

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Годованець Юлії Дмитрівни, професора кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету на дисертацію Кіян Надії Романівни “Генетичні та епігенетичні фактори у реалізації дизметаболічної нефропатії у дітей”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – “Педіатрія” до спеціалізованої Вченої ради Д 76.600.02 Буковинського державного медичного університету

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження обгрунтовано значною частотою дизметаболічної нефропатії серед нефрологічної патології у дітей, що підтверджується її поширеністю відповідно частоти звернень за медичною допомогою та стаціонарного лікування. За даними статистики, захворювання зустрічається з частотою 8–15% серед населення Європи і Північної Америки. В Україні залежно від регіону поширеність дисметаболічних нефропатій становить від 21 до 31,4%. Слід відзначити, що в якості супутнього діагнозу дизметаболічна нефропатія виявляється у 34% дітей, госпіталізованих у нефрологічне відділення.

До 90% дизметаболічних нефропатій успадковуються за полігенним типом, розвиток яких детермінується взаємодією спадкових факторів та факторів зовнішнього середовища. Окрім значної кількості захворювань, що зазвичай обумовлені генними дефектами, доволі часто спостерігаються вроджені аномалії сполучної тканини мультифакторного походження,

Недостатньо вивченим залишається роль генетичних та епігенетичних факторів у патогенезі дизметаболічної нефропатії, наслідки порушень фібрилогенезу як генетичної основи синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дітей, встановлення причинно-наслідкових зв'язків тяжкості перебігу дизметаболічної нефропатії на її фоні. У патогенезі

дизметаболической нефропатии у детей недостаточно, визначена роль тканинної гіпоксії, процесів пероксидного окиснення ліпідів і мембраної деструкції нефротелію; недостаточно вивчені аспекти фосфорно-кальцієвого обміну та регулюючих гормональних механізмів цього процесу.

На сьогоднішньому етапі розвитку дитячої нефрології необхідним є пошук достовірних критеріїв діагностики та прогнозування ймовірності формування та тяжкості перебігу дизметаболической нефропатії у дітей - маркерів, які би дозволили віднести дитину до «групи високого ризику» щодо маніфестації даного захворювання.

Отже, дисертаційна робота Кіян Надії Романівни на тему: “Генетичні та епігенетичні фактори у реалізації дизметаболической нефропатії у дітей” є однозначно актуальною на сучасному етапі розвитку дитячої нефрології як стосовно напрямку наукових досліджень, так і для впровадження отриманих результатів у практику охорони здоров’я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» «Пошук маркерів ранньої діагностики та диференціальної діагностики природжених вад розвитку, асоційованих із недиференційованою дисплазією сполучної тканини» (№ держреєстрації 0114U001549) та в межах науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету «Особливості психосоматичної адаптації у дітей із хронічною соматичною патологією» (№ держреєстрації 0112U004423), терміни виконання 2012-2021; «Стан здоров’я та особливості адаптації дітей Прикарпаття із соматичними захворюваннями, їх профілактика» (№ держреєстрації 0121U111129), терміни виконання 2021-2026.

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

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Забезпечена кількість спостережень, достатня для коректної

статистичної обробки результатів: обстежено 108 дитини у віці від 6-ти до 17 років та 65 дітей контрольної групи.

Із числа обстежених дітей основної групи було сформовано дві групи: I група – 52 особи із дизметаболічною нефропатією, ускладненою запальним процесом нирок і сечовивідних шляхів; II група – 56 дітей з неускладненим перебігом, у яких діагноз дизметаболічної нефропатії був підтверджений генеалогічним анамнезом та її специфічними ультразвуковими ознаками, а лабораторно виявлялась тільки стійка оксалатно-фосфатна нефропатія. Контрольну групу склали 65 здорових дітей тієї ж вікової категорії. Проведено анкетування батьків обстежених дітей та ретроспективний аналіз даних амбулаторних карток ф.112/у в дитячих районних поліклініках Івано-Франківської області.

Усім дітям було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження згідно зі стандартними методами, прийнятими у дитячій нефрології та педіатрії. Діагноз дизметаболічної нефропатії був підтверджений шляхом встановлення добової екскреції солей з сечею та антикристалутворюючої здатності сечі. У ході виконання дисертаційної роботи використовувалися епігенетичні та генетичні маркери формування дизметаболічної нефропатії та її маніфестації у дітей; комплекс біохімічних маркерів, що відображають послідовні ланки патогенезу різних за тяжкістю перебігу варіантів дизметаболічної нефропатії, особливості поліморфних локусів TaqI та Apa I гена *VDR-3*, поліморфізм делеційних локусів генів *GSTM1* і *GSTT1* (глутатіон-S-трансфераз). Перелік використаних методів дослідження, у тому числі лабораторних, функціональних та статистично-аналітичних повністю відповідає меті та завданням наукового дослідження. Усі дослідження були виконані із дотриманням необхідних вимог біоетики.

