

ВІДГУК

офіційної опонентки,

докторки медичних наук, професорки, завідувачки кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

Буковинського державного медичного університету,

КОЛОСКОВОЇ Олени Костянтинівни

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

Тема дисертаційної роботи Пікіної Ірини Юріївни на тему «Метаболічна адаптація та оксидативний стрес у дітей при респіраторній патології, шляхи корекції» є надзвичайно актуальною з точки зору сучасної медицини та охорони здоров'я, що обумовлено поширеністю гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), які є найпоширенішою патологією у структурі дитячої інфекційної захворюваності, а також основною причиною госпіталізації в дитячому віці. ГРЗ залишаються найпоширенішою інфекційною патологією серед дітей і є основною причиною їхньої госпіталізації. Вони спричиняють значні медичні та економічні труднощі як для сімей, так і для суспільства загалом.

Точна оцінка захворюваності ускладнюється тим, що переважна більшість випадків лікується амбулаторно, а офіційна статистика базується на даних стаціонарів, де перебувають пацієнти з тяжкими формами захворювання. Характер збудників ГРЗ варіюється залежно від вікової групи. Зокрема, у дітей раннього віку частіше виявляють аденовіруси, ентеровіруси та респіраторно-сінцитіальний вірус (RSV), ніж у старших дітей та дорослих. Висока поширеність ГРЗ пояснюється коротким інкубаційним періодом, високою

швидкістю передачі, генетичною мінливістю патогенів та недовговічним імунітетом після перенесеної інфекції.

Органи дихання є найбільш уразливими до впливу забруднювачів повітря, що підвищує ризик як гострих, так і повторних респіраторних інфекцій. Забруднювальні речовини порушують захисні механізми слизової оболонки, сприяючи бактеріальній колонізації, пошкодженню тканин та підвищенню проникності для алергенів.

Інфекції горла входять до числа основних причин звернень до лікарів первинної ланки. У 85–95% випадків такі інфекції у дітей віком до 5 років спричиняють віруси. У віковій групі 5–15 років вірусна природа інфекцій становить близько 70%, тоді як інші 30% викликаються бактеріями, переважно β -гемолітичним стрептококом групи А (GAS). У більшості випадків гостре запалення горла має самообмежувальний характер, за винятком випадків, спричинених GAS. За даними міжнародних досліджень, гострий біль у горлі зникає у переважній більшості пацієнтів протягом тижня. Однак через недосконалість імунної системи у дітей такі захворювання часто ускладнюються бронхітами, пневмоніями, синуситами або отитами. Щороку одна дитина може хворіти на ГРЗ до 12 разів, при цьому ускладнення спостерігаються у 30% випадків, що нерідко вимагає антибактеріальної терапії.

Респіраторні інфекції серед дітей – це масштабна проблема, яка впливає на мільйони дітей по всьому світу та створює серйозні медико-соціальні наслідки. В Україні ГРЗ є одним із найактуальніших викликів у сфері охорони здоров'я. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених причинам їх виникнення, досі відсутній уніфікований алгоритм для діагностики та диференціації цих захворювань. Перебіг ГРЗ варіює від легких форм до тяжких ускладнень, зумовлених як прямим впливом патогенів, так і реакцією імунної системи. Вхідними воротами для респіраторних інфекцій є слизові оболонки дихальних шляхів, і їхня стійкість значно залежить від впливу зовнішніх факторів, таких як інфекційні осередки чи порушення мікробного складу.

Посилення мукозального імунітету – це не лише важливий елемент терапії, а й ефективний спосіб профілактики інфекцій верхніх дихальних шляхів. У лікуванні ГРЗ використовуються як симптоматичні, так і патогенетичні підходи, спрямовані на зменшення запалення та підтримку імунної відповіді. Водночас відсутність єдиної думки у медичній спільноті щодо найкращих методів лікування створює невизначеність і підкреслює необхідність подальших наукових досліджень у цій сфері.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалася відповідно з планом науково-дослідних робіт кафедри педіатрії з дитячими інфекційними хворобами медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» і є фрагментом кафедральної науково-дослідної теми «Запальна відповідь дитячого організму та морфо-функціональне підтвердження при соматичній, інфекційній та ендокринній патології» (Номер держреєстрації 0117U007148, шифр 5A2017) та 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. Дисертантка є виконавицею фрагменту роботи.

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

Мета і завдання роботи чітко сформульовані. Проведено аналіз літературних джерел за темою дисертації та чітко вказано новизну дослідження. Виявлено закономірності розвитку інфекційного процесу у дітей з ГРЗ на тлі підвищення рівнів цитокінів та гіповітамінозу (вітамінів В12, С, D3). Вперше при дослідженні мікробіома респіраторного такту виділено 114 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів з переважанням штамів *Escherichia coli* (37,0%) та *Staphylococcus aureus* (21,0%). Вперше показано закономірності метаболічної адаптації на тлі оптимізованого лікування, зокрема, наявність кореляційних зв'язків лептину презентовано в позитивному тандемі з рівнями ШОЕ, як маркера запалення. Встановлено вагомість вітамінно-мікроелементних взаємозв'язків, а саме кореляцію вмісту Cu із синтезом ІФН-γ

та сироватковою концентрацією вітаміну D3. Продемонстровано динамічні зміни даних АОС при використанні оптимізованої терапії, окреслено характер асоціативних зв'язків за рівнями Fe, вільного тироксину й адипонектину.

Достовірність наукових результатів дисертаційної роботи забезпечена обсягом проведених досліджень (проведено аналіз результатів обстеження когорти зі 136 пацієнтів, На підставі впровадженого методу лікування, автором сформовано 2 групи порівняння: 60 дітей отримували комплексну оптимізовану терапію (перша група), а 51 пацієнт - базову терапію (друга група). Контрольна група складалася з 25 здорових обстежених дітей відповідного віку і статі.

