

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, ст. н. с., завідувачки відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» Речкіної Олени Олександрівни на дисертаційну роботу Дитятковського Володимира Олександровича «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» (наукова спеціальністю 14.01.10 – педіатрія)

Актуальність дослідження

Проблема ранньої діагностики, лікування та профілактики алергічних захворювань у дітей в останні десятиріччя набула актуальності в усьому світі. Це обумовлено їх значною поширеністю, рецидивним та прогресивним перебігом, часто толерантністю до загальноприйнятих методів терапії.

Атопічні захворювання, такі як atopічний дерматит, бронхіальна астма, алергічний риніт і харчова алергія, є поширеною патологією дитячого віку, що має значний вплив на якість життя пацієнтів та їхніх родин. За даними світової статистики, кількість дітей, які страждають на алергічні хвороби, постійно зростає, що значною мірою пов'язано із впливом несприятливих екологічних факторів, урбанізацією, змінами в способі життя та особливостями генетичної схильності.

Сучасна медицина активно розвиває персоніфікований підхід у діагностиці та лікуванні, що базується на індивідуальних особливостях пацієнта, включаючи його генетичний профіль. Відомо, що atopічні захворювання мають складну мультифакторну природу, де провідну роль відіграють генетичні особливості організму у взаємодії з факторами зовнішнього середовища. Визначення саме генетичних маркерів, асоційованих із розвитком atopічних хвороб, дозволяє не лише прогнозувати ризик їх виникнення, а й підбирати оптимальні стратегії лікування та профілактики, що є основою персоніфікованої медицини.

Атопічний марш розглядається як прогресування алергічних станів, які мають загальні генетичні та екологічні фактори схильності, спільні імунологічні особливості однієї або кількох алерген-специфічних реакцій Т-хелперів типу 2. Важливо відзначити, що наявність одного алергічного стану підвищує ризик розвитку інших, що призводить до додаткової ознаки атопічного маршу. Зазвичай атопічний марш починається з атопічного дерматиту (АД) і прогресує до IgE-опосередкованої харчової алергії (ХА), астми (БА) та алергічного риніту (АР). Кожен із цих станів має складну патофізіологію, що включає багато імунологічних та генетичних аспектів. АД колись вважався проявом самої атопії, але тепер вважається, що він є результатом поєднання первинних дефектів шкіри та базової генетичної або екологічної схильності до розвитку запалення 2 типу. Впродовж двох останніх десятиріч концепція атопічного маршу отримала підвищену увагу, освітлено генетичну складову його механізмів та розширено спектр терапевтичних підходів щодо контролю над його нозологіями. Проте незважаючи на великий об'єм відкритих генетичних факторів та механізмів розвитку як атопічного дерматиту окремо, так й атопічного маршу, повний спектр причинних генів, відповідальних за розвиток АМ, залишається невисвітленим. Залишається невирішеним питання створення генетичного паспорту пацієнта для персоналізованого прогнозування та лікування моно-, олиго- та поліорганичних фенотипів АМ у дітей.

Важливо зазначити, що не у кожного пацієнта з АД розвивається астма, і не кожен пацієнт з астмою має попередній АД. До тепер остаточно не висвітлена патогенетична основа зв'язку АД з іншими проявами атопічного маршу, а саме алергічного риніту/ринокон'юнктивиту (АР/АРК) та бронхіальної астми (БА). Суперечливим залишається питання чи атопічні хвороби є випадково асоційованими, чи вони є різноманітними за локалізацією проявами одних й тих же генетичних факторів.

На сьогодні встановлений зв'язок між втратою шкірної бар'єрної функції внаслідок SNV гену филаргіну (FLG) та АД з подальшим розвитком БА. В одному з останніх досліджень щодо ролі АД як центральної патології і нозології

в розвитку АМ було показано комбінацію генетичних факторів епітеліального бар'єру та способу гігієнічного догляду за шкірою у пацієнтів як таких, що можуть зменшити або підсилити розвиток АМ. Проте, у вітчизняній літературі до тепер роль SNV rs7927894 FLG у ризику виникнення АД як моноорганного фенотипу АМ та його прогресії в поліорганні фенотипи (ПОФ) АМ висвітлена недостатньо, особливо, у зв'язку з іншими факторами патогенезу алергічних хвороб (АХ), як генетичної, так і біохімічної природи.

