

ВІДГУК

офіційного опонента,
доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри педіатрії 1 та медичної генетики
Дніпровського державного медичного університету
АБАТУРОВА Олександра Євгенійовича
на дисертаційну роботу ПІКІНОЇ Ірини Юріївни
на тему «Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей при
респіраторній патології, шляхи корекції», подану до захисту в разову
спеціалізовану вчену раду ID 7518 при Державному вищому навчальному
закладі «Ужгородський національний університет», створену наказом
№ 132/01-04 від 26.12.2024 року для захисту дисертації на здобуття наукового
ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»

04 лютого 2025 року

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) – одна з найпоширеніших інфекційних патологій серед дітей, що є основною причиною їхньої госпіталізації. Оцінка реального рівня захворюваності ускладнюється тим, що більшість випадків ГРЗ лікуються в амбулаторних умовах, тоді як офіційна статистика здебільшого базується на даних стосовно пацієнтів із тяжкими формами захворювання, які перебувають у стаціонарах. Склад збудників ГРЗ залежить від вікової групи: у дітей молодшого віку частіше виявляють риновіруси, аденовіруси та респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), ніж у старших дітей і дорослих. Широка поширеність ГРЗ зумовлена коротким інкубаційним періодом, високою контагіозністю, генетичною варіабельністю патогенів і нетривалим імунітетом після перенесеної інфекції. Гострі інфекції горла займають шосте місце серед причин звернень пацієнтів до лікарів первинної медичної допомоги. У дорослих і дітей перших п'яти років життя до 85–95% випадків інфекцій горла спричиняються вірусами; серед дітей віком від 5 до 15 років частка вірусних збудників становить близько 70%, тоді як решта 30% викликані бактеріальними патогенами, переважно β -гемолітичним стрептококом групи А (Group A *Streptococcus* – GAS). У більшості випадків

гостре запалення горла має самообмежувальний перебіг, за винятком інфекцій, спричинених GAS. Згідно з міжнародними даними, гострий біль у горлі минає у більшості пацієнтів протягом одного тижня. Однак у дітей, через незрілість імунної системи, такі захворювання нерідко ускладнюються бронхітами, пневмоніями, синуситами чи отитами. Щороку дитина може хворіти на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) до 12 разів, причому у 30% випадків виникають ускладнення, що часто потребують застосування антибактеріальної терапії.

Респіраторні інфекції серед дітей становлять глобальну проблему, що зачіпає мільйони дітей у всьому світі та призводить до значних медико-соціальних наслідків. В Україні ГРЗ залишаються однією з найактуальніших проблем у системі охорони здоров'я. Попри численні дослідження, спрямовані на вивчення причин їх виникнення, досі не розроблено уніфікованого алгоритму для діагностики та диференціації цих захворювань. Перебіг ГРЗ варіює від легких форм до тяжких ускладнень, викликаних як безпосереднім впливом патогенів, так і реакцією імунної системи.

Попри значну кількість наукових досліджень, присвячених вивченню причин виникнення ГРЗ у дітей, досі відсутній стандартизований алгоритм для їхньої діагностики та диференційної діагностики. Перебіг ГРЗ може варіювати від легких або безсимптомних форм, локалізованих у верхніх дихальних шляхах, до розвитку автоімунних порушень і тяжких гнійних ускладнень. Така різноманітність клінічних проявів зумовлена як прямою вірусною чи бактеріальною агресією, так і реакцією імунної системи організму. Лікування ГРЗ включає як симптоматичну, так і патогенетичну терапію, спрямовану на зниження інтенсивності запального процесу та зміцнення імунної відповіді дитячого організму. Однак відсутність єдиного консенсусу серед медичної спільноти призводить до невизначеності у виборі оптимальних підходів до терапії дітей із ГРЗ, що вказує на необхідність проведення подальших ґрунтовних досліджень у цій галузі.

Саме тому тема дисертаційної роботи Пікіної Ірини Юріївни на тему «Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей при респіраторній патології, шляхи корекції» є надзвичайно актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри педіатрії з дитячими інфекційними хворобами медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» та є складовою частиною кафедральної науково-дослідної теми «Запальна відповідь дитячого організму та морфо-функціональне підтвердження при соматичній, інфекційній та ендокринній патології» (державний реєстраційний номер 0117U007148, шифр 5A2017). Крім того, робота є частиною кафедральної науково-дослідної теми «Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей різного віку при соматичній, інфекційній, ендокринній патології, шляхи корекції» (державний реєстраційний номер 0122U200611, шифр 5A-2022).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Робота Пікіній І.Ю. виконана на сучасному науково-методичному рівні, з використанням сучасних методів досліджень та методів статистичного аналізу даних. При виконанні дисертаційної роботи були враховані всі положення з питань біоетики. Обсяг досліджень є репрезентативним. Все разом дозволяє визнати наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації Пікіній І.Ю. достовірними та науково обґрунтованими.