Висновки та рекомендації відповідають поставленим завданням, пов'язані з результатами власних досліджень, повністю відображають суть роботи, її наукову новизну, теоретичну і практичну значимість. У роботі дотримані принципи захисту прав людини, яка виступає об'єктом біомедичних досліджень, правила біоетики не порушені.

Наукова новизна отриманих результатів

Виявлено закономірності розвитку інфекційного процесу у дітей з ГРЗ на фоні підвищення рівнів цитокінів та гіповітамінозу (вітамінів B12, C, D3). Уперше розкриті закономірності метаболічної адаптації дитячого організму під впливом оптимізованої терапії ГРЗ, зокрема, на підставі наявності кореляційних зв'язків лептину з рівнями маркерів запалення. Установлено кореляційні взаємозв'язки вітамінно-мінерального забезпечення із показниками імунного захисту, а саме вмісту Cu та ІФН- γ з концентрацією вітаміну D3.

Розширено існуючі погляди на динамічні зміни функціонування АОС під впливом оптимізації терапії ГРЗ у дитячому віці. Отримано нові результати електронної мікроскопії назофарингеального зішкрібку, які представлені локалізацією кокової флори всередині епітеліальних клітин та у позаклітинному середовищі, установлено каріолізис епітеліоцитів з утворенням значної кількості нуклеол, клітинного детриту, а також периферійне стоншення базальної клітинної мембрани.

Розроблено математичні моделі на основі отриманих даних.

Практичне значення отриманих результатів

Для покращення діагностики та прогнозування перебігу ГРЗ у дітей рекомендовано враховувати поряд із запальними маркерами значення показників метаболічної адаптації – гормонів жирової тканини, адипонектину та лептину, а також мінеральну (Cu, Zn) та вітамінну складову (вітаміни D3, C).

Розроблено та апробовано оптимізовану схему лікування ГРЗ у дітей, яка полягає у доповненні базової терапії препаратами вітамінно-мінерального комплексу та лізоциму.

На основі проведеного множинного логістичного регресійного аналізу для підвищення ефективності лікування дітей з ГРЗ обчислено шанси інфікування *E. coli* (3,14; ДІ = 1,06-9,26, $p=0.03824$), діапазон шансів –1,06-9,26 та концентрації ФНП- α (1,02; ДІ=1,00-1,04, $p=0.04136$), діапазон шансів = 1,08-67,3. Інфікування *Ps. Aeruginosa* підвищується у 1,2 рази за рахунок вмісту лептину (ДІ=1,01-1,44, $p=0,03795$), діапазон шансів для лептину складає 9,00584 (1,13272-71,6025).

Обсяг та структура роботи, оцінка змісту та завершеність 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 із презентацією 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. Описано наукову новизну, практичну цінність отриманих результатів та їх впровадження в клінічну

практику. Крім того, висвітлено особистий внесок автора, представлено апробацію даних, а також структуру та обсяг роботи.

Розділ 1 «Особливості метаболічної адаптації у дітей при гострій респіраторній патології, шляхи корекції (огляд літератури)» складається з семи підрозділів (параграфів) і є оглядом сучасних даних літератури. 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.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить три підрозділи, які розкривають загальну характеристику об'єкту дослідження, принцип формування груп спостереження і характеристику методу лікування, методи дослідження та методи статистичної обробки результатів дослідження.

Розділ 3 «Клініко-лабораторна та цитоморфологічна характеристика дітей груп спостереження із гострою респіраторною патологією верхніх дихальних шляхів» складається з трьох підрозділів. За допомогою клініко-лабораторних досліджень було виділено 114 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, серед яких 33 штами (29,0%) грампозитивних бактерій (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) та 81 штама (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 ($p_5=0,002$), загального білка ($p_5<0,01$), АЛТ ($p_5<0,01$), сечовини ($p_5=0,03$). 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.

Висновки сформульовано чітко, відповідають завданням, обґрунтовані й мають практичну цінність.

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

Особистий внесок аспіранта

Авторка 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

За результатами дослідження опубліковано 11 праць, які достатньо відображають її зміст, відтворюють основні здобутки, обговорюють висловлені ідеї та наукові положення.

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-ій 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 / #244 – Topic: AS03 Bacterial Infections: / AS03d Community-acquired bacterial infections (respiratory) (Durban, South Africa, 14-17.11.2023).

Результати дисертації опубліковані 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 тези доповіді у журналах, збірниках наукових праць та матеріалах конференцій.

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.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Дисертація оформлена згідно з вимогами. Зауважень по суті роботи, методиці виконання, обробці та інтерпретації результатів немає. У роботі виявлені технічні

порушення (в анотації англійською мовою не поставлено абзац після речення: State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University», Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2024). Проте, наведені зауваження не стосуються суті та методології роботи та не зменшують її наукового і практичного значення.

Враховуючи вищезазначене, у порядку наукової дискусії до здобувачки виникли наступні питання:

1. Цитоморфологічна характеристика слизової оболонки назофарингіальної зони у дітей, основні морфологічні характеристики.

2. Які мікроорганізми респіраторного мікробіома були найбільш частими та їх кореляційні взаємозв'язки із запальними маркерами?

Загалом дисертаційне дослідження є завершеним, самостійним науковим доробком, що має вагому наукову та клінічну значущість. Усі зауваження мають здебільшого технічний характер і не впливають на загальну оцінку роботи.

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.

Робота повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради

закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина», а її авторка – Пікіна Ірина Юріївна – заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».

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:

доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри педіатрії та дитячих
інфекційних хвороб
Буковинського державного
медичного університету
МОЗ України

Олена КОЛОСКОВА