Визначення генетичних маркерів, що підвищують ймовірність розвитку atopічної патології, дозволить проводити раннє виявлення груп ризику, що дає можливість своєчасно проводити профілактичні заходи та в подальшому може зменшити захворюваність або запобігти прогресуванню atopічного маршу на рівні певної нозології.

На сьогодні залишається актуальною потреба в дослідженнях генних варіацій асоціацій SNV генів FLG, TSLP, ORMDL3 та hr-NR3C1 і біомаркерів TARC/CCL17, STACK/CCL27 сироватки крові та їх впливу на розвиток різних фенотипів АМ. Що надасть можливість визначити ризики розвитку моно-, оліго- та поліорганних фенотипів АМ у дітей різного віку та статі; визначити чутливість до препаратів глюкокортикостероїдів (ГКС) у дітей, хворих на АХ, та створити прецизійні моделі лікування даної групи хвороб із врахуванням персональної чутливості до ГКС.

Таким чином, обрана тема дисертації є актуальною не лише з наукової, але й з практичної точки зору, оскільки її реалізація може покращити якість надання медичної допомоги дітям з atopічними захворюваннями, зменшити кількість загострень та підвищити ефективність лікування. Впровадження генотип-асоційованого підходу сприятиме подальшому розвитку персоналізованої медицини, що є одним із ключових завдань сучасної педіатрії та алергології.

Тому вибір теми дисертаційної роботи Дитятковським В.О. є актуальним, цілком логічним і повністю обґрунтованим, що, безумовно, відповідає сучасним вимогам як теоретичної, так й практичної педіатрії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової 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).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

Наукові положення дисертаційної роботи, її висновки та рекомендації базуються на результатах досліджень, отриманих на сучасному науково-методичному рівні, програма досліджень відповідає меті і вирішенню завдань.

Основні положення роботи є обґрунтованими і достовірними, оскільки базуються на аналізі достатнього клінічного матеріалу. Відповідно до мети та поставлених завдань автором обрано комплекс сучасних, інформативних методів дослідження, в т. ч. клінічні, інструментальні, молекулярно-генетичні, лабораторно-біохімічні, імунологічні та статистичні.

Дисертаційне дослідження проведено відповідно до етичних принципів і сучасних стандартів, що передбачають забезпечення прав пацієнтів та моральноетичних норм у відповідності до Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів Конституції України та основ законодавства України про охорону здоров'я, Закону України про лікарські засоби.

Наукова новизна

Доповнені наукові дані щодо епідеміологічної структури захворюваності на АХ у дітей і визначена асоціація їх з віком, спектром сенсibiliзації та коморбідними станами з боку шлунково-кишкового тракту.

Вперше в Україні досліджена структура та встановлені асоціації поширеності однонуклеотидних варіантів SNV rs7927894 гену філаргіну (FLG),

SNV rs11466749 гену тимічного стромального лімфопоетину (TSLP), SNV rs7216389 гену оросомукоїд-1-подібного білку 3 (ORMDL3) та SNV rs10052957 і SNV rs41423247 гену глюкокортикоїдного рецептору (hr-NR3C1) у дітей, хворих на алергічні захворювання, та визначений вплив кожного генотипу на ризику розвитку моно-, оліго- та поліорганних фенотипів atopічного маршу у дітей.

Вперше продемонстровано, що гетерозиготний генотип C/T SNV rs7927894 гену FLG асоційований із підвищеним ризиком розвитку моноорганного фенотипу АД, а гомозиготний генотип C/C знижує ризик розвитку поліорганних фенотипів, які складаються з наступних комбінацій: 1) atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт 2) бронхіальна астма + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт. Гетерозиготний генотип C/T SNV rs7927894 гену FLG асоційований з підвищеним ризиком розвитку завершеного фенотипу atopічного маршу: atopічний дерматит + алергічний риніт/ринокон'юнктивіт + бронхіальна астма.

Вперше визначені варіації SNV rs41423247 гену глюкокортикоїдного рецептору (hr-NR3C1) та встановлено зв'язок у хворих з різними фенотипами АМ, що дозволяє визначити чутливість до ГКС препаратів у дітей, хворих на різні фенотипи й сполучення АХ, та створити персоніфіковані моделі діагностики і лікування з врахуванням індивідуальної чутливості до ГКС.

