ВІДГУК

офіційного опонента, докторки медичних наук, професорки
СИДОРЧУК Лариси Петрівни на дисертаційну роботу
КАЧКОВСЬКОЇ Владислави Володимирівни на тему: «Удосконалення тактики лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту», яка представлена на здобуття ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертаційної роботи. Актуальність дисертаційного дослідження Качковської Владислави Володимирівни зумовлена збільшенням захворюваності на бронхіальну астму (БА), яке відбувається одночасно із прогресуючим ростом частоти ожиріння. Згідно даних ВООЗ, 350 млн осіб у світі хворіють на БА, а ожиріння та надмірну вагу мають майже 60 % дорослих. При цьому, ожиріння підвищує ризик розвитку БА, сприяє її тяжкому та неконтрольованому перебігу.

Коморбідність БА-ожиріння слід розглядати як складне гетерогенне захворювання, яке включає два фенотипи: ранню атопічну, яка більшою мірою пов'язана з генетичними факторами, та пізню без атопії, що асоційована із факторами навколишнього середовища й неатопічним механізмом розвитку.

Крім того, є переконливі докази щодо спільних генетичних чинників для БА та ожиріння, а також – щодо генетичних відмінностей між БА із різним віком дебюту, що потребує подальшого вивчення. Зважаючи на те, що ранній та пізній початок асоційований із різними маркерами запалення та механізмами патогенезу, важливим також є вивчення особливостей ремоделювання дихальних шляхів (ДШ), оскільки ожиріння модулює функції імунних і гладеньком'язових клітин, фібробластів, сприяє зростанню вмісту матриксних металопротеїназ (ММП), трансформуючого фактора росту-β_1 (TGF-β_1) та дефіциту вітаміну D, що індукує ремоделювання ДШ.

Відсутність спеціальних підходів у фармакотерапії БА-ожиріння та методів гальмування ремоделювання ДШ диктує необхідність пошуку нових патогенетично обґрунтованих препаратів, які б могли доповнити обмежений вплив базисної терапії на його гальмування, запобігаючи фіброзу легень. Авторка присвятила свою роботу вивченню генетичних, патогенетичних і клінічних відмінностей фенотипів БА-ожиріння залежно від віку дебюту, що дозволило, у кінцевому результаті, обґрунтувати доцільність модифікації лікування пацієнтів із ранньою та пізньою БА та довела її клінічну ефективність. Підсумовуючи вищенаведену інформацію, дисертаційне дослідження є актуальним, відповідає нагальним потребам внутрішніх хвороб сьогодення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини «Хвороби внутрішніх органів: предиктори розвитку, оптимізація, діагностика, лікування та профілактика» (№ 0116U004046); «Удосконалення діагностики, лікування та профілактики

захворювань внутрішніх органів» (№ 0121U108891). Здобувачка є співвиконавицею цих робіт.

Ступінь обгрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертація виконана на високому науковому рівні, є авторською оригінальною працею, в якій використано сучасні інформативні методи дослідження із адекватною статистичною обробкою та глибоким аналізом отриманих результатів. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, повністю відповідають поставленій меті та окресленим завданням роботи.

Ретельно продуманий і чітко побудований дизайн базується на сучасних верифікованих, відтворюваних методах дослідження (загальноклінічних, антропометричних, біохімічних, імунохімічних з хемілюмінесцентною детекцією, імуноферментних, полімеразно-ланцюгових реакцій, інструментальних, анкетувань, статистичних) і комплексного обстеження 553 хворих на БА та 95 практично здорових осіб. Фундаментальний аналіз 550 джерел літератури, з яких 513 – іноземних авторів, обсяг проведеного дослідження, а також отриманих результатів за допомогою сучасної статистичного аналізу дозволили сформувати обґрунтовані висновки і практичні рекомендації.

Дослідження схвалено Комісією з питань про дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету і відповідають міжнародним вимогам GLP, GCP проведення досліджень за участю людини та Хельсінської декларації про права людини та біомедицину.

