ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Курченка Андрія Ігоровича, завідувача кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України на дисертаційну роботу Куртової Маріанни Миколаївни «Оптимізація алгоритму серологічної діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з полісенсибілізацією», подану у спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

1. **Актуальність обраної теми.** Дисертаційна робота Куртової Маріанни Миколаївни «Оптимізація алгоритму серологічної діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з полісенсибілізацією» присвячена вирішенню важливого науково-практичного завдання, а саме оптимізації діагностичного алгоритму обстеження пацієнтів з алергійними захворюваннями та виключення неспецифічних реакцій при серологічній діагностиці пацієнтів з полісенсибілізацією.

Одним із основних завдань діагностики в алергології є визначення істинної та перехресної сенсибілізації. На етапі лабораторного обстеження лікарі зустрічаються з проблемою хибно-позитивних множинних реакцій, які не відповідають клінічним проявам. Однією з причин полісенсибілізації можуть бути антитіла до бокових карбогідратних детермінант (CCD – cross-reactive carbohydrate determinants) алергенів. Вивчення впливу вуглеводних детермінант на профілі сенсибілізації та методи боротьби з неспецифічними реакціями допоможе лікарям у визначенні істинного алергену та призначення подальшої молекулярної діагностики та адекватної імунотерапії.

У зв’язку з тим, що специфічна імунотерапія є довготривалою та дорогою, дуже важливим є визначення прогностичних маркерів, які дозволять виключити групи пацієнтів, для яких призначення специфічної імунотерапії є недоцільним.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету «Оптимізація діагностики алергійних станів для призначення раціональної специфічної імунотерапії» (номер держреєстрації 0115U006644).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, наукових висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Використання сучасних методів дослідження, достатня кількість обстежених хворих, поглиблений аналіз, статистична обробка та порівняння їх із даними інших дослідників дозволили Куртовій М. М. у дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Міра обґрунтованості та достовірності наукових положень, результатів і висновків дисертації забезпечена коректним використанням загальнонаукових та науково-практичних методів дослідження, теоретико-методологічних підходів, які ґрунтувались на засадах консенсусу з медичної біоетики та принципах доказової медицини. Запропоновані автором практичні рекомендації ґрунтуються на об’єктивних даних результатів досліджень і відображають доцільність їх подальшого застосування у медичній, науковій, практичній та навчально-освітній сфері.

Представлені в роботі наукові положення, висновки і рекомендації ґрунтуються на фактичних матеріалах дисертаційного дослідження. Проведений аналіз та узагальнення даних при оцінці отриманих результатів власних досліджень логічні та обґрунтовані, виводи відповідають завданням, які поставив дисертант.

3. Наукова новизна та достовірність положень, сформульованих у дисертації. Достовірність основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі Куртової М. М., ґрунтується на: достатній кількості обстежених хворих; достатньому обсязі виконаних клініко-імунологічних досліджень; використанні адекватних і загальновизнаних методів дослідження. Цифрові результати досліджень оброблено у відповідності із правилами альтернативної і рядової варіаційної статистики. Для оцінки нормальності розподілу даних було використано критерій Шапіро-Уілка, який перевіряє гіпотезу 0: «випадкова величина Х розподілена нормально» і є одним з найбільш ефективних критеріїв перевірки нормальності. При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусівського розподілу, використовували U-критерій Манна-Уітні для незалежних вибірок. U-критерій Манна-Уітні це непараметричний статистичний критерій, що використовується для оцінки різниці між двома вибірками за рівнем будь-якої ознаки, виміряної якісно. Він дозволяє виявити відмінності в значенні параметра між малими вибірками. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r). Для оцінки значущості відмінностей між незалежними показниками використовувався критерій хі-квардрат Пірсона. Статистично значущими вважалися відмінності при $p<0,05$ (95 % рівень значущості).

Викладене вище засвідчує те, що сформульовані у дисертаційній роботі Куртової М. М. основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації – обґрунтованими.