Вперше встановлені порогові діагностичні рівні концентрацій хемокінів TARC/CCL17 та STACK/CCL27 у сироватці крові та створенні моделі асоціативних зв'язків між клінічною картиною у дітей, хворих на АХ, та варіантами генотипу, залученими у патогенез АМ. Визначено, що рівень хемокіну TARC/CCL17 у сироватці крові асоційований зі ступенем тяжкості АД у дітей та є біомаркером, якій може бути використаний для прогнозу перебігу та відповіді на лікування цієї хвороби у дітей.

Отримані нові наукові дані щодо визначення несприятливих комбінацій демографічних ознак, генотипів SNV, рівнів концентрації новітніх хемокінових біомаркерів atopії та рутинного IgE в сироватці крові, які визначають ризику розвитку фенотипів atopічного маршу у дітей.

На основі отриманих даних здійснено теоретичне обґрунтування і запропоновано новий практичний підхід до удосконалення методів діагностики, формування груп ризику, визначення предикторів важкого фенотипу atopічного дерматиту та розвитку супутньої респіраторної патології та обґрунтування застосованих схем індивідуалізованої базисної терапії АЗ у дітей.

Вперше розроблені персоніфіковані інтегральні моделі предикативної генотип-асоційованої прецизійної діагностики для відповідної профілактики та лікування різних фенотипів atopічного маршу у дітей.

Практична значимість полягає в розробці прогностичних моделей для персоніфікованої генотип-асоційованої предикції ризику розвитку загального фенотипу atopічних хвороб, а також для моноорганного фенотипу atopічного дерматиту, для олігоорганного фенотипу - алергічний риніт/алергічний ринокон'юнктивіт та поліорганних фенотипів atopічних хвороб.

На основі отриманих результатів генотипування та визначених порогових сироваткових концентрацій біомаркерів були створені інтегральні моделі персоніфікованої прецизійної генотип-асоційованої предикативної діагностики ризику розвитку фенотипів АХ у дітей.

Такі дані покладено в основу розробки автором прогностичних моделей та диференційованих підходів до лікування і ведення хворих на алергічні захворювання.

Запропонований у дисертаційній роботі генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей буде сприяти ранньому виявленню груп ризику, а саме визначення генетичних факторів, що підвищують ймовірність розвитку atopічної патології, дає можливість своєчасно проводити профілактичні заходи, що може зменшити подальше прогресування atopічного маршу, починаючи від atopічного дерматиту. Дозволяє підвищити ефективність терапії – персоналізований підхід дає змогу підбирати лікарські препарати з урахуванням генетичних особливостей пацієнта, що покращує контроль симптомів та знижує ризик побічних ефектів.

Використання генетичних маркерів допоможе уникнути призначення неефективних препаратів та зменшити медикаментозне навантаження.

Результати роботи можуть бути інтегровані у клінічну практику, що дозволить лікарям використовувати нові підходи для діагностики, лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей.

Повнота викладання результатів дослідження в опублікованих працях

За результатами дисертації опубліковано 20 статей за темою дисертації, 17 з яких опубліковані у фахових наукових виданнях категорій «А» та «Б» ДАК України, 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. Опубліковані наукові праці повністю відображають основний зміст дисертації. Зауважень до кількості і якості публікацій за темою дисертації немає.

Високий рівень обґрунтованості положень та висновків виконаного дослідження підтверджують представлені автором відомості про апробацію результатів дисертаційної роботи на 25 наукових конгресах і науково-практичних конференціях.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею та відповідає спеціальності 228 «Педіатрія». Наявне дотримання академічної доброчесності: відсутній академічний плагіат, фабрикація та фальсифікація.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу характеристики хворих та методів дослідження, 10 розділів власних досліджень, заключних розділів «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», «Висновки» та «Практичні рекомендації», списку використаних літературних джерел, який включає 200 найменувань (24 - кирилицею, 176 –

латиною) і займає 30 сторінок та додатків А і Б (7 сторінок). Текст дисертації викладений на 344 сторінках, ілюстрований 107 таблицями, 67 рисунками та 6 формулами.

Анотація дисертації подана державною і англійською мовами та відображає узагальнений короткий виклад її основного змісту.

У вступі розкрито сутність та стан наукової проблеми, відображено актуальність теми, зв'язок дисертаційної роботи з науково-дослідними роботами кафедри педіатрії та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету, сформульовано мету дослідження та завдання для її досягнення. Наведені наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, визначено особистий внесок здобувача. Представлено дані про апробацію результатів дисертації і їх опублікованість.