Мета дослідження сформульована чітко та лаконічно, узагальнено відображає всі етапи дослідження. Сформульовані висновки повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження та логічно впливають з отриманих результатів. Практичні рекомендації сформульовані та є достовірними, чіткими, обґрунтованими, що забезпечується достатньою кількістю проаналізованих вихідних даних. Результати проведеного здобувачкою статистичного аналізу вказують на достовірність даних.

Таким чином, наукова новизна, висновки та практичні рекомендації дисертації Пікіній І.Ю. є достовірними та науково обґрунтованими.

Наукова новизна отриманих результатів

Виявлено закономірності розвитку інфекційного процесу в дітей з ГРЗ на фоні підвищення рівнів цитокінів та гіповітамінозу (вітамінів В₁₂, С, D₃). Вперше при дослідженні мікробіома респіраторного тракту виділено 114 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів з переважанням штамів *Escherichia coli* (37,0%) та патогенного штаму *Staphylococcus aureus* (21,0%). Важливим результатом дослідження стали нові дані, отримані за допомогою електронної мікроскопії біоматеріалу мазка-відбитка слизової оболонки назофарингеальної зони. Вони підтверджують як внутрішньоклітинну, так і позаклітинну локалізацію кокової мікрофлори в епітеліоцитах. Також було зафіксовано мікроядерні зміни в клітинах слизової оболонки носової порожнини інфікованого пацієнта. Зокрема, спостерігалася деструкція ядер епітеліальних клітин із формуванням значної кількості нуклеол, клітинного детриту та витончення базальної мембрани клітин.

Базуючись на отриманих даних, Пікіною І.Ю. вперше показано закономірності метаболічної адаптації після оптимізованого лікування, зокрема, наявність кореляційних зв'язків лептину презентовано в позитивному тандемі з рівнями ШОЕ, як маркера запалення. Встановлено кореляційні взаємозв'язки вмісту Сu та IFN- γ з вітаміном D₃.

Дисертаційне дослідження поглиблює наукові знання про динамічні зміни даних АОС при використанні оптимізованої терапії. Отримано нові дані за результатами електронної мікроскопії зішкрібу слизової оболонки назофарингеальної зони, які представлені локалізацією кокової флори як у епітеліальних клітинах, так і в позаклітинному ареалі, руйнації ядра епітеліоцита з утворенням значної кількості нуклеол, клітинного детриту, периферичне витончення базально-клітинної мембрани. Дослідження такого роду проведено в Україні вперше і має велике значення для подальших клінічних досліджень.

На основі отриманих результатів були розроблені математичні моделі патогенетичних ланцюгів при ГРЗ, які ілюструють відхилення у синтезі прозапальних маркерів. Зокрема, створено моделі концентрації прозапального IL-1 (з урахуванням змін концентрацій TNF- α , IL-6), IL-4 (залежно від рівнів IL-10, IFN- γ , TNF- α), неоптерину (з урахуванням вмісту Fe, лептину, IL-10 та TNF- α), а також гормону жирової тканини адипонектину (залежно від концентрацій IL-2, IFN- γ та неоптерину). На основі отриманих даних розроблено математичні моделі.

Практичне значення отриманих результатів

Результати дисертаційної роботи Пікіній І.Ю. дозволили запропонувати рекомендувати додавання до базової терапії дітей, хворих на ГРЗ, препаратів вітамінно-мінерального комплексу та лізоциму, що підвищує ефективність лікування. На основі проведеного множинного логістичного регресійного аналізу, розроблено можливість спрогнозувати ймовірність інфікування різними бактеріальними збудниками. Шанс інфікування *E. coli* підвищується за рахунок рівнів маніту у 3,14 разів (ВШ=3,14; ДІ = 1,06-9,26; $p=0,03824$) та концентрації TNF- α – у 1,02 рази (ВШ=1,02; ДІ = 1,00-1,04; $p=0,04136$), ДІ =1,08-67,3. Шанс інфікування *Ps. aeruginosa* підвищується за рахунок рівнів лептину у 1,2 рази (ДІ = 1,01-1,44, $p=0,03795$). Для прогнозування траєкторії хвороби дисертанткою рекомендується використання цих моделей.