Факти, що свідчать про недостовірність наведеної в дисертації інформації, не виявлені.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Наукова новизна результатів проведених здобувачкою досліджень не викликає сумнівів і полягає в наступному:

Авторкою уточнено наукові дані щодо клініко-функціональних відмінностей БА залежно від ІМТ, а також доповнено наукові світові дані щодо формування індивідуальної клінічної картини фенотипів ранньої та пізньої БА із ожирінням. Показано, що клінічний поліморфізм даних фенотипів зумовлений відмінними тригерами загострень, різними: частотою симптомів і застосування системних ГК, а також – зворотністю бронхіальної обструкції та показниками ЯЖ.

Уперше авторкою досліджено поліморфні варіанти Arg16Gly і Gln27Glu гена β_2-адренорецептора та ER22/23EK Tth111I гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту та встановлено фенотипові генетичні відмінності ранньої та пізньої БА із ожирінням. Вперше доведено, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2-адренорецептора по-різному пов'язаний із ризиком розвитку БА залежно від віку дебюту: підвищує ризик розвитку ранньої БА із ожирінням і демонструє протективну роль щодо пізньої.

Уперше встановлено, що Gln27Glu поліморфізм гена β_2-адренорецептора і Tth111I поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора асоційовані із зростанням ризику виникнення пізньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу, при відсутності зв'язку із ранньою БА із ожирінням і тяжкістю її перебігу.

Уперше доведено протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора щодо ризику розвитку ранньої та пізньої БА із ожирінням.

Дисертантка вперше встановила, що клінічні відмінності коморбідності БА-ожиріння залежно від віку дебюту супроводжуються гетерогенністю не лише генетичних чинників, а і – механізмів ремоделювання ДШ, що підтверджено вірогідно вищими показниками ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 у хворих на пізню БА та вищим вмістом TGF-β_1 у хворих із раннім дебютом.

Уперше встановлено, що вміст вітаміну D у сироватці крові зменшувався по мірі збільшення маси тіла, тривалості захворювання, тяжкості перебігу, зниження рівня контролю та обернено пропорційно корелював із вмістом TGF-β_1.

Авторкою поглиблено наукові дані щодо впливу комплексної терапії з додаванням вітаміну D у хворих на ранню БА із ожирінням тим, що, поряд із нормалізацією вмісту TGF-β_1, вона сприяла вищому рівню контролю та показників ФЗД порівняно із застосуванням лише базисної терапії та її поєднання з аторвастатином і доводить доцільність його включення до лікування таких пацієнтів.

Отримані оригінальні дані про те, що доповнення базисної терапії аторвастатином мало позитивний ефект у хворих на БА із ожирінням і різним віком дебюту, проте у хворих на пізню БА спостерігалось вагоміше зниження вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, вищий рівень контролю та показників ФЗД порівняно із ранньою, що дозволило авторці виділити підгрупу статинчутливих пацієнтів – хворих на пізню БА із ожирінням.

Таким чином, авторкою вперше патогенетично обгрунтовано диференційований підхід до лікування хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту: застосування вітаміну D у доповнення до базисної терапії хворих на ранню БА, аторвастатину – у хворих на пізню БА.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертаційне дослідження має вагоме практичне значення.

Авторкою доповнено фенотипові клініко-анамнестичні, генетичні, функціональні відмінності ранньої та пізньої БА із ожирінням.

Для практичного застосування пропонується визначення поліморфних варіантів Arg16Gly і Gln27Glu гена β_2-АР та ER22/23EK, Tth111I - гена ГР з метою прогнозування виникнення БА із ожирінням залежно від віку дебюту та розробки комплексу профілактичних заходів для попередження впливу тригерних факторів на реалізацію фенотипу БА-ожиріння.

Лабораторні ознаки фенотипу БА-ожиріння із раннім дебютом визначені вищим вмістом TGF-β_1, а пізньої – вищим вмістом ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 порівняно із таким у хворих на ранню БА із ожирінням.

Обґрунтована доцільність додаткового включення в програму обстеження хворих на БА із ожирінням оцінювання рівнів показників ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, вітаміну D та TGF-β_1 для своєчасного диференційованого призначення вітаміну D чи аторвастатину для зниження їх вмісту і гальмування ремоделювання ДШ.

