарної системи і реактивним панкреатитом. Які це саме захворювання та які були критерії діагностики порушень з боку підшлункової залози?
3. Як, за думкою та досвідом автора, впливає алерген-специфічна імунотерапія на перебіг atopічного маршу?
4. Які підходи щодо дозування вітаміну D для дітей з алергічними захворюваннями та яке його значення за думкою автора?

Таким чином, дисертація Дитятковського Володимира Олександровича «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей» на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - «Педіатрія» є завершеною науковою працею, виконаною автором самостійно, в якій на основі комплексного використання сучасних методів

дослідження та статистичної обробки результатів одержані науково обґрунтовані наукові положення, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права та які забезпечують розв'язання важливої проблеми сучасної педіатрії, а саме підвищення ефективності діагностики та прогнозу atopічних хвороб у дітей, що має суттєве медико-соціальне значення.

За своєю актуальністю, методологічним рівнем, новизною, науково-практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, обсягом опублікованих статей, зазначена дисертація «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей» повністю відповідає вимогам п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 року, № 1197, а її автор Дитятковський В.О. заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія».

Професор кафедри педіатрії №2
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

14 лютого 2025 року


С.П. Кривоустов
Підпис
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕННИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
18. 02