Статистичну математичну обробку отриманих результатів проведено з використанням сучасного ліцензійного програмного забезпечення, що дозволило забезпечити достовірність отриманих результатів. Для обговорення та інтерпретації отриманих результатів використано достатню кількість

сучасних наукових літературних джерел. Основні наукові положення та висновки дисертації є науково-обґрунтованими, базуються на отриманих результатах відповідно поставленої мети та завдань дисертаційного дослідження, мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

Новизна дослідження та отриманих результатів.

Матеріали дисертаційного дослідження присвячені вивченню ролі генетичних та епігенетичних факторів у патогенезі тяжкої дизметаболічної нефропатії у дітей.

Представлені результати консолідованого інтегрованого вивчення послідовних ланок патогенезу дизметаболічної нефропатії з урахуванням генетичних та епігенетичних факторів під час внутрішньоутробного розвитку, а також після народження дитини. Відзначено, що поєднання несприятливих анте- та постнатальних епігенетичних факторів відіграють провідну роль у ініціюванні дизметаболічної нефропатії у період постнатального розвитку. Адитивний ефект даних факторів спричиняє у дітей формування синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що стає підґрунтям для формування дизметаболічної нефропатії у дітей, обумовлює схильність до її тяжкого перебігу.

Визначені найбільш значущі антенатальні епігенетичні фактори, серед яких: загроза переривання вагітності на її ранніх термінах, гестоз I-ої та II-ої половин вагітності, анемія вагітної, вживання алкоголю та тютюнопаління батьків, робота матері під час вагітності за комп'ютером, наявність хронічних захворювань у матері, контакт батьків з промисловим пилом і шумом та важка фізична праця, що призводять до гіпоксії плода. Провідними постнатальними епігенетичними факторами тяжкого перебігу дизметаболічної нефропатії є: низька маса тіла при народженні, раннє штучне вигодовування, часті ГРЗ, atopічний діатез та фізіологічна жовтяниця; супутні захворювання - хронічний тонзиліт, карієс зубів, часті ГРЗ, хронічний гастрит, atopія та хронічний холецистит.

Завдяки проведеним дослідженням обґрунтовано та підтверджено можливість діагностики патологічних станів, які є відображенням ланок патогенезу дизметаболічної нефропатії за допомогою комплексу біохімічних маркерів, що характеризують наявність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, тканинної гіпоксії, стан фосфорно-кальцієвого обміну і активність гормонів, що його регулюють; інтенсивність процесу перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту організму; функціональний стан нирок за гломерулярною і тубулярною парціальними функціями; ступінь склерозування паренхіми нирок. Показана роль вищезазначених показників щодо постановки діагнозу та пояснення послідовних ланок патогенезу дизметаболічної нефропатії у дітей.

Вперше проведена оцінка впливу особливостей поліморфних локусів TaqI та Ara I гена *VDR-3* на схильність дітей до реалізації дизметаболічної нефропатії і більш важчого її перебігу та підтверджено асоціативний зв'язок поліморфних делеційних локусів генів *GSTM1* і *GSTT1* (глутатіон-S-трансфераз) з маніфестацією дизметаболічної нефропатії.

Основні положення і результати досліджень обговорені на національних науково-практичних конференціях, зокрема: епігенетичні чинники у патогенезі і важкості перебігу дизметаболічної нефропатії з оксалатокальцієвою кристалурією у дітей (м. Яремче), науково-практична конференція «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: UP TO DATE» (м. Київ).

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Отримані результати дозволили встановити специфічні генетичні та епігенетичні фактори, які стали причинами формування у дітей синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що є причиною маніфестації дизметаболічної нефропатії та формує тяжкість її перебігу.

На основі отриманих даних запропоновано і обґрунтовано комплекс доступних діагностичних маркерів розвитку патологічних процесів організму, що сприяють розвитку дизметаболічної нефропатії та спрогнозувати тяжкість її перебігу.

Визначені високоінформативні чутливі маркери схильності дітей до маніфестації дизметаболічної нефропатії, не залежно від тяжкості її перебігу, зокрема: показники оксипроліну в сечі, добової екскреції солей, антикристалутворюючої здатності сечі; рівень кальцію та фосфору в сечі і крові, активність паратгормону в крові; вміст дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду в плазмі крові і еритроцитах, рівень екскреції сумарних продуктів ПОЛ і полярних ліпідів з сечею; тести на гіпераміноацидурію, глюкозурію, мікропротеїнурію, рівень екскреції креатиніну та глікозоаміногліканів з сечею. Результатами проведеного аналізу доведено, що показники вмісту оксипроліну в крові, екскреції оксипроліну з сечею, екскреції полярних ліпідів з сечею, показники малонового діальдегіду в плазмі і еритроцитах, екскреції сумарних продуктів пероксидного окиснення ліпідів із сечею, активності каталази в сечі, тести на кальціурію, глюкозурію, рівень креатинурії, екскреції ГАГів із сечею є чутливими прогностичними маркерами більш тяжкого перебігу дизметаболічної нефропатії у дітей.