У розділі 1 (Огляд літератури) наведено аналіз та узагальнення сучасних даних літератури про діагностику atopічного маршу у дітей та шляхи її персоніфікації.

Огляд літератури присвячений сучасному стану проблеми АМ у дітей. Дисертант на основі вивчення нової літератури окреслює результати наукових досліджень із вказаної проблеми. Розділ укладений відповідно до теми дисертаційної роботи з урахуванням завдань дослідження. Автор детально аналізує atopічний марш, приводить генотип-діагностику харчової алергії та atopічних хвороб у дітей, вплив SNV гену тимічного стромального лімфопоетину, гену оросомукоїд-1-подібного білку 3 або сфігноліпідного регулятора біосинтезу (ORMDL3), вплив комбінованих генотипів на розвиток фенотипів atopічного маршу у дітей. Поглиблено розглядається питання прогресії atopічного маршу в залежності SNV генів рецепторів до глюкокортикостероїдів. Широко розглянуті перспективні підходи до розуміння механізмів алергії та atopічних хвороб у дітей. Підсумовуючи даний огляд літератури, дисертант стверджує, що більш ефективним підходом до персоніфікації предикативної діагностики при АМ 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.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» надані дизайн дослідження, який включав 5 етапів (фаз) дослідження безпосередньо, загальна і клінічна характеристика дітей груп дослідження, клінічна характеристика пацієнтів з різними нозологіями atopічного маршу. Крім загальноприйнятих методів клінічного обстеження, дітям проведено генетичне обстеження, імунологічне дослідження (загальний та специфічний IgE до інгаляційних алергенів, харчових алергенів). Аналіз отриманих результатів проведено на сучасному рівні з використанням методів математичної статистики.

Таким чином, у розділі «Матеріали і методи дослідження» детально описані вибрані методи дослідження, які можна охарактеризувати як сучасні, високоінформативні й адекватні завданням роботи.

У розділі 3 «Захворюваність на алергічні та atopічні хвороби серед дитячого населення» показаний вплив віку та факторів зовнішнього середовища на розвиток основних захворювань АМ у дітей. Вивчена структура спектру причинно-значущих алергенів та коморбідних станів у дітей, шпиталізованих з діагнозами алергічних хвороб. Представлені дані результатів поглибленого вивчення дозволили встановити, що найчастішими нозологічними формами АлХ у дітей були захворювання, які складають АМ – АД, АР, АРК та БА. Найчастішими коморбідними станами при всіх вказаних АХ були зафіксовані нозології з боку ШКТ. Найчастіше АХ були викликані сенсibilізацією до аероалергенів (пилкових, КДП, епідермальних собаки та кішки). Отже, досліджені АХ мали достовірні асоціації з віком хворих, іншими АлХ/АХ, хворобами ШКТ та видами сенсibilізації. Доведено, що захворюваність на АД не збільшується з віком, вона не сполучається і виключає одночасне захворювання пацієнта на ГК та має тенденцію до коморбідності з усіма хворобами ШКТ. Захворюваність на АР достовірно збільшується з віком та часто сполучається з алергічним ураженням бронхів у дітей (АТБ, БА); експозиція до пилкових, кліщових та епідермальних алергенів є достовірним фактором виникнення АР. Захворюваність на АРК збільшується з віком дітей та не має тенденцію до поєднання з АлХ/АХ або ФРБС/РП, окрім трансформації

у СБО, який є патофізіологічним передвісником розвитку БА; захворюваність на АРК достовірно обумовлена експозицією до пилоквих, на порядок менше - кліщових та епідермальних алергенів. Захворюваність на БА достовірно зростає з віком, вона має тенденцію до поєднання з АР, сенсibiliзація до кліщових та епідермальних алергенів є одним з головних етіологічних факторів ризику розвитку БА. Дисертант приходить до висновку, що для виконання умов персоналізації діагностичного процесу АХ у дітей і, таким чином, підвищення її прецизійності, потрібно долучення до діагностичного процесу генетичних та біологічних предикторів розвитку АХ.

У розділі 4 висвітлюються результати встановлення ролі генотипів SNV rs_7927894 гену філаргину у розвитку різних фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей. Проаналізовано визначення асоціацій та пов'язаних з генотипними варіантами SNV rs7927894 FLG ризиків розвитку АД, АР/АРК та БА у дітей з моноорганними, олігоорганними та поліорганними фенотипами, що складають АМ.

