

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U000255

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-01-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Щербак Вікторія Валеріївна

2. Viktoriia Shcherbak

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9268-6454

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 228

Назва наукової спеціальності: Педіатрія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Педіатрія

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** 4539

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76, 76.29, 76.29.47, 76.29.47.43

**Тема дисертації:**

1. Вивчення ефективності лікування та прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням циркадіанного молекулярного годинника
2. Study of the effectiveness of treatment and prognosis of the course of seasonal allergic rhinitis in children with taking into account the circadian molecular clock

**Реферат:**

1. Алергічний риніт є одним із найпоширеніших хронічних захворювань серед алергічних захворювань респіраторного тракту, медико-соціальна значимість якого підкреслюється поширеністю не лише серед дорослого населення, але й в педіатричній популяції. Мета дослідження: оптимізація критеріїв прогнозування перебігу сезонного алергічного риніту у дітей з урахуванням рівнів імунологічних маркерів ІЛ-33 й ST2 та підвищення ефективності протокового лікування на підставі вивчення мРНК генів циркадіанного молекулярного годинника. Дослідження імунологічних показників у пацієнтів із САР виявило статистично значиме підвищення рівнів ІЛ-33 ( $21,42 \pm 0,89$  пг/мл) та ST2 ( $38,56 \pm 2,280$  нг/мл) в порівнянні з аналогічними показниками в групі здорових дітей ( $10,16 \pm 0,43$  пг/мл та  $19,69 \pm 0,67$  нг/мл відповідно,  $p < 0,001$ ), що підтвердило їх роль в патогенезі алергічного запалення та дозволило розширити уявлення про імунопатогенетичні механізми реалізації алергічного риніту. При порівнянні кореляційних асоціацій було

встановлено пряму сильну залежність між рівнем ІЛ-33 і його рецептором ST2 ( $r=0,83$ ;  $p<0,001$ ) та тяжкістю назальних клінічних симптомів ( $r=0,80$ ;  $p<0,01$ ) з високим ступенем достовірності даних та статистично значимий середньої сили зв'язок між ІЛ-33 та ST2 з топічною назальною ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$  й  $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ) та системною еозинофілією ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$  й  $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), що підкреслює їх діагностичну значимість в якості критеріїв алергічного запалення. Також встановлена пряма середньої сили залежність між рівнями ІЛ-33 та ІgE ( $r=0,41$ ;  $p<0,01$ ), що підтверджує природу ІgE-обумовлених алергічних реакцій та визначає місце ІЛ-33 в алгоритмі діагностики пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Створення кореляційної моделі взаємозалежностей між рівнями ІЛ-33 та ST2 з різними клініко-імунологічними детермінантами дозволило підтвердити алергічну природу назальної реактивності у хворих із симптомами риніту та підкреслити значимість даних цитокінів в патогенезі пацієнтів із сезонним алергічним ринітом. Під час проведеного нами регресійного аналізу були виявлені такі незалежні предиктори тяжкості сезонного алергічного риніту як «обмеження діяльності» та вираженість «носових симптомів» за опитувальником якості життя, значення ІЛ-33, ST2 та ІgA. У зв'язку з тим, що фенотипово коморбідні хворі (пацієнти із САР та бронхіальною астмою) характеризувалися тенденцією до статистично значимого превалювання більш тяжкого перебігу захворювання з відповідно вищими значеннями ІЛ-33 та його рецептора ST2 у порівнянні з хворими з ізольованим САР було визначено порогові значення ІЛ-33 (23,75 пг/мл) та ST2 (36,81 нг/мл) з високим рівнем чутливості (92,3% для обох показників) та специфічності (96,6% та 72,4% відповідно), що має прогностичну значимість для розвитку бронхіальної реактивності та ранньої верифікації БА у дітей із сезонним алергічним ринітом. Отримані в ході молекулярно-генетичного обстеження результати дослідження експресії мРНК генів *bmal1* та *per1* свідчать про дисрегуляцію периферичного молекулярного циркадіанного годинника у букальному епітелії пацієнтів із сезонним алергічним ринітом, що відображається у вигляді порушення експресії даних генів як у ранковий (вранішній рівень експресії мРНК гену *bmal1* був майже у два рази вищим порівняно з вечірнім, хоча й не мав статистичної значимості,  $p>0,05$ ), так і у вечірній час (медіана експресії мРНК гену *per1* була статистично значимо вищою у вечірній час (1,19 (0,59-1,79) $2^{-\Delta Ct}$  проти її ранкових значень 0,58 (0,26-0,82) $2^{-\Delta Ct}$ ,  $p<0,05$ ). У групі пацієнтів із САР, які приймали протокольне лікування зранку, в динаміці спостереження (до та після проведеної терапії) не було зафіксовано істотних відмінностей активності як експресії гену *bmal1* (0,34 (0,20-0,59) $2^{-\Delta Ct}$  проти 0,75 (0,22-1,60) $2^{-\Delta Ct}$ ;  $p>0,05$ ), так і гену *per1* (0,66 (0,56-1,30) $2^{-\Delta Ct}$  проти 0,81 (0,44-0,93) $2^{-\Delta Ct}$ ;  $p>0,05$ ). У хворих із САР, які приймали препарати у вечірні години були виявлені статистично значимо вищі рівні медіани експресії гену *per1* у ранкові години порівняно із показниками до початку терапії (0,97 (0,29-1,37) $2^{-\Delta Ct}$  проти 0,43 (0,19-0,60) $2^{-\Delta Ct}$ ,  $p<0,05$ ). Також відмічено статистично значиме зниження рівнів медіани експресії мРНК гену *bmal1* у вранішні години (0,29 (0,14-0,65) $2^{-\Delta Ct}$  проти 1,28 (0,60-1,60) $2^{-\Delta Ct}$ ,  $p<0,05$ ) та достовірне зниження медіани експресії мРНК гену *per1* в клітинах букального епітелію у вечірні години – 0,84 (0,44-1,30) $2^{-\Delta Ct}$  проти 0,39 (0,29-0,85) $2^{-\Delta Ct}$ , ( $p<0,05$ ) у порівнянні із значеннями до початку лікування. Таким чином, застосування протокольного лікування у вечірній час продемонструвало порівняно краще відновлення експресії позитивної та негативної регуляторної ланки молекулярного циркадіанного годинника у порівнянні з ранковим прийомом ліків. Ключові слова: алергічний риніт, алергія, діагностика, циркадіанний молекулярний годинник, циркадіанний ритм, гени годинника, *bmal1*, *per1*, букальний епітелій, лікування, діти, спектр сенсibiliзації, біомаркер, цитокіни, бронхіальна астма.

