

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
ЖУРАВЛЬОВОЇ Лариси Володимирівни
на дисертаційну роботу КАЧКОВСЬКОЇ Владислави Володимирівни на
тему: «Удосконалення тактики лікування хворих на бронхіальну
астму із ожирінням залежно від віку дебюту», подану до
спеціалізованої вченої ради Д.44.601.02 Полтавського державного
медичного університету МОЗ України з правом прийняття до розгляду
та проведення захисту дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за
спеціальністю 14.01.02 – Внутрішні хвороби (222 – Медицина)**

Актуальність теми дисертації. GINA у 2018 році виділила п'ять основних фенотипів бронхіальної астми (БА), серед яких виокремлено особливий фенотип БА, асоційованої з ожирінням, що потребує подальшого вивчення щодо механізмів взаємовпливу та підходів до терапії. Це зумовлено, у першу чергу, прогресуючим ростом захворюваності на БА одночасно із ожирінням у дорослих і дітей, а також тим, що при даній коморбідності частіше зустрічаються тяжкий неконтрольований перебіг, резистентність до лікування, частіші загострення. Патогенетичними механізмами взаємодії БА з ожирінням є механічний вплив жирової тканини на грудну клітку, дія прозапальних цитокінів, що продукуються адипоцитами та індукують хронічне низькоінтенсивне запалення та активують процеси ремоделювання в дихальних шляхах, супутня коморбідність, генетичні чинники. При цьому, у хворих на БА із ожирінням спостерігається клінічна гетерогенність залежно від віку дебюту, який є провідним чинником в ідентифікації фенотипів захворювання. З виділення F. Holguin двох фенотипів БА, асоційованої із ожирінням: ранньої atopічної та пізньої без atopії, які відрізняються за вмістом маркерів запалення, механізмами патогенезу, клінічними проявами та відповіддю на лікування, розпочалось їх активне вивчення. Зважаючи на це, важливим є вивчення генетичних відмінностей між БА із різним віком дебюту, а також – маловивчених особливостей ремоделювання дихальних шляхів і терапевтичних можливостей впливу на їх гальмування. Саме вирішенню цих питань, а також – розробці диференційованого підходу до лікування хворих на БА залежно від віку дебюту

авторка присвятила своє дослідження, яке є актуальним, своєчасним і практично значимим.

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» (№ держреєстрації 0116U004046); «Удосконалення діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» (№ держреєстрації 0121U108891). Авторка є співвиконавцем вищевказаних науково-дослідних робіт.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримані результати дисертаційної роботи несуть у собі цілу низку вагомих доповнень наукових даних та новаторських висновків, які свідчать про теоретичну та практичну цінність даних рукопису.

Авторкою зроблено вагому кількість доповнень щодо клініко-функціональних відмінностей БА залежно від ІМТ та клініко-анамнестичних особливостей фенотипів ранньої та пізньої БА із ожирінням. Зокрема, тим, що клінічний поліморфізм даних фенотипів БА зумовлений різними тригерними чинниками, частотою симптомів та загострень з використанням системних глюкокортикоїдів (ГК), вираженістю зворотності бронхіальної обструкції та рівнем якості життя (ЯЖ).

Авторкою уперше досліджено поліморфні варіанти Arg16Gly і Gln27Glu гена β_2 -АР та ER22/23ЕК Tth111I гена ГР у хворих на БА із ожирінням із різним віком дебюту та встановлено відмінності. Вперше доведено, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2 -АР пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку лише ранньої БА із ожирінням, а Gln27Glu поліморфізм гена β_2 -АР і Tth111I поліморфізм гена глюкокортикоїдних рецепторів (Г)Р – із зростанням ризику виникнення пізньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу.

Уперше продемонстровано протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена ГР щодо ризику розвитку ранньої та пізньої БА із ожирінням.

У ході виконання дослідження авторкою вперше встановлено гетерогенність механізмів ремоделювання ДШ, що підтверджено вищою протеолітичною активністю у хворих на пізню БА із ожирінням та вищим вмістом TGF- β_1 у хворих із раннім дебютом.

Уперше виявлена авторкою залежність між вмістом вітаміну D, тяжкістю перебігу та рівнем контролю демонструє роль його недостатності/дефіциту в обтяженні клінічного перебігу БА із ожирінням.