Наукова новизна полягає в тому, що дисертантом вперше проведено масштабне дослідження профілів сенсибілізації пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом на широкий спектр алергенів та виявлені ключові алергени, які мають пріоритетне значення у Південному регіоні України. Визначено частоту виявлення антитіл до CCD та кореляційний зв'язок (r=0,88) між кількістю позитивних реакцій на досліджувані алергени та відсотком пацієнтів, які реагували позитивно на CCD-маркер.

Встановлено, що пацієнти з наявністю анти-CCD антитіл значно змінюють епідеміологічну картину сенсибілізації в популяції за рахунок підвищення проценту позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу. Дисертантом доведена та обґрунтована доцільність використання CCD-блокеру, та виявлено найбільший відсоток блокування в розрізі груп алергенів за походженням: рослинні алергени, алергени інсектного походження та латекс.

Вперше, дисертанткою Куртовою М. М запропоновані критерії серологічної діагностики пацієнтів з полісенсибілізацією, які дозволять оптимізувати подальше призначення молекулярної діагностики у таких пацієнтів та підвищити ефективність призначення специфічної імунотерапії.

4. Повнота викладення сформованих у дисертації наукових положень, висновків і рекомендацій. Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що висвітлюють основні аспекти кандидатської дисертації Куртової М. М. оприлюднено і обговорено на науково-практичних конференціях. Публікації представленні в достатньому обсязі. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 6 статей (у тому числі 1 у міжнародному виданні, 5 у провідних наукових фахових виданнях, включених до переліку МОН України), 8 тез – у науково-практичних конференціях, 1 інформаційний лист, та 1 патент на корисну модель.

Вказане вище, дозволяє визначити, що опубліковані праці автора повною мірою розкривають основні наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи.

5. Структура, зміст і завершеність дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Куртової М. М. викладена на 172 сторінках машинописного тексту, містить 18 таблиць, 39 рисунків і складається із основної частини: вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, п’яти розділів результатів власних досліджень, висновків,

практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 205 посилань, та додатків.

У вступі лаконічно і переконливо обґрунтовано актуальність для медичної галузі вирішення задачі підвищення ефективності серологічної діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з полісенсибілізацією. Висвітлено зв’язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету, визначено завдання дослідження для її досягнення, окреслено об’єкт та предмет дослідження, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, наведено дані, щодо апробації і опублікування останніх, а також відомості про обсяг та структуру дисертації.

Розділ 1 є оглядом літератури і складається із 6 підрозділів: Підрозділ перший: **«Міжнародна номенклатура алергенів»,** який висвітлює характеристику та природу алергенів згідно міжнародної бази. Підрозділ **«Чинники респіраторних алергійних захворювань»** включає аналіз сучасних даних літератури щодо основних алергенів, що викликають респіраторні прояви алергії. Підрозділ **«Чинники харчової алергії»** представлений аналізом сучасних літературних джерел щодо причин розвитку харчових реакцій. Підрозділ «**Основні аспекти діагностики пацієнтів з АЗ»** характеризує основні методи діагностики алергійних захворювань, переваги та недоліки кожного з них. Підрозділ «**Перехрестно-реагуючі карбогідратні детермінанти та їх роль у серологічній діагностиці АЗ»** включає характеристику вуглеводних детермінант та їх вплив на профілі сенсибілізації пацієнтів під час серологічної діагностики. Підрозділ «**Компонентна алергодіагностика та її роль у призначенні СІТ»** описує обґрунтування необхідності використання молекулярної діагностики для призначення специфічної імунотерапії. У огляді літератури досить глибоко і критично проаналізовано сучасний стан наукових даних щодо розповсюдженості алергійних захворювань; особливостей діагностики та призначення специфічного лікування.

Розділ 2. «Матеріали і методи дослідження». У даному розділі представлена загальна характеристика обстежених пацієнтів, основні лабораторні, імунологічні та статистичні методи дослідження. Детально описана методика проведення серологічних обстежень пацієнтів. Повнота викладення автором методів досліджень є цілком достатньою для оцінки їх сучасності, обґрунтованості вибору цих методів з точки зору виконання поставлених завдань, забезпечення якості проведення експериментів, можливості їх відтворення та статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3. «Вивчення профілю сенсибілізації у пацієнтів з ускладненим алергологічним анамнезом у Південному регіоні України» та містить 3 підрозділи, які характеризують профілі сенсибілізації пацієнтів до рослинних, побутових, харчових алергенів, отрути комах та латексу у кожній віковій групі.