Зроблено клініко-патогенетичне обґрунтування значимості диференціації терапії хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту та доведено доцільність включення вітаміну D в програму лікування хворих на ранню БА із ожирінням для нормалізації вмісту TGF-β_1, підвищення рівня контролю та показників ФЗД.

Аргументована необхідність доповнення базисної терапії аторвастатином у хворих на пізню БА із ожирінням, що підтверджено більш вагомим зниженням вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, підвищенням рівня контролю та ФЗД.

Практична цінність роботи полягає також у розробці та широкому впровадженні результатів дослідження в практичну діяльність лікувальних закладів і в навчально-науковий процес медичних закладів вищої освіти України.

Повнота матеріалів дисертації в опублікованих працях. Матеріали дисертації опубліковано у 44 наукових працях, з них – 12 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 10 статей – у виданнях, які входять до наукометричних баз Scopus і Web of Science; 1 – в міжнародному виданні, 19 тез – у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів, які повністю відповідають змісту проведених досліджень.

Загальна характеристика роботи. Оцінка структури дисертації. Оформлення дисертації за структурою відповідає вимогам, затвердженим Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. Дисертаційна робота викладена на 522 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 6 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 550 найменувань (37 – вітчизняних, 513 – іноземних). Робота ілюстрована 131 таблицею, 50 рисунками.

Анотація дисертаційного дослідження викладена українською та англійською мовами, у стислій формі відображає основні наукові положення та результати дисертаційного дослідження, що вдало демонструє його сутність і цінність.

У вступі чітко та лаконічно висвітлені актуальність обраної теми, зв'язок із планами науково-дослідних робіт, об’єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну й практичне значення одержаних результатів, особистий внесок науковиці, інформацію про апробацію матеріалів дисертації на вітчизняних та міжнародних науково-практичних заходах, публікації та структуру дисертації.

У першому розділі (огляд літератури) відображено сучасний стан проблеми коморбідного поєднання БА та ожиріння, його гетерогенності

залежно від віку дебюту у світлі останніх наукових досягнень. Детально висвітлено роль Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмів гена β_2-адренорецептора, ER22/23EK та TthIII*I* поліморфних варіантів гена глюкокортикоїдного рецептора у виникненні БА та ожиріння, тяжкості її перебігу, ефективності лікування. Особливу увагу приділено механізмам ураження ДШ при БА із ожирінням, аналізу ролі матриксних протеїназ-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1, трансформуючого фактору росту-β_1 недостатності вітаміну D у формуванні запалення та ремоделювання. Розділ завершується аналізом можливостей терапевтичного впливу на вміст маркерів ремоделювання у хворих на БА із ожирінням. Огляд літератури систематизований, базується на сучасних публікаціях і показує достатню обізнаність здобувача та його глибоке розуміння проблеми, доводить необхідність її вирішення. Особливих зауважень немає.

У розділі «Матеріал та методи дослідження» наведено загальну клінічну характеристику обстежених хворих, чітко представлено дизайн дослідження, критерії включення та виключення до основної та контрольної груп. Наведені відомості щодо використаних загальноклінічних, інструментальних, лабораторних, у тому числі, молекулярно-генетичних методів обстеження. Наведені методи статистичної обробки даних підтверджують достовірність отриманих результатів. Усі дослідження були виконані з дотриманням вимог біоетики.

Розділ 3 «Клініко-функціональна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту» містить три підрозділи, кожен з яких є завершеною суб-структурною одиницею. В першому підрозділі надано результати аналізу анамнестичних, клінічних та інструментальних показників, тяжкості перебігу, контролю захворювання та ЯЖ пацієнтів залежно від ІМТ, що дозволило виділити клінічні особливості БА, асоційованої із ожирінням. Проведений детальний аналіз клінічного перебігу БА із ожирінням залежно від віку дебюту дозволив доповнити новими відомі раніше відмінні риси ранньої та пізньої БА із ожирінням.