На основі отриманих даних розроблено практичні рекомендації щодо консультування сімей з обтяженим за метаболічною патологією генеалогічним анамнезом, які складаються з трьох класичних етапів (на рівні сімейних лікарів, районного чи обласного стаціонару та медико-генетичних кабінетів). Даний напрямок може бути використано як суттєве доповнення до існуючих нормативних документів в роботі педіатричної служби, що дозволить підвищити ефективність профілактики, розвитку та прогресування дизметаболічної нефропатії у дітей.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практику роботи КНП «Бродівська ЦМЛ» міська лікарня (30.10.2024 року). Результати роботи включені у лікувально-діагностичний процес кафедри педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету (09.10.2024 року), ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (14.10.2024 року).

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Кіян Надії Романівни “Генетичні та епігенетичні фактори у реалізації дизметаболічної нефропатії у дітей” побудована за класичним принципом, по структурі повністю відповідає діючим вимогам до дисертаційних робіт. Дисертація представлена на 242 сторінках машинописного тексту (із них основного тексту 168 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел - 221 (55 – кирилицею і 166 – латиною) та додатків. Роботу ілюстровано 46 таблицями та 13 рисунками.

Анотація подана українською та англійською мовами; містить узагальнений короткий виклад основного змісту дисертаційного дослідження, стисло представлено основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У **Вступі** наведено обґрунтування вибору теми та її актуальності, визначено мету, завдання, об’єкт та предмет дослідження, зазначено методи дослідження, визначено наукову новизну, практичне значення та впровадження отриманих результатів в практику, надано інформацію про особистий внесок та апробацію результатів дисертаційної роботи.

У Розділі “**Огляд літератури**” представлено сучасні дані стосовно ролі епігенетичних та генетичних факторів у патогенезі дисметаболічної нефропатії у дітей, зокрема ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Висвітлено сучасні погляди щодо ролі тканинної гіпоксії паренхіми нирок, активності пероксиданого окиснення ліпідів у процесах мембранної деструкції нефротелію, визначені патогенетичні маркери дизметаболічної нефропатії у дітей, а також, особливості фосфорно-кальцієвого обміну при даній патології; особливості функціонального стану паренхіми нирок при ниркових захворюваннях у дітей, роль епігенетичних та генетичних факторів

при формуванні патології; визначено перелік молекулярно-генетичних маркерів схильності до дизметаболічної нефропатії у дітей.

У Розділі **“Матеріали та методи дослідження”** описано дизайн проведеного наукового дослідження. Надана характеристика основних груп спостереження, критерії включення та виключення. Висвітлено стандартні та спеціальні клінічні та лабораторні методи дослідження, статистичні методи та дотримання принципів біоетики. З урахуванням поставленої мети обсяг проведених досліджень є достатнім, що підтверджено результатами проведеного статистичного аналізу. Використані методи дослідження та методи статистичного аналізу представлені у достатній мірі, що дало змогу отримати достовірні результати. Дослідження є сучасними та відповідають меті та заданням наукової роботи.

Розділ 3 містить аналіз результатів клініко-параклінічного та генетичного обстеження дітей з дизметаболічною нефропатією. Відзначено, що серед дітей із схильністю до більш тяжкого перебігу даної патології переважали особи жіночої статі, старших за 12-17 років, які мали більший відсоток клінічних проявів захворювання. Проведено аналіз з урахуванням чутливості і специфічності лабораторних показників, які підтверджують наявність діагнозу та тяжкість перебігу зазначеної патології.

Визначені основні чинники ризику розвитку дизметаболічної нефропатії з урахуванням спадковості за різними моделями генетичного аналізу, визначені можливості прогнозування патології з урахуванням статистичного аналізу показників. Відповідно результатам аналізу зроблено висновок, що частка генетичних і середовищних факторів у патогенезі дизметаболічної нефропатії є приблизно однаковою. Усунення негативного впливу факторів зовнішнього середовища, виконання дитиною рекомендацій щодо дієти та відповідного способу життя дозволяє значно зменшити ризик розвитку дизметаболічної нефропатії. Таким чином, розуміння ролі генетичних і епігенетичних механізмів у патогенезі дизметаболічної нефропатії у дітей дозволяють розробити обґрунтовані способи прогнозування і профілактики її

маніфестації, особливо у дітей, які зазнають впливу численних епігенетичних факторів.