Уперше патогенетично розроблено 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 із ожирінням, аторвастатину – у хворих на пізню БА із ожирінням.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення роботи полягає у виділенні фенотипових клінічних, генетичних, функціональних відмінностей ранньої та пізньої БА із ожирінням, що сприяло підвищенню інформованості лікарів щодо фенотипів даної коморбідності.

Для практичного застосування пропонується можливість прогнозування виникнення ранньої та пізньої БА із ожирінням шляхом визначення Arg16Gly і Gln27Glu поліморфних варіантів гена β_2 -AP, ER22/23ЕК, Tth111I – гена ГР з метою попередження впливу тригерних факторів та виникнення БА із різним віком дебюту.

Обґрунтована доцільність визначення вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, TGF- β_1 у хворих на БА із ожирінням для своєчасного диференційованого призначення вітаміну D чи аторвастатину для зниження їх вмісту, сповільнення ремоделювання бронхів. При цьому, доведено доцільність включення вітаміну D в програму лікування хворих на ранню БА із ожирінням та чітко аргументовано необхідність додавання аторвастатину до базисної терапії у хворих на пізню БА із ожирінням.

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

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, яке базується на достатній кількості клінічного матеріалу – 553 обстежених хворих на БА, чітко побудованому дизайні та застосуванні сучасних методів дослідження (загальноклінічних, антропометричних, біохімічних, імунохімічних з хемілюмінесцентною детекцією, імуноферментних, полімеразно-ланцюгових реакцій, інструментальних, анкетувань, статистичних). Це свідчить про високий науковий рівень даного дослідження. Великий обсяг клінічних досліджень, застосування сучасних статистичних методів обробки інформації (SPSS Statistics 21,0) та глибокий аналіз отриманих результатів, що представлені в 131 таблиці і 50 рисунках, дали змогу зробити науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації. Фактів, що могли би свідчити про недостовірність наведеної в дисертації інформації, не виявлено.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, повністю відповідають поставленій меті та окресленим завданням роботи. Дослідження схвалено Комісією з питань про дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету і відповідає міжнародним і державним вимогам біоетики щодо проведення досліджень за участю людини.

Побудова та зміст дисертації. Дисертація оформлена за традиційною схемою, що відповідає вимогам Наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. Дисертаційна робота написана українською мовою, 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. Список включає 550 найменувань, з яких – 513 іноземних. Робота наглядно ілюстрована таблицями (131) та рисунками (50).

Анотація дисертаційного дослідження викладена українською та англійською мовами, лаконічно відображає основні результати дисертаційного дослідження.

Вступ демонструє актуальність даного дослідження, його зв'язок із планами наукових, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, інформацію про апробацію матеріалів дисертації на міжнародних і державних наукових форумах, кількість публікацій та структуру дисертації.

У першому розділі (огляд літератури) відображено сучасний стан піднятої проблеми – БА, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту. Авторкою детально проаналізовано роль Arg16Gly та Gln27Glu однонуклеотидних поліморфізмів гена β_2 -AP, ER22/23EK та TthIII – гена ГР у виникненні даної коморбідності. Наведено сучасні наукові дані щодо ролі ММП-1, -9, ТІМП-1, TGF- β_1 і недостатності вітаміну D у механізмах ремоделювання ДШ при БА із ожирінням, а також аналізом можливостей посилення базисної терапії на сповільнення ремоделювання. Огляд літератури демонструє високий рівень обізнаності авторки з даною проблемою та доводить її актуальність та необхідність вирішення. Кожний підрозділ завершується висновком.

У розділі 2 представлений загальною характеристикою обстежених хворих, дизайном дослідження, критеріями включення/виключення, інформацією щодо використаних методів обстеження та статистичної обробки отриманих результатів. Усі дослідження були виконані з дотриманням світових і вітчизняних нормативно-правових документів щодо дотримання основних вимог біоетики.

Розділ 3 містить три підрозділи, у яких представлені результати аналізу анамнестичних, клінічних та інструментальних показників, тяжкості та контрольованості перебігу, рівня ЯЖ хворих на БА залежно від ІМТ. Це

дозволило виділити клінічні особливості БА, асоційованої із ожирінням. Причому, авторка особливо детально провела аналіз клінічного перебігу БА із ожирінням залежно від віку дебюту, що дозволило доповнити новими відомі раніше відмінні риси ранньої та пізньої БА із ожирінням.