Доведено, що генотип С/Т SNV rs7927894 гену FLG асоційований зі підвищеним ризиком розвитку моноорганного фенотипу АД, а генотип С/С SNV rs7927894 гену FLG – зі зниженим ризиком. Така ж тенденція зафіксована для впливу генотипів SNV rs7927894 гену FLG на ризики розвитку поліорганних фенотипів АМ у дітей: гомозиготний генотип С/С знижує (ВШ = 0,39), а гетерозиготний генотип С/Т підвищує (ВШ = 2,64) ризики розвитку поліорганних фенотипу АД+АР/АРК та фенотипу БА+АР/АРК майже в 2 рази. Генотип С/С знижує ризик розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА, а генотип С/Т підвищує ризик розвитку завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА у 3,34 рази. Зафіксовані статистично достовірні прямі асоціації слабкої сили для впливу генотипу С/Т rs7927894 гену FLG на ризик розвитку поліорганного фенотипу АД+АР/АРК та завершеного поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА. Гомозиготний генотип С/С rs7927894 гену FLG з тенденцією до статистичної достовірності має пряму асоціацію слабкої сили та збільшує ризик розвитку моноорганного фенотипу БА відносно поліорганного АД+АР/АРК у 2,82 рази. Гомозиготний генотип Т/Т

rs7927894 гену FLG не виявив достовірних асоціацій або будь-якого впливу на ризик розвитку фенотипів АМ у дітей відносно контрольної групи або між фенотипами основної групи. Отже, визначення генотипів rs7927894 гену FLG дозволяє прогнозувати ризик розвитку моно-, оліго- та поліорганних фенотипів atopічного маршу та своєчасно проводити профілактичні заходи, щоб попередити їх розвиток.

У 5-му розділі «Роль генотипів SNV rs11466749 ГЕНУ TSLP у розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей», який включає 2 підрозділи, представлені результати порівняльної структури різних генотипів SNV rs11466749 гену TSLP у пацієнтів з АХ та без них, а також асоціації та ризику розвитку фенотипів atopічних захворювань при різних генотипах цього гену. Дисертантом підтверджена прогностична здатність показників носійства гомозиготного генотипу A/A SNV rs11466749 TSLP для передбачення розвитку АМ у дітей.

У даному розділі продемонстровано також роль поліморфізму генотипів SNV rs11466749 гену TSLP та їх вплив на ризики розвитку моноорганних, олігоорганного та поліорганних фенотипів atopічного маршу. Було виявлено, що наявність генотип-варіантів A/A та A/G мають різновекторні впливи відносно окремих моноорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипів АХ. Завдяки цим отриманим даним можна проводити персоналізовану генотип-асоційовану діагностику прогресування atopічного маршу в дітей.

У першому підрозділі розділу 6 автор детально аналізує генотипи SNV rs7216389 гену ORMDL3, який відіграє істотну роль у патогенезі АМ у дітей, а саме він сприяє трансформації ізольованого моноорганного клінічного фенотипу АД у поліорганні фенотипи з приєднанням БА. Встановлено, що генотип T/T SNV rs7216389 гену ORMDL3 є другим за частотою генотипом при atopії (32,1 %) та підвищує шанси розвитку АМ у 2,63 рази. При цьому генотип C/C, навпаки, достовірно частіше виявляється у дітей контрольної групи і має протективні властивості щодо розвитку atopії, знижуючи ризики розвитку у 2,17 рази. Прогностична цінність показників носійства гомозиготного генотипу T/T rs7216389 гену ORMDL3 для передбачення розвитку АХ у дітей

підтверджена результатами ROC-аналізу.

В наступному підрозділі представлені результати аналізу даних кореляційних зв'язків та шансів розвитку моноорганних, олігоорганних та поліорганних фенотипів АМ у дітей основної групи відносно дітей контрольної групи дозволив дисертанту визначити кластери, достовірно асоційовані з носійством різних генотипних варіантів rs7216389 гену ORMDL3.

У третьому підрозділі автором детально подано дані впливу вищевказаних генотипів SNV rs7216389 гену ORMDL3 на розвиток поліорганних фенотипів АД+АР/АРК, БА+АР/АРК, АД+АР/АРК+БА.

