

ВІДГУК

офіційного опонента

**доктора медичних наук, професора Колоскової Олени Костянтинівни,
завідувачки кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету на дисертаційну
роботу аспірантки кафедри педіатрії № 2 Микитюк Юлії Михайлівни
на тему «Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2– асоційованій
пневмонії у дітей», що подана до захисту в разову спеціалізовану вчену раду
ДФ 05.600.157 при Вінницькому національному медичному університеті
ім. М.І. Пирогова, яка створена відповідно до наказу ректора ЗВО ВНМУ
ім. М.І. Пирогова № 24 від 05 лютого 2026 року на підставі рішення Вченої
ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 7 від 05 лютого 2026 року з правом
прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»**

Ступінь актуальності обраної теми. Пневмонія у дітей залишається однією з провідних причин госпіталізацій та смертності у світі, що підтверджується даними ВООЗ та UNICEF: захворювання відповідальне приблизно за кожну сьому смерть серед дітей віком до п'яти років. Пандемія SARS-CoV-2 істотно змінила епідеміологічну ситуацію, збільшивши частоту вірусних уражень легень, тяжкість перебігу пневмонії та ризик розвитку ускладнень.

Особливу актуальність має вивчення ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, оскільки вірус впливає не лише на респіраторний епітелій, але й на судинну систему, спричиняючи ендотеліт, мікротромбування та порушення мікроциркуляції. Відсутність достатньої кількості робіт, присвячених комплексній оцінці лабораторних, інструментальних, цитокінових, коагуляційних та генетичних маркерів у дітей, ускладнює ранню діагностику, прогнозування та формування персоналізованих підходів до лікування.

Результати проведеного дослідження підтверджують, що маркери ендотеліальної дисфункції (ET-1, VEGF), показники згортальної системи (Д-димер, МНВ, ПТЧ) та генетичні фактори (поліморфізм JAK2 V617F) мають прогностичне значення для тяжкості перебігу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії. Висока чутливість та специфічність інструментальних методів (FMD, ТКІМ) дозволяють ефективно оцінювати стан ендотелію та ризик ускладнень.

Таким чином, обрана тема є надзвичайно актуальною, оскільки її результати сприяють підвищенню ефективності ранньої діагностики, стратифікації ризику, прогнозування та індивідуалізації лікування дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією, що має як наукове, так і практичне значення.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України: «Удосконалення діагностики, лікування та визначення прогнозу різних соматичних та орфанних захворювань у дітей» (державна реєстрація № 0119U000327) (2020-2024) та «Надання медичної допомоги дітям із загальними та рідкісними захворюваннями на засадах доказової медицини», № держреєстрації 0124u001369 (2024-2028), де автор була та є їх співвиконавцем.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Науковий рівень дисертації оцінюється як високий та відповідає сучасним вимогам клінічної та експериментальної педіатрії. Дисертаційна робота вперше проводить комплексне дослідження ендотеліальної дисфункції у дітей із негоспітальною пневмонією, асоційованою з SARS-CoV-2, із одночасною оцінкою клініко-анамнестичних, лабораторних, інструментальних, цитокінових, коагуляційних та генетичних показників.

Особливий науковий внесок полягає у:

1. Виявленні частоти та характеристик ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією.

2. Встановленні патогенетичної ролі ендотеліальної дисфункції у формуванні тяжкого перебігу захворювання, підтвердженої підвищенням рівнів ендотеліну-1 та VEGF, а також прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6).
3. Оцінці прогностичного значення лабораторних та інструментальних маркерів (FMD, ТКІМ) для стратифікації ризику тяжкого перебігу та розвитку ускладнень.
4. Виявленні впливу поліморфізму JAK2 V617F на стан ендотелію та його участі у формуванні судинної реактивності, що є новаторським у дитячій популяції.

Методологічно дисертація відзначається поєднанням проспективного когортного дизайну, багаторівневого лабораторного та інструментального обстеження, включно з оцінкою цитокінового профілю та коагуляційних показників. Статистична обробка результатів здійснена із застосуванням варіаційного та кореляційно-регресійного аналізу, що підвищує надійність та обґрунтованість отриманих висновків.

Таким чином, дисертаційна робота має високий науковий рівень, забезпечує нові знання про механізми ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією та створює підґрунтя для подальших досліджень і впровадження персоналізованих підходів у педіатричну практику.

Результати дисертаційної роботи отримали належне висвітлення у фахових наукових виданнях та були представлені на міжнародних науково-практичних конференціях. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, серед яких 4 статті у фахових виданнях України (у тому числі 2 – у виданнях, що індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus), а також 5 публікацій у матеріалах наукових форумів.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів дисертаційного дослідження полягає у вперше здійсненому комплексному вивченні ендотеліальної дисфункції у дітей із

негоспітальною пневмонією, асоційованою з SARS-CoV-2, із одночасною оцінкою клініко-анамнестичних, лабораторних, інструментальних, цитокінових, коагуляційних та генетичних показників.

