

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, доктора медичних наук, професора Хайтовича Миколи Валентиновича на кандидатську дисертацію Куцак Олесі Володимирівни «Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF-kB та інтерлейкінів – 4,6 в сироватці крові», що подана до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України із спеціальності 14.01.10 – педіатрія

Актуальність дисертаційної роботи Куцак О.В. «Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF-kB та інтерлейкінів – 4,6 в сироватці крові» обумовлена значним поширенням бронхіальної астми в популяції дітей України (5-10%), запізнілою діагностикою, низьким контролем над перебігом захворювання.

В наш час доведено роль спадкових факторів у розвитку алергічних захворювань, зокрема бронхіальної астми. Так, встановлено, що генетичний поліморфізм альфа-ланцюга рецептора до ІЛ-4 відіграє важливу роль в патогенезі бронхіальної астми. Також велика увага дослідників останнього часу зосереджена на вивченні механізмів реалізації імунного запалення при бронхіальній астмі, зокрема - сигнальних шляхів його запуску. Складним залишається питання персоналізованого лікування і досягнення контролю над перебігом захворювання.

Все вищенаведене зумовило своєчасність та актуальність зазначеного дослідження Куцак О.В., яке виконано під науковим керівництвом завідувача кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова професора Дудник В.М.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження Куцак О.В. пов'язано з науковою тематикою університету, є фрагментом науково-дослідної роботи «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі

поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» ((№ державної реєстрації 0114U001493).

Наукова новизна роботи полягає в одержанні нових діагностичних маркерів, що вказують на ризик зниження контролю за бронхіальною астмою у дітей.

Теоретичне значення результатів дослідження визначається тим, що встановлено особливості механізмів реалізації низькоінтенсивного запалення внаслідок хронічної гіпоксії при бронхіальній астмі у дітей.

Виявлено компенсаторне посилення гемопоезу у дітей, хворих на інтермітуючу і персистуючу бронхіальну астму.

Описано зміни експресії NF- κ B залежно від тяжкості бронхіальної астми у дітей та зв'язок із рівнем контролю.

Описано новий генетичний маркер схильності до розвитку бронхіальної астми у дітей та її менш контрольованого перебігу. Так, виявлено більшу в 4,5 рази частоту генотипу AA поліморфізму Ile50Val гена IL4RA серед дітей, хворих на бронхіальну астму, порівняно із групою контролю та вищий ризик розвитку бронхіальної астми у носіїв алелі A, а також суттєво збільшений вміст NF- κ B у сироватці крові дітей із поліморфізмом A вказаного гену та низьким рівнем контролю. Носійство генотипу G/G вказаного гену у дітей з інтермітуючою бронхіальною астмою поєднується із порушенням функції зовнішнього дихання, вказані зміни посилюються при персистуючому перебігу захворювання.

Практична значимість дисертаційного дослідження визначається розробкою нових підходів до діагностики дітей, хворих на неконтрольовану бронхіальну астму.

Автором запропоновано найбільш інформативні маркери запалення (вміст NF- κ B в сироватці крові) та генетичної схильності (поліморфізм Ile50Val гена IL4RA) до низької ефективності базисної терапії бронхіальної астми.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні 316 дітей (236 хлопчиків і 80

дівчаток) віком 6-18 років, хворих на бронхіальну астму, та 25 практично здорових дітей відповідного віку (контрольна група).

Дисертаційна робота побудовано традиційно, вона складається із вступу, огляду літератури, дизайну, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що включає 240 найменувань (з них 69– англomовні).

В розділі «Огляд літератури» дисертант проаналізувала сучасні дані щодо епідеміології та етіопатогенезу бронхіальної астми, детально описавши роль генетичних факторів та механізми імунного запалення. Підкреслено значимість і проблемність досягнення контролю над астмою.

Розділ «Дизайн, матеріали та методи дослідження» містить загальну клінічну характеристику обстежених пацієнтів. Чітко указані критерії включення в дослідження та критерії не включення.

Комплекс обстеження включав загальноклінічні методи, в т.ч. спірометрію, фіброгастроуденоскопію, ультразвукове дослідження легень та плевральних порожнин, Ехо-КГ, комп'ютерну томографію тощо. За допомогою імуноферментного аналізу визначали вміст загального імуноглобуліну Е, NF-kB, інтерлейкінів 4 і 6 в сироватці крові, імуноферментного прік-тесту - шкірну чутливість негайного типу до небактеріальних алергенів, імуполімеразної ланцюгової реакції - поліморфізм Ile50Val гена IL4RA.