Розділ 4. «Епідеміологічні аспекти CCD-позитивності у пацієнтів з сезонним алергічним ринітом» включає детальну характеристику виявлення CCD-маркеру серед пацієнтів та визначено прямий кореляційний зв'язок між кількістю позитивних реакцій до алергенів та наявністю CCD-маркеру – відсоток виявлення антитіл до CCD достовірно збільшується у пацієнтів з 5 та більше маркерами на одному блоті.

Розділ 5. «Вивчення впливу антитіл до бокових карбогідратних ланцюгів алергенів (CCD) на популяційний профіль сенсибілізації пацієнтів у Південному регіоні України». матеріали даного розділу, свідчать про те, що пацієнти з наявністю анти-CCD антитіл значно змінювали епідеміологічну картину сенсибілізації популяції за рахунок підвищення проценту позитивності до рослинних та інсектних алергенів, а також латексу. Також доведено, що блокування сироватки крові полісенсибілізованих пацієнтів CCD-блокером достовірно знижувало частоту виявлення антитіл до CCD-вмісних алергенів.

Розділ 6. «Ефективність використання CCD-блокерів у пацієнтів з полісенсибілізацією». Матеріали даного підрозділу стосуються ефективності

використання CCD-блокерів. Спочатку були детально описані зміни на імуноблоті після блокування та проведений детальний якісний аналіз характеру зникнення позитивних маркерів на блоті в розрізі груп алергенів за походженням. Дані цього розділу показали доцільність використання CCD блокеру у пацієнтів з полісенсибилізацією переважно до рослинних та інсектних алергенів, що дозволяє подолати неспецифічні реакції, обумовлені антитілами до карбогідратних ланцюгів, обрати значущі алергени для подальшої молекулярної діагностики.

Розділ 7. «Оптимізація призначення молекулярної діагностики алергічних захворювань за рахунок використання CCD-блокерів». Розділ присвячений дослідженню оптимізації діагностичного алгоритму у пацієнтів з полісенсибілізацією. У цьому розділі було показано, що пацієнти, які демонстрували повне зникнення позитивних маркерів на екстрактних блотах після блокування, при проведенні компонентної діагностики були відсутні антитіла до мажорних і мінорних білків. За даними цього підрозділу були сформовані рекомендації з обстеження пацієнтів з алергійними захворюваннями: при виявленні більше 5 позитивних маркерів на блоті повторне обстеження на лінійному алергоблоті з додаванням CCD- блокеру до сироватки пацієнтів.

Основні положення дисертаційної роботи представлені п'ятьма висновками, які відображають отримані автором результати, дають відповідь на поставлені в роботі питання.

При детальному знайомстві з положеннями дисертації виникли деякі запитання:

1. Як Ви вважаєте, чи є залежність від діагнозу алергічного захворювання та виявленням антитіл до CCD?

2. Чи визначали Ви вікові залежності виявлення кількості маркерів на алергоблотах?

3. Порівняйте існуючий алгоритм серологічної діагностики пацієнтів з полісенсибілізацією з Вашим, та в чому полягає його оптимізація?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Куртової Маріанни Миколаївни «Оптимізація алгоритму серологічної діагностики алергійних захворювань у пацієнтів з полісенсибілізацією», представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є самостійною завершеною науково-дослідною працею та містить наукові положення та науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота Куртової М. М. за актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю відповідає вимогам п.11-13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (зі змінами) щодо кандидатських дисертацій, а її автор – Куртова Маріанна Миколаївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології
з секцією медичної генетики
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України
д.мед.н. професор Курченко А.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерство охорони здоров'я України м. Київ Ідентифікаційний код 02010787

Підпис
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
«26» 08 2020 р.