У розділі 7 автор вивчає роль генотипів глюкокортикостероїдних рецепторів людини або ядерного рецептора – першого члена третьої субродини, групи С (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 - NR3C1), який є важливою ланкою у патогенезі АХ та АМ у дітей. Це обумовлюється його впливом на чутливість до препаратів глюкокортикостероїдів при місцевому та системному лікуванні різних нозологій АМ як окремо у вигляді ізольованих клінічних моноорганних фенотипів, так і у вигляді поліорганних фенотипних комбінацій АД з АР/АРК, та/або БА. У розділі детально проведений аналіз асоціацій та визначені ризики розвитку фенотипів atopічного маршу у носіїв різних генотипів SNV rs414232477 гену hr-NR3C1.

Розділ 8 «Роль хемокіну STACK/CCL27 у розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей» присвячений вивченню рівнів сироваткових концентрацій 175 STACK/CCL27 – як сироваткового маркера-предиктора розвитку АД, так й ризику розвитку інших оліго- та/або поліорганних фенотипів АМ у дітей. Отримані дисертантом показники свідчать про статистично достовірну тенденцію збільшення рівня сироваткової концентрації STACK/CCL27 від моноорганного фенотипу АД до його оліго- та поліорганних комбінацій з іншими АХ, а також загального фенотипу АМ – відносно контрольної групи. Автор приходить до висновку: чим більше АХ мають місце у пацієнта, тим вищий рівень сироваткової концентрації біомаркеру, що він вивчається у даному розділі.

Концентрація новітнього біомаркеру STACK/CCL27 в сироватці крові є

значущим предиктором ризику розвитку певних фенотипів atopічного маршу у дітей. При досягненні порогового рівня $\geq 3658,5$ пг/мл у 5,37 рази зростає ризик розвитку моноорганного atopічного дерматиту; а при досягненні порогового рівня $\geq 4308,8$ пг/мл у 7,40 разів підвищуються ризики розвитку комбінованих поліорганних фенотипів atopічного маршу.

Для дослідження персоналізації діагностичного процесу при прогнозуванні шансів розвитку фенотипів або клінічних профілів АМ у дітей, в розділі 9 дослідження був відібраний клінічно новий, мало досліджений в Україні, показник - тимус та активацією регульований хемокін (TARC/CCL17). Було встановлено, збільшення концентрації TARC/CCL17 у сироватці крові є достовірним маркером тяжкості запалення в шкірі при atopічному дерматиті у дітей: її рівень прямо асоційований з індексом SCORAD та тяжким ступенем АД. Дисертант приходить до висновку, що для визначення асоціацій та ризиків розвитку моно-, оліго- та поліорганних фенотипів АМ у дітей в залежності від рівня концентрацій TARC/CCL17 у сироватці крові потрібні подальші дослідження на більших за кількістю та глибших за стратифікацією групах пацієнтів.

У розділі 10 проведений поглиблений аналіз вивчення ролі комбінацій однонуклеотидних варіантів причинних генів у розвитку фенотипів atopічних хвороб та atopічного маршу у дітей. Встановлено, що гетерозиготний генотип C/G SNV rs_10052957 гену hr-NR3C1 у дітей з моноорганним АД асоційований з чутливістю до терапії ГКС препаратами та сприяє позитивній динаміці індексу SCORAD. Гомозиготний генотип G/G SNV rs_41423247 гену hr-NR3C1 характеризується відносно зниженою чутливістю до стандартної терапії atopічного дерматиту у дітей. Комбінації генотипів C/T rs_7927894 FLG + C/T rs_7216389 ORMDL3 та C/T rs_7927894 FLG + A/G rs_10052957 hr-NR3C1 сприяють покращенню динаміки індексу SCORAD у дітей з завершеним поліорганним фенотипом atopічного маршу. Покращенню динаміки індексу АСТ-тесту при бронхіальній астмі у дітей сприяють наступні комбінації генотипів: C/T rs_7927894 FLG + T/T rs_7216389 ORMDL3, C/T rs_7927894 FLG + A/A rs_11466749 TSLP, C/T rs_7927894 FLG + C/G rs_41423247 hr-NR3C1, C/T

rs_7927894 FLG + A/G rs_10052957 hr-NR3C1.