Розділ 4 містить два підрозділи, в яких авторкою встановлено фенотипові генетичні відмінності ранньої та пізньої БА із ожирінням на підставі дослідження Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена β_2 -AP. Дані відмінності полягають у тому, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2 -AP підвищує ризик розвитку ранньої БА із ожирінням і, навпаки, демонструє протективну роль щодо пізньої. Щодо Gln27Glu поліморфізму гена β_2 -AP, то виявлено зростання ризику виникнення пізньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу поряд із відсутністю зв'язку із ранньою БА із ожирінням.

Розділ 5 присвячений дослідженню ролі ОНП ER22/23ЕК і TthIII/ гена ГР у виникненні БА, асоційованої із ожирінням. Автором встановлено протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена ГР щодо ризику розвитку ранньої та пізньої БА із ожирінням і зв'язок із рівнем контролю, а також – чітку асоціацію Tth111I поліморфізму гена ГР із виникненням пізньої БА із тяжким та неконтрольованим перебігом.

Розділ 6 «Дослідження маркерів ремоделювання дихальних шляхів та вітаміну D залежно від віку дебюту» містить результати вивчення вмісту маркерів ремоделювання ДШ та вітаміну D у хворих на БА із ожирінням. Авторкою встановлено, що вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 залежить від віку дебюту, тривалості захворювання, рівня контролю та був вищий при пізньому дебюті БА порівняно із раннім, більшій тривалості захворювання, відсутньому контролю. Вмісту TGF- β_1 , зростав по мірі збільшення тривалості БА, тяжкості перебігу, втрати контролю та був вірогідно вищий у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із пізньою. Це демонструє вищу активність ММП при пізньому дебюті даної коморбідності та вищий вміст TGF- β_1 при ранньому. Авторкою доведено, що недостатність/дефіцит вітаміну D є одним із механізмів обтяжливого впливу на клінічні прояви БА та рівень їх контролю.

Розділ 7 присвячений вивченню ефективності диференційованого комплексного лікування хворих на БА із ожирінням. Аналіз впливу різних методів лікування у хворих на ранню БА із ожирінням показав, що залучення вітаміну D сприяло більш вираженому зниженню вмісту TGF- β_1 порівняно із базисною терапією та із залученням аторвастатину, вищому рівню контролю та ОФВ₁. У хворих на пізню БА із ожирінням авторка аргументовано доводить позитивний ефект залучення аторвастатину на підставі більш вираженого зниження вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, підвищення рівня контролю, ФЗД та обґрунтовує необхідність його включення до лікування таких хворих.

Всі розділи наглядно ілюстровані таблицями та рисунками, завершуються висновками та списком друкованих праць за їх матеріалами.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» присвячений обговоренню основних підсумків роботи, написаний кваліфіковано та аргументовано. Аналіз отриманих результатів проведений із глибоким знанням та розумінням піднятих і розв'язаних у дисертації питань. Отримані результати дослідження авторка порівнює з даними інших дослідників, виділяє важливі дискусійні питання та аргументовано їх пояснює. Слід відзначити високий рівень науково-інформаційного супроводу та наукової дискусії з використанням провідних джерел світової літератури. Розділ вдало ілюстрований рисунками-схемами, які підсумовують клініко-анамнестичні та генетичні відмінності, особливості ремоделювання ДШ ранньої та пізньої БА із ожирінням, а також демонструють механізми впливу запропонованого лікування.

Дисертаційну роботу завершують обґрунтовані та логічні висновки й практичні рекомендації, які відповідають поставленій меті, завданням і змісту роботи, свідчать про завершеність даної роботи.

Список використаних джерел оформлений згідно вимог і стандартів, містить сучасні літературні джерела.

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертаційної роботи.