2. Allergic rhinitis is one of the most common chronic diseases among allergic diseases of the respiratory tract, the medical and social significance of which is emphasised by its prevalence not only among the adult population but also in the paediatric population. The aim of the study is to optimise the criteria for predicting the course of seasonal allergic rhinitis in children, taking into account the levels of immunological markers IL-33 and ST2, and to improve the effectiveness of protocol treatment based on the study of mRNA of circadian molecular clock genes. The study of immunological parameters in patients with SAR revealed a statistically significant increase in the levels of IL-33 ( $21.42\pm 0.89$  pg/ml) and ST2 ( $38.56\pm 2.280$  ng/ml) compared with similar indicators in the group of healthy children ( $10, 16\pm 0.43$  pg/ml and  $19.69\pm 0.67$  ng/ml, respectively,  $p<0.001$ ), which confirmed their role in the pathogenesis of allergic inflammation and allowed to expand the understanding of the immunopathogenetic

mechanisms of allergic rhinitis. When comparing the correlation associations, a direct strong relationship was found between the level of IL-33 and its receptor ST2 ( $r=0.83$ ;  $p<0.001$ ) and the severity of nasal clinical symptoms ( $r=0.80$ ;  $p<0.01$ ) with a high degree of data reliability and a statistically significant medium strength association between IL-33 and ST2 with topical nasal ( $r=0.52$ ;  $p<0.001$  and  $r=0.38$ ;  $p<0.05$ ) and systemic eosinophilia ( $r=0.34$ ;  $p<0.05$  and  $r=0.31$ ;  $p<0.05$ ), which emphasises their diagnostic significance as criteria for allergic inflammation. A direct medium strength correlation between the levels of IL-33 and IgE was also found ( $r=0.41$ ;  $p<0.01$ ), which confirms the nature of IgE-mediated allergic reactions and determines the place of IL-33 in the algorithm for diagnosing patients with seasonal allergic rhinitis. The creation of a correlation model of the relationship between the levels of IL-33 and ST2 with various clinical and immunological determinants allowed us to confirm the allergic nature of nasal reactivity in patients with rhinitis symptoms and emphasise the importance of these cytokines in the pathogenesis of patients with seasonal allergic rhinitis. Our regression analysis revealed such independent predictors of the severity of seasonal allergic rhinitis as "activity limitation" and severity of "nasal symptoms" according to the quality of life questionnaire, IL-33, ST2 and IgA values. Due to the fact that phenotypically comorbid patients (patients with SAR and bronchial asthma) were characterized by a tendency to a statistically significant prevalence of a more severe course of the disease with correspondingly higher values of IL-33 and its receptor ST2 compared with patients with isolated SAR, threshold values of IL-33 (23, 75 pg/ml) and ST2 (36.81 ng/ml) with a high level of sensitivity (92.3% for both indicators) and specificity (96.6% and 72.4%, respectively), which has prognostic significance for the development of bronchial reactivity and early verification of asthma in children with seasonal allergic rhinitis. The results of the study of mRNA expression of the *bmal1* and *per1* genes obtained during the molecular genetic examination indicate dysregulation of the peripheral molecular circadian clock in the buccal epithelium of patients with seasonal allergic rhinitis, This is reflected in the disturbance of the expression of these genes both in the morning (the morning level of *bmal1* mRNA expression was almost twice as high as in the evening, although it was not statistically significant,  $p>0.05$ ) and in the evening (the median expression of *per1* mRNA was statistically significantly higher in the evening  $(1.19 (0.59-1.79))^{2-\Delta St}$  versus its morning value of  $0.58 (0.26-0.82)^{2-\Delta St}$ ,  $p<0.05$ ). In the group of patients with SAR who took the protocol treatment in the morning, in the dynamics of observation (before and after therapy), there were no significant differences in the activity of both the expression of the *bmal1* gene  $(0.34 (0.20-0.59))^{2-\Delta St}$  vs.  $0.75 (0.22-1.60)^{2-\Delta St}$ ;  $p>0.05$ ), and the *per1* gene  $(0.66 (0.56-1.30))^{2-\Delta St}$  vs.  $0.81 (0.44-0.93)^{2-\Delta St}$ ;  $p>0.05$ ). In patients with SAR who took drugs in the evening, statistically significantly higher levels of median *per1* gene expression in the morning were found compared with those before therapy  $(0.97 (0.29-1.37))^{2-\Delta Ct}$  vs.  $0.43 (0.19-0.60)^{2-\Delta Ct}$ ,  $p<0.05$ ). Thus, the use of the protocol treatment in the evening demonstrated a relatively better restoration of the expression of the positive and negative regulatory link of the molecular circadian clock compared to the morning medication. Key words: allergic rhinitis, allergy, diagnosis, circadian molecular clock, circadian rhythm, clock genes, *bmal1*, *per1*, buccal epithelium, treatment, children, sensitisation spectrum, biomarker, cytokines, bronchial asthma.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Нове вирішення актуального наукового завдання