Оцінка змісту, оформлення дисертації та зауваження щодо дисертації

Дисертація викладена українською мовою, оформлена згідно з вимогами, побудована за класичною схемою: містить анотацію українською та англійською мовами, список публікацій, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 5 розділів опису власних результатів дослідження, аналіз та узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації, список літератури, додатки. Дисертація викладена на 234 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 176), ілюстрована 33 таблицями, 20 рисунками та 2 математичними моделями. Наводяться

посилання на 253 джерела інформації, з них 40 – кирилицею та 213 – латиницею. Додатки містять перелік публікацій за темою дослідження та акти впровадження отриманих результатів у медичну практику.

Дисертація складається з основних розділів, які послідовно розкривають ключові аспекти дослідження. У «Вступі» наведено обґрунтування актуальності теми, її зв'язок із науковими розробками кафедри, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження. Також коротко описана наукова новизна, практична цінність отриманих результатів та їх впровадження в клінічну практику. Крім того, висвітлено особистий внесок автора, представлено апробацію даних, а також структуру та обсяг роботи.

Перший розділ «Особливості метаболічної адаптації у дітей при гострій респіраторній патології, шляхи корекції (огляд літератури)» включає ретельний огляд літературних джерел, більшість з яких є закордонними дослідженнями у фахових виданнях. У ньому узагальнено уявлення про сучасний стан проблеми респіраторної патології та її наслідки, наведено етіопатогенетичні чинники розвитку респіраторної патології у дітей. Проаналізовано клініко-діагностичні аспекти виявлення респіраторної інфекції у дітей, особливості метаболічної адаптації та імунного статусу у дітей з гострими респіраторними інфекціями, а також підходи до їх корекції. Доведено, що частота ГРЗ насамперед пов'язана з віком дітей, їх імунною відповіддю, високою контагіозністю у дитячих колективах і порою року.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» присвячений описанню методики дослідження, в ньому чітко описані критерії включення пацієнтів та методи статистичного аналізу отриманих результатів. Використана методологія відповідає поставленій меті та завданням дослідження.

У **третьому розділі** «Клініко-лабораторна та цитоморфологічна характеристика дітей груп спостереження із гострою респіраторною патологією верхніх дихальних шляхів» представлено результати дослідження. За допомогою клініко-лабораторних досліджень було виділено 114 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, серед яких 33 патогенних штами (29,0%) грампозитивних бактерій (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*,

Enterococcus faecalis) та 81 штаб (71,0%) грамнегативних бактерій (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). Провідними збудниками виявилися *Escherichia coli* (37,0%) та *Staphylococcus aureus* (21,0%).

У біоматеріалі було визначено активність ферментів, зокрема цукрази (n=69), мальтази (n=87) та лактопероксидази (n=89). Найвищий рівень активності серед досліджуваних ферментів мала лактопероксидаза.

У четвертому розділі «Динамічна клініко-параклінічна оцінка ефективності окремих схем терапії, з урахуванням показників запальної відповіді, стану антиоксидантної системи та метаболічної адаптації у дітей із гострою респіраторною патологією верхніх дихальних шляхів» розглянуто динамічні показники основних клініко-параклінічних параметрів перебігу ГРЗ у дітей із застосуванням різних схем терапії. Доведено, що зміни показників під впливом різних методів лікування показали переважання позитивних достовірних відмінностей у групі дітей з оптимізованою схемою терапії за рівнями загального білірубіну, загального білка, АЛТ, сечовини. Було здійснено багатофакторний лінійний регресійний аналіз досліджуваних показників у динаміці з метою оптимальної інтерпретації результатів у дітей із гострими респіраторними захворюваннями.

Розділ 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» підсумовує дані дослідження, узгоджуючи їх із сучасними науковими уявленнями, обґрунтовує висновки та практичні рекомендації. Було розглянуто динамічні показники антиоксидантної системи у дітей після лікування залежно від схеми терапії. У дисертаційному дослідженні було здійснено багатофакторний лінійний регресійний аналіз досліджуваних показників в динаміці з метою оптимальної інтерпретації показників у дітей із гострими респіраторними захворюваннями. Даний метод створення формули регресії дав можливість спрогнозувати динамічний процес залежної змінної з урахуванням змін отриманих чинників впливу.