Повнота викладення матеріалів дисертаційного дослідження в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 44 наукових праць, з них – 22 статті (12 – у фахових виданнях ДАК України, 10 статей – у виданнях, які включені до Scopus і Web of Science; 1 – в міжнародному виданні), 19 тез – у матеріалах міжнародних і вітчизняних форумах, 2 свідоцтва України про реєстрацію авторського права на твір.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях: European Respiratory Society International Congress 2016 (September 03–07, 2016, London, United Kingdom); 42-гі наукові читання імені О.О. Богомольця (24 травня 2021 р., Київ, Україна), «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (22 квітня 2021 р., Харків, Україна), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24–25 листопада 2022 р., Запоріжжя, Україна), European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress 2022 (July 1–3, 2022, Prague, Czech Republic), European Respiratory Society International Congress 2022 (September 4–6, 2022, Barcelona, Spain), European Respiratory Society International Congress 2023 (September 9–13, 2023, Milan, Italy), X Міжнародній науково-практичній конференції «Global achievements and current trends in the development of science» (March 11–13, 2024, Sofia, Bulgaria), X Міжнародній науково-практичній конференції «Problems and prospects of modern science and education» (March 12–15, 2024, Stockholm, Sweden), XI Міжнародній науково-практичній конференції «Quality management in education and industry: experience, problems and prospects» (March 18–20, 2024, Florence, Italy), конференції «Biomedical perspectives IV» (24–25 квітня 2024 р., Суми, Україна), Міжнародній науково-практичній конференції «Solving Scientific Problems Using Innovative Concepts» (March 13–15, 2024, Copenhagen, Denmark).

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. При проведенні первинної експертизи на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності дисертаційної роботи Качковської В.В.

«Удосконалення тактики лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «StrikPladiarism.com» у Сумському державному університеті засвідчує оригінальність даної роботи. Відсутні будь-які ознаки порушень академічної доброчесності, плагіату, фальсифікації, фабрикації даних. При цитуванні авторкою результатів інших дослідників є чіткі посилання в тексті та відповідне відображення в списку літератури.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Дисертація написана українською мовою, відповідає науковому стилю викладу матеріалу. Загальна оцінка дисертаційної роботи позитивна, принципових зауважень немає. Проте хочу віднести до зауважень те, що авторка не представила жодного клінічного випадку для наглядної демонстрації ролі досліджуваних нею генетичних чинників, маркерів ремоделювання та впливу на них запропонованого лікування. Поряд із цим, враховуючи те, що у дисертаційній роботі було запропоновано диференційований підхід до лікування хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту, доцільно було б провести спостереження за віддаленими результатами запропонованої авторкою терапією.

Однак вказані зауваження не зменшують науково-теоретичного та практичного значення дисертації Качковської В.В., важливість і цінність отриманих результатів.

При рецензуванні дисертації виникли запитання дискусійного характеру:

1. Які, на Вашу думку, механізми задіяні у зниженні вмісту вітаміну D у хворих на БА із ожирінням?
2. Чому застосування аторвастатину має вищу клінічну ефективність у хворих на пізню БА із ожирінням порівняно із ранньою?
3. Чи відмічали Ви побічну дію аторвастатину в пролікованих Вами хворих?

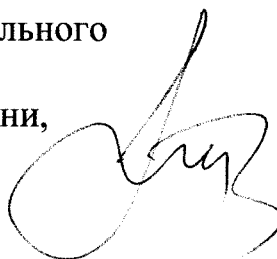
Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Качковської Владислави Володимирівни «Удосконалення

тактики лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту» є завершеним науковим дослідженням, яке містить наукову новизну та має практичне значення. Дане наукове дослідження за сукупністю отриманих результатів вирішує актуальну науково-практичну проблему, а саме обґрунтовує доцільність диференційованого комплексного лікування із залученням до базисної терапії аторвастатину та вітаміну D для гальмування ремоделювання дихальних шляхів і підвищення ефективності лікування.

За актуальністю, новизною отриманих результатів, їх теоретичним і практичним значенням, обсягом наведених результатів та ступенем обґрунтованості положень і висновків, дотриманням принципів академічної доброчесності подана дисертація повністю відповідає вимогам пп. 7 і 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р., а її авторка, Качковська Владислава Володимирівна, безсумнівно, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (222 – Медицина) в галузі знань 22 – Охорона здоров'я.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини №3
та ендокринології Харківського національного
медичного університету МОЗ України,
Заслужений діяч науки та техніки України,
доктор медичних наук, професор



Л.В. Журавльова