**Публікації:**

- Kryuchko, T.O., Bubyry, L.M., Nesina, I.M., Tkachenko, O.Y., Izmailova, O.V., Poda, O.A., Shcherbak, V.V. WAYS OF OPTIMIZING THE DIAGNOSTICS OF FOOD ALLERGIES IN CHILDREN BASED ON THE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA (2020) Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 73 (10), pp. 2255-2260.

- Kruchko, T.O., Tkachenko, O.Ya., Sherbak, V.V., Kolenko, I.O., Bubyр, L.M. The current state of the problem with the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in pediatric practice [Article@Сучасний стан проблеми діагностики та лікування алергічного риніту в педіатричній практиці] (2021) Child's Health, 16 (5), pp. 375-383.
- Kryuchko, T.O., Shcherbak, V.V., Tkachenko, O.Y., Bubyр, L.M., Polych, T.M. Characteristics of clinical and diagnostic aspects of seasonal allergic rhinitis in children of Poltava region [Article@Характеристика особливостей клініко-діагностичних аспектів сезонного алергічного риніту в дітей Полтавського регіону] (2022) Modern Pediatrics. Ukraine, (4), pp. 21-27.
- Shcherbak, V., Bubyр, L., Kuzmenko, N., Oliinichenko, M., Klymko, D. (2022). Динаміка етіологічної структури пилкової сенсibiliзації у дітей з сезонним алергічним ринітом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 22(3-4), 100-104.
- Shcherbak, V.V., Kryuchko, T.O., Bubyр, L.M., Izmailova, O.V., Poda, O.A. Changes of immunological biomarkers in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis [Article@Зміни імунологічних біомаркерів у педіатричних пацієнтів із сезонним алергічним ринітом] (2023) Child's Health, 18 (6), pp. 430-437.
- Крючко Т.О., Щербак В.В., Бубир Л.М., Ізмайлова О.В., Ткаченко О.Я. Вивчення циркадіанного молекулярного годинника у педіатричних пацієнтів із сезонним алергічним ринітом: потенційні підходи до лікування. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;4(50):49-56. DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.6

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:**

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Крючко Тетяна Олександрівна
2. TETIANA KRIUCHKO

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-5034-4181

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

### Офіційні опоненти

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Уманець Тетяна Рудольфівна
2. Tetyana UMANETS

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-9058-7383

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02012022

**Місцезнаходження:** вул. П. Майбороди, буд. 8, Київ, 04050, Україна

#### Форма власності:

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Беш Леся Василівна
2. LESIA BESH

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.27

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-1897-7461

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### Рецензенти

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бойко Дмитро Іванович
2. Dmytro Boiko

**Кваліфікація:** к. мед. н., доцент, 14.01.16

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-7336-0822

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Таряник Катерина Анатоліївна

2. Kateryna A. Taryanyk

**Кваліфікація:** к. мед. н., доцент, 14.01.15

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-4606-5398

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Полтавський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 43937407

**Місцезнаходження:** вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові**  
голови ради

Кайдашев Ігор Петрович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові**  
головуючого на засіданні

Кайдашев Ігор Петрович

**Відповідальний за підготовку**  
облікових документів

Прихідько Олена Олексіївна

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є**  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності



Юрченко Тетяна Анатоліївна