Виходячи з отриманих результатів, авторка Пікіна І.Ю. сформулювала чіткі **висновки**, які відповідають завданням, обґрунтовані й мають практичну цінність.

Практичні рекомендації запропоновані для вдосконалення діагностики та лікування при гострих респіраторних захворюваннях у дітей.

Особистий внесок аспіранта

Аспірантка самостійно обрала тему та напрямок дослідження, а також разом із науковим керівником визначила мету, завдання, дизайн і обсяг роботи. Авторка особисто здійснила аналіз наукової літератури, провела опитування та обстеження пацієнтів основної групи, організувала збір клінічного матеріалу, брала участь у підготовці матеріалу для лабораторних досліджень, а також виконала статистичну обробку всіх отриманих даних. Усі розділи роботи, наукові публікації, а також підготовка й впровадження результатів були написані й реалізовані авторкою самостійно. Запозичень ідей співавторів не було.

Повнота викладу наукових досліджень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

Матеріали дисертації в достатньому обсязі відображені у 11 наукових роботах: 4 статті у виданнях, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus, 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та 3 тез доповідей у журналах, збірниках наукових праць та матеріалах конференцій.

Обговорення та апробація основних результатів дисертаційної роботи проведено на засіданні кафедри педіатрії з дитячими інфекційними хворобами медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 02.12.2024). Отримані результати оприлюднені на 78-й підсумковій конференції професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 2024 р.), XVII міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (м. Ужгород, 12-13.04.2024 р.) та 13th World Congress of the World Society for pediatric infectious diseases – EP029 /

Перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності за допомогою системи «StrikePlagiarism» показала відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст матеріалів дисертації є оригінальним та не містить порушень академічної доброчесності, що підтверджено довідкою встановленого зразка. Цитування мають посилання на першоджерела і вказані у списку літературних джерел.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Дисертація оформлена згідно з вимогами. Зауважень по суті роботи, методиці виконання, обробці та інтерпретації результатів немає.

Дисертаційна робота Пікіної І.Ю. є ґрунтовним науковим дослідженням, яке відповідає сучасним вимогам до дисертаційних робіт. Викладений матеріал відзначається логічною структурою, послідовністю та обґрунтованістю висновків. Проведене дослідження має як наукову, так і практичну цінність, оскільки його результати можуть бути використані у клінічній практиці.

Разом із тим, під час аналізу змісту дисертації виявлено окремі технічні недоліки. У тексті зустрічаються поодинокі друкарські та стилістичні помилки, а деякі формулювання могли б бути уточнені для кращого сприйняття матеріалу. У списку використаної літератури переважають джерела іноземних авторів, хоча вітчизняні дослідження також мають значний внесок у вивчення ГРЗ у дітей.

Загалом зазначені зауваження не мають принципового характеру, не впливають на якість наукової роботи та не зменшують її значущості. Однак у ході ознайомлення з роботою виникли такі питання, які можуть бути цікавими для подальшого наукового обговорення:

- 1. Які маркери запальної відповіді були значущими у Вашому дослідженні?**
- 2. Які показники АОС Ви досліджували і з якою метою?**

2. Яка практична доцільність визначення рівня адипонектину в сироватці крові у пацієнта з ГРЗ, якщо термін дослідження триває 14 робочих днів?

Незважаючи на зазначені технічні зауваження, дисертаційна робота Пікіної І. Ю. є науково обґрунтованою, актуальною та має практичну значущість. Викладені висновки базуються на власних дослідженнях, які проводилися із застосуванням сучасних методів аналізу. Робота заслуговує на високу оцінку, а її результати можуть бути використані як основа для подальших наукових досліджень та удосконалення підходів до ведення дітей із ГРЗ.

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії

За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в публікаціях дисертаційна робота Пікіної Ірини Юріївни на тему «Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей при респіраторній патології, шляхи корекції», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Горленко О. М., є актуальною, завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, результати якої можна вважати новим вирішенням важливої задачі внутрішньої медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів з гострими респіраторними патологіями у дітей.

Таким чином, дисертаційна робота Пікіної Ірини Юріївни на тему «Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей при респіраторній патології, шляхи корекції», здобувача ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» є самостійною та повністю завершеною роботою. Дисертація відповідає усім вимогам, що передбачені «Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого

Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. із змінами і доповненнями і Постанови Кабінету Міністрів України № 502 від 19 травня 2023 р., щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України



Олександр
АБАТУРОВ



*Генеральний секретар,
к.біол.н., доцент
С.ЕГОРОВА*