Розділ 4 «Клініко-функціональні ефекти Arg16Glu і Gln27Glu поліморфізмів генів β_2-адренорецепторів та їх зв'язок із фенотипами бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням» (48 сторінок) містить два підрозділи, які є завершеними суб-структурними одиницями. Авторкою досліджено Arg16Gly і Gln27Glu поліморфні варіанти гена β_2-АР у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту, що дозволило встановити фенотипові відмінності ранньої та пізньої БА із ожирінням. Вперше встановлено, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР по-різному пов'язаний із ризиком розвитку БА залежно від віку дебюту: підвищує ризик розвитку ранньої БА із ожирінням і, навпаки, демонструє протективну роль щодо пізньої. Авторка аналізує значимість в реалізації БА із ожирінням, формуванні клінічного перебігу Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР, що дозволило встановити зростання ризику виникнення пізньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу, відсутність зв´язку із ризиком розвитку ранньої БА із ожирінням.

У розділі 5 «Роль ER22/23EK і TthIII*I* поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора у виникненні бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням, важкості її перебігу» вперше доведено протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена ГР щодо ризику розвитку ранньої та пізньої БА із ожирінням; нижчий рівень контролю у хворих на БА із ожирінням із раннім та пізнім дебютом носіїв мінорного алеля А (GA + AA) порівняно із гомозиготами за основним алелем. Пріоритетними є отримані авторкою результати щодо ролі Tth111I поліморфізму гена ГР, який асоційований із зростанням ризику виникнення пізньої БА із ожирінням і тяжкого її перебігу в рецесивній моделі успадкування при відсутності зв'язку із ранньою БА. Контроль пізньої БА із ожирінням був нижчим у носіїв ТТ генотипу порівняно із носіями СТ та СС генотипів, при ранній БА такої залежності не виявлено. Таким чином, доведено чіткий зв'язок Tth111I поліморфізму гена ГР із виникненням пізньої БА із тяжким та неконтрольованим перебігом на противагу ранній БА.

Розділ 6 містить три підрозділи та присвячений вивченню вмісту маркерів ремоделювання дихальних шляхів та вітаміну D у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту. Авторкою встановлено вищий вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням порівняно із таким у хворих із нормальною та зайвою масою тіла; у хворих із більшою тривалістю захворювання; за відсутності контролю захворювання порівняно з повним та частковим контролем. Важливим є те, що авторкою встановлено вищу металопротеолітичну активність при пізньому дебюті БА порівняно із раннім. Дослідження вмісту TGF-β_1 показало його зростання по мірі збільшення тривалості БА, індексу маси тіла, тяжкості перебігу, зниження рівня контролю. Цінним щодо вивчення специфіки ремоделювання ДШ залежно від віку дебюту БА із ожирінням є результати дослідження вмісту TGF-β_1, які показали вищий його рівень у хворих на ранню БА порівняно із пізньою, що авторка пояснює залученням еозинофілів до патогенезу даного фенотипу.

Авторкою детально проаналізовано вміст вітаміну D у сироватці крові хворих на БА залежно від індексу маси тіла, тривалості захворювання, тяжкості та контрольованості перебігу, а також від віку дебюту, що дозволило встановити обтяжливий вплив недостатності/дефіциту вітаміну D на клінічні прояви БА, рівень їх контролю.

Розділ 7 «Оцінка ефективності диференційованого комплексного лікування хворих на бронхіальну астму, поєднану із ожирінням» містить три підрозділи. Проаналізовано клінічну ефективність базисного лікування БА, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту, а також –комплексної терапії з додаванням вітаміну D та аторвастатину. Проведене порівняння впливу різних методів лікування у хворих на ранню БА із ожирінням показало, що залучення вітаміну D сприяло більш вираженому зниженню вмісту TGF-β_1 порівняно із базисною терапією та із залученням аторвастатину, що супроводжувалось вірогідно вищим рівнем контролю та ОФВ$_1$. Порівняння ефективності різних схем лікування хворих на пізню БА із ожирінням показало, що більш ефективним щодо зниження вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 і

клінічної ефективності є залучення аторвастатину до базисної терапії у даного контингенту хворих. Авторка обґрунтовує доцільність залучення вітаміну D до лікування хворих на ранню БА із ожирінням його недостатністю/дефіцитом, здатністю нормалізувати вміст TGF-β_1, підвищувати рівень контролю та ФЗД. Поряд із цим, аргументовано доводить позитивний ефект залучення аторвастатину у хворих на пізню БА із ожирінням на підставі більш вираженого впливу на вміст ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, рівень контролю та ФЗД, що обгрунтовує доцільність його включення до лікування таких хворих.