Розділ 4 присвячений дослідженню епігенетичних та молекулярно-генетичних маркерів схильності організму дітей до розвитку дизметаболічної нефропатії. Встановлено основні чутливі маркери, які підтверджують діагноз дизметаболічної нефропатії, зокрема тести на антикристалутворюючу здатність сечі та добову екскрецію солей із сечею.

Дослідження показників розпаду колагену у дітей з дизметаболічною нефропатією підтвердило гіпотезу про вплив епігенетичних факторів на формування тканини нирок внутрішньоутробно і в позаутробному житті з розвитком синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини нирок. Показано, що показники вмісту оксипроліну в крові і сечі є не тільки свідченням негативного впливу епігенетичних факторів на формування нирок у дітей з наявністю у них синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини, а також важливою ланкою патогенезу розвитку дизметаболічної нефропатії та чутливим маркером тяжкості перебігу захворювання.

Розділ 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» присвячений порівнянню результатів дослідження та сучасних наукових даних стосовно патогенезу вторинних дизметаболічних нефропатій з оксалатно-кальцієвою кристалурією. Зазначено, що важкі ускладнення дизметаболічної нефропатії, що призводять до тубулоінтерстиціального нефриту і сечокам'яної хвороби, запального процесу нирок, що супроводжуються хронізацією процесу та інвалідизацією, обґрунтовують доцільність пошуку фундаментальних патогенетичних механізмів розвитку хвороби на різних стадіях онтогенезу людини з переглядом основної концепції її прогнозування та профілактики.

Всі розділи дисертаційної роботи завершуються проміжними висновками та переліком наукових публікацій автора. Наукові результати презентовані послідовно, у повній мірі, статистичний аналіз результатів виконано на високому рівні.

Дисертаційну роботу завершують 8 висновків та практичні рекомендації для кожного організаційного рівня надання медичної допомоги, зокрема амбулаторно-поліклінічного, стаціонарного та рівня обласних медико-генетичних центрів, які сформульовані чітко та мають обґрунтований рівень пояснення, базуються на результатах дисертаційного дослідження, повністю відповідають меті та поставленим завданням.

Список літературних джерел оформлено згідно вимог, містить достатню кількість новітніх наукових праць з орієнтацією на закордонні джерела.

Таким чином, загальний аналіз дисертації Кіян Надії Романівни дозволяє зробити висновок, що за оформленням та за структурою вона відповідає чинним вимогам, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи у достатньому обсязі представлені науковій спільноті, зокрема за темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них 1 стаття, яка індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus, 4 статті опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України для публікації результатів дисертаційних робіт, 1 оглядова стаття, 2 тези в матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій.

Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

Текст представлених матеріалів у дисертації Кіян Н.Р. є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі за допомогою програмного забезпечення «StrikePlagiarism» засвідчила оригінальність текстових даних, поданих у роботі – 95,54%, що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Під час розгляду дисертації не виникло принципових зауважень стосовно змісту дисертації та її оформлення, які б негативно впливали на

загальний високий науково-методичний рівень, наукову та практичну цінність отриманих результатів, основні положення та висновки дисертації. У якості побажань можна зазначити наступні: у подальших наукових дослідженнях доцільно приділити увагу рекомендаціям щодо положень катamnестичного спостереження дітей групи ризику від народження, що на даний час активно обговорюються медичною спільнотою в Україні, для профілактики розвитку дизметаболічної нефропатії.

Зважаючи на важливість напрямку та результатів проведених досліджень, хотілося б отримати відповіді дисертантки на запитання:

1. У чому полягала методологія молекулярно-генетичного дослідження у Вашій роботі, і які основні результати були отримані?
2. Які напрямки подальших наукових досліджень Ви вважаєте пріоритетними з урахуванням значущості отриманих результатів?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кіян Надії Романівни “Генетичні та епігенетичні фактори у реалізації дизметаболічної нефропатії у дітей”, подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є самостійною, завершеною, кваліфікаційною науково-дослідницькою працею, що вирішує актуальні питання сучасної педіатрії – підвищення ефективності надання медичної допомоги дітям з нефрологічною патологією шляхом удосконалення методів прогнозування, діагностики та профілактики дизметаболічної нефропатії.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформованих у дисертації, їх достовірністю та повнотою викладення в опублікованих працях, дисертаційна робота Кіян Надії Романівни “Генетичні та епігенетичні фактори у реалізації дизметаболічної нефропатії у дітей” повністю відповідає вимогам пп. 9, 11, 12, 13 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.04.2013 р. (зі змінами), а її авторка

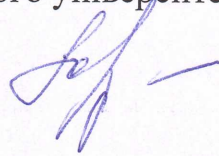
заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія.

Офіційний опонент:

професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор



Юлія ГОДОВАНЕЦЬ