Для статистичної обробки результатів використані сучасні статистичні пакети. Застосовані методи параметричної та непараметричної статистики, розраховували показник відношення шансів.

Розділ 3 власних досліджень присвячений вивченню особливостей гемограми, продукції інтерлейкінів 4 і 6 та експресії нуклеарного фактора NF-kB у дітей різного віку із інтермітуючим і персистуючим перебігом та залежно від контролю над захворюванням. Встановлено, що рівень ІЛ-4, ІЛ-6 та NF-kB у пацієнтів із бронхіальною астмою був значимо вищим, ніж у групі контролю, що підтверджує відому роль імунного запалення. Рівень ІЛ-4 та NF-kB були вищими при контрольованому та персистуючому перебігу бронхіальної астми.

Розділ 4 автор присвятила визначенню розподілу частоти генотипів A/A, A/G, G/G поліморфізму Ile50Val гена IL4RA серед дітей, хворих на бронхіальну астму та здорового контролю. Встановлено, що генотип AA зустрічається серед пацієнтів у 4,5 рази частіше, ніж в популяції здорових дітей.

Розділ 5 присвячений вивченню взаємозв'язків між вмістом в крові ІЛ-4, ІЛ-6, NF-кВ, тяжкістю перебігу, контролем захворювання генотипом Ile50Val гена IL4RA. Зниження контролю та показників зовнішнього дихання достовірно частіше спостерігається при генотипі G/G гена IL4RA.

Показано важливу роль активності NF-кВ при бронхіальній астмі у дітей, її зв'язок із рівнем ІЛ-4.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор співставляє результати власних досліджень із результатами, які були опубліковані іншими вченими.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані грамотно та відповідають результатам дисертаційного дослідження.

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць (з них 5 статей у фахових виданнях, 2 статті – в іноземних виданнях), в яких, як і в авторефераті, висвітлені основні положення, що виносяться на захист.

Недоліки, зауваження і побажання.

Суттєвих зауважень до роботи немає.

Краще користуватись «ступінь тяжкості», а не «ступінь важкості» захворювання.

Доцільно було б проілюструвати дисертаційну роботу виписками із історій хвороби пацієнтів.

Також бажано зобразити схематично виявлені автором особливості патогенезу бронхіальної астми у дітей та їх вплив на контроль захворювання.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання:

1. Чим пояснити особливості тригерів бронхіальної астми у дітей різного віку та статі? Які можуть бути зроблені практичні рекомендації?
2. Як Ви вважаєте, чому у пацієнтів із контрольованим перебігом бронхіальної астми був вищий рівень експресії NF- κ B?
3. Які Ви бачите можливості практичного використання виявлених функціональних зв'язків між різними генотипами поліморфізму Ile50Val гена IL4RA та перебігом бронхіальної астми у дітей.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації дозволили педіатричній науці і практиці отримати нові дані стосовно патогенезу бронхіальної астми у дітей, причин слабкої відповіді на протизапальну терапію; запровадити нові маркери ризику низького контролю за захворюванням.

Основні здобутки дисертації впроваджено у роботу ряду лікувально-профілактичних закладів України, матеріали дисертації доповідались на багатьох наукових форумах за фахом, що дозволило практичним лікарям ознайомитися з результатами праці та впровадити найбільш вагомні розробки в свою діяльність.

Розроблені маркери ризику низького контролю у дітей хворих на бронхіальну астму показані для застосування в практичній діяльності лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, дитячих алергологів.

ВИСНОВОК

Дисертація Куцак О.В. «Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B та інтерлейкінів – 4,6 в сироватці крові» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем організації досліджень, науковою новизною, практичною значимістю, а також висновками, що впливають із змісту роботи, є закінченою самостійною кваліфікованою науковою працею. В даній дисертації отримані нові науково обґрунтовані дані,

які в сукупності розв'язують важливе наукове завдання – вдосконалення контролю за симптомами бронхіальної астми у дітей за рахунок виявлення нових маркерів ризику слабкої відповіді на протизапальну терапію, що має суттєве значення як для педіатричної науки, так і для практики сучасної охорони здоров'я.

Дисертація Куцак О.В. «Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми у дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного фактору NF- κ B та інтерлейкінів – 4,6 в сироватці крові» повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015 і №567 від 27.07.2016), щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

**Завідувач кафедри клінічної
фармакології та клінічної фармації
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор**

Підпис д.мед.н., проф. Хайтовича М.В. засвідчую

**Вчений секретар
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
кандидат медичних наук, доцент**



М.В. Хайтович

ЗАСВІДЧУЮ
СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
Лобавенко С.А.
ХХ
20/18 р.

О.І. Ємельянова