Всі розділи наглядно ілюстровані, завершуються узагальнюючими висновками та списком друкованих праць за результатами даних фрагментів роботи.

«Аналіз та узагальнення отриманих результатів» містить проведений авторкою глибокий аналіз дослідження з порівнянням власного фактичного матеріалу з результатами аналогічних досліджень вітчизняних і закордонних авторів. Дисертантка науково обґрунтовує індивідуальне бачення питань, що стосуються проблеми дослідження, а, особливо, щодо переваг диференційованого підходу до лікування БА із ожирінням залежно від віку дебюту. Даний розділ вдало ілюстрований рисунками-схемами, які підсумовують найважливіші результати даного дослідження щодо відмінностей у клінічних проявах, генетичних чинниках, механізмах ремоделювання та ефективності лікування. Дисертаційну роботу завершують висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими, логічними, відповідають поставленій меті, завданням, узагальнюють основні положення проведеного дисертаційного дослідження та свідчать про завершеність даної роботи.

Список літератури містить 550 сучасних авторитетних джерел, переважно іноземних за останні роки.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. При перевірці дисертації не виявлено академічного плагіату/компіляції, не встановлено фабрикації та фальсифікації даних, чи будь-яких інших проявів академічної недоброчесності. Текст роботи є оригінальним, при цитуванні результатів інших досліджень є чіткі позначення в тексті та відповідне відображення в списку літератури.

Матеріали для наукової дискусії.

Питання, пропозиції, зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. При розгляді тексту дисертаційної роботи принципових зауважень до її змісту та оформлення не виникло. Дисертаційна робота оформлена згідно з вимогами наказу Міністерства освіти та науки України №40 від 12.01.17 року зі змінами та доповненням згідно Наказу МОН України №59 від 31 травня 2019 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». До несуттєвих зауважень можна віднести окремі недоліки технічного плану (у розділі «Матеріали та методи дослідження» доцільніше було б лаконічніше навести опис методик визначення однонуклеотидних поліморфізмів), які не впливають на наукову цінність та практичне значення дисертаційного дослідження, не є принциповими і не зменшують позитивного враження від роботи.

В аспекті наукової дискусії хочу отримати відповідь на 3 запитання:

1. Яким чином і де Ви визначали Arg16Glu і Gln27Glu поліморфізми гена β_2-адренорецептора та ER22/23EK і TthIII*I* поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора?
2. Стосовно ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора: у Вашому дослідженні виявлено низьку частоту носіїв мінорного алеля, а яка частота в інших популяціях та яким чином ви довели його протективну роль щодо розвитку БА?
3. Який механізм впливу дефіциту вітаміну Д (холекальциферолу) на перебіг БА?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Качковської Владислави Володимирівни «Удосконалення тактики лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту» є завершеним науковим дослідженням, яке має наукову новизну та практичну спрямованість. Дане наукове дослідження в сукупності вирішує актуальну науково-практичну проблему і досягає поставленої мети - визначає фенотипові ознаки ранньої та пізньої БА з ожирінням з урахуванням клініко-функціональних, біохімічних і генетичних характеристик та обґрунтовує доцільність диференційованого комплексного лікування із залученням до базисної терапії аторвастатину та вітаміну D для гальмування ре моделювання ДШ і підвищення ефективності лікування.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, рівнем методичного підходу, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів, ступенем обґрунтованості та вірогідності положень і висновків, дотриманням принципів академічної доброчесності подана дисертація повністю відповідає вимогам пп. 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №1197 від 17 листопада 2021 р., та вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її авторка Качковська Владислава Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:
Завідувачка кафедри сімейної медицини
Буковинського державного
медичного університету МОЗ України,
докторка медичних наук, професорка Лариса СИДОРЧУК

Підпис _____
Начальник відділу
Буковинського державного медичного університету