Метою розділу 11 була розробка інтегральних моделей прогнозування ризику (імовірності) розвитку у дітей різних клінічних фенотипів atopічного маршу, в тому числі ізольованого моноорганного фенотипу АД та його олігоорганної та поліорганних комбінацій з іншими АХ (АД поєднаного з АР/АРК та/або БА) для ранньої предикативної діагностики і профілактики захворювань. Дисертантом були використані сучасні статистичні методики, а саме створення алгоритму прогнозування базувалось на результатах кореляційного, ROC- та логістичного регресійного аналізів, а також методик розрахунку діагностичних коефіцієнтів для кожного предиктора моделі, оцінки їх інформативності (за коефіцієнтом Кульбака) і класифікації ризику (імовірності) настання події. Персоніфікована генотип-асоційована предикативна діагностика ризику розвитку різних фенотипів atopічного маршу у дітей полягає в застосуванні інтегральних моделей, які враховують наступні показники: демографічні (вік дитини до 8 або до 11 років), носійство генотипних варіантів C\T SNV rs7927894 FLG, T/T SNV rs_7216389 ORMDL3, рівень порогових сироваткових концентрацій STACK/CCL27 $\geq 3658,5$ пг/мл або $\geq 4308,8$ пг/мл, загального IgE ≥ 173 МО/мл або ≥ 213 МО/мл.

Також в цьому розділі наведені приклади застосування розроблених автором моделей у клінічній практиці.

Наступний розділ «Генотип-асоційований перебіг та динаміка різних фенотипів atopічного маршу (катамнестичне спостереження)» присвячений динамічному спостереженню дітьми основної групи, які склали групу катамнезу для визначення впливу проведеного лікування на перебіг різних фенотипів АМ: АД, АР/АРК, БА, АД+АР/АРК, БА+АР/АРК та поліорганного фенотипу АД+АР/АРК+БА.

У розділі «Обговорення результатів проведених досліджень» дисертантом наведено узагальнення отриманих даних та порівняння основних результатів дослідження з даними літератури. Здобувач продемонстрував навички критичного мислення, співставлення власних результатів із даними інших дослідників.

Дисертант повністю вирішив поставлені в роботі завдання, досяг мети дисертації. Висновки та практичні рекомендації логічно відповідають отриманим під час дисертаційного дослідження результатам, конкретні, підкреслюють клінічне та практичне значення роботи, новизну отриманих результатів.

Усі розділи дисертаційної роботи пов'язані між собою та повністю відповідають меті та завданням наукового дослідження, супроводжуються осмисленим аналізом. Робота характеризується єдністю змісту.

Зміст реферату є ідентичним до основних положень дисертації та відображає отримані результати.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи

При рецензуванні роботи принципових зауважень не виникло. На наш погляд, на початку деяких розділів (наприклад 9,10) не потрібно було знов описувати обґрунтування та огляд літератури; бажано було б дещо скоротити огляд літератури за рахунок загальновідомих даних; окремі таблиці досить обширні та перевантаженні цифровим матеріалом. Також в роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки, повтори скорочень.

Вказані зауваження і побажання не є принциповими та не зменшують наукову і практичну цінність дисертаційної роботи.

У дискусійному порядку прошу надати відповіді на наступні запитання:

1. З якою частотою у дітей з atopічним дерматитом спостерігалися респіраторні прояви алергії у вигляді алергічного риніту та бронхіальної астми. Чи залежало це від віку дитини?
2. Ви встановили групу ризику серед дітей з АД щодо розвитку важкого фенотипу, харчової алергії та супутньої респіраторної алергії. Які слід надати рекомендації та використати лікування, щоб цьому запобігти?
3. Чому при проведенні дослідження епідеміологічної структури захворюваності на алергічні хвороби у дітей і визначенні асоціації з коморбідними станами, були обрані саме хвороби шлунково-кишкового тракту? Які саме хвороби ШКТ асоціювалися з

алергічними захворюваннями у пацієнтів?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Дитятковського Володимира Олександровича «Персоніфікований генотип-асоційований підхід до лікування та профілактики atopічних хвороб у дітей» є самостійним закінченим науковим дослідженням, у якому вирішується важлива та актуальна проблема сучасної педіатрії – 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.

Дисертаційна робота містить наукові положення та нові науково обгрунтовані результати, одержані здобувачем особисто, які мають теоретичну, практичну цінність та загальнонаціональне значення.

Робота відповідає принципам академічної доброчесності.

Дисертаційна робота за актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, ступенем обгрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках та практичних рекомендаціях, повністю відповідає вимогам п. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент:
доктор медичних наук, ст.н.с.,
завідувачка відділення дитячої
пульмонології та алергології ДУ
«Національний науковий центр фтизіатрії,
пульмонології та алергології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України»



вс. 21.02.2025р.