В дисертаційній роботі Микитюк Юлії Михайлівни вперше встановлено:

1. Частоту та специфічні характеристики ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією залежно від тяжкості перебігу захворювання.
2. Патогенетичне значення ендотеліальної дисфункції у розвитку тяжкого перебігу, зокрема достовірне підвищення рівнів ендотеліну-1 та VEGF, а також прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6), що підтверджує інтегральну роль судинного та запального компонентів.
3. Прогностичну цінність лабораторних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції (FMD, ТКІМ) для стратифікації ризику тяжкого перебігу та розвитку ускладнень.
4. Вплив поліморфізму JAK2 V617F на рівень ендотеліну-1, VEGF та інструментальні показники (FMD, ТКІМ), що свідчить про генетичну детермінованість судинної реактивності у дітей.
5. Вікові особливості інструментальних маркерів ендотеліальної функції та їх кореляцію з клінічним перебігом захворювання.

Повнота викладу результатів дослідження забезпечена у серії наукових публікацій, які охоплюють як теоретичні аспекти патогенезу SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії, так і практичне застосування отриманих даних для прогнозування тяжкості перебігу та ускладнень у дітей. Опубліковані праці відображають комплексний підхід здобувача до аналізу даних, методологічну обґрунтованість і систематизацію отриманих результатів, що забезпечує надійність висновків та їхню використаність у клінічній практиці.

Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукова обґрунтованість дисертаційного дослідження Микитюк Юлії Михайлівни підтверджується системним застосуванням сучасних клініко-

лабораторних, інструментальних та молекулярно-генетичних методів оцінки стану ендотелію у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою негоспітальною пневмонією. У роботі використано комплексне обстеження 160 дітей віком від 1 місяця до 18 років (основна група) та 40 практично здорових дітей (контрольна група), включаючи клінічне спостереження, збір анамнезу та фізикальне обстеження; лабораторні методи – визначення загальноклінічних показників, біохімічних маркерів запалення (СРП, прокальцитонін, ІЛ-1, ІЛ-6), показників системи згортання крові (Д-димер, МНВ, ПТЧ, фібриноген), рівня ET-1 та VEGF, а також поліморфізму гена JAK2 V617F; інструментальні методи – рентгенографія органів грудної клітки, доплерографія сонної артерії, вимірювання потокоопосередкованої дилатації (FMD) та товщини інтима-медіа (ТКІМ). Статистична обробка результатів проводилась за допомогою варіаційної статистики та кореляційно-регресійного аналізу.

Отримані результати логічно пов'язані з поставленою метою та завданнями роботи і обґрунтовано відображають механізми розвитку ендотеліальної дисфункції, взаємозв'язок запального та судинного компонентів, а також роль генетичних детермінант у формуванні тяжкого перебігу захворювання.

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертанта відповідають обраній темі, оскільки:

1. Встановлено специфічні клініко-лабораторні та інструментальні маркери ендотеліальної дисфункції у дітей з SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією.
2. Обґрунтовано прогностичну цінність показників ET-1, VEGF, FMD та ТКІМ для стратифікації ризику тяжкого перебігу та розвитку ускладнень.
3. Продемонстровано вплив генетичних факторів на судинну реактивність у дитячій популяції, що дозволяє персоналізувати підходи до ведення пацієнтів.
4. Рекомендації щодо включення маркерів ендотеліальної дисфункції у комплекс обстеження дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією

мають практичне значення для ранньої діагностики, прогнозування та профілактики ускладнень.

Таким чином, наукові результати дисертації цілком відповідають темі дослідження, підтверджують її актуальність і забезпечують наукову основу для впровадження у клінічну практику.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Рівень виконання поставленого наукового завдання у дисертаційній роботі оцінюється як високий. Здобувачка продемонструвала системний підхід до реалізації мети дослідження, послідовно вирішуючи всі визначені завдання, що включали комплексний аналіз клініко-лабораторних, інструментальних та молекулярно-генетичних показників у дітей із SARS-CoV-2–асоційованою пневмонією. Методологія наукової діяльності застосована на високому рівні: Микитюк Юлія Михайлівна правильно обрала і обґрунтувала методи збору та обробки даних, статистичні підходи для оцінки взаємозв'язків та прогнозних моделей, а також сучасні підходи до оцінки ендотеліальної функції та генетичних детермінант. Це дозволило не лише отримати достовірні результати, а й критично їх інтерпретувати, формулювати науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації, що свідчить про високий рівень оволодіння здобувачкою методологією проведення самостійного наукового дослідження.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Теоретично робота поглиблює розуміння патогенетичних механізмів SARS-CoV-2–асоційованої пневмонії у дітей, зокрема ролі ендотеліальної дисфункції, запальної відповіді та коагуляційних порушень у формуванні тяжкого перебігу захворювання. Вперше встановлено взаємозв'язок лабораторних і інструментальних маркерів ендотеліального ушкодження з клінічною тяжкістю пневмонії та визначено вплив поліморфізму JAK2 V617F на судинну реактивність у дитячій популяції, що створює наукову базу для подальших досліджень у сфері персоніфікованої медицини.

Практичне значення роботи полягає у обґрунтуванні включення визначення рівнів ендотеліну-1 та VEGF, а також показників системи згортання крові (Д-димер, МНВ, ПТЧ, фібриноген) до комплексу обстеження дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. Використання неінвазивних інструментальних методів оцінки ендотеліальної функції – FMD та ТКІМ – дозволяє ранньо виявляти тяжкий перебіг, стратифікувати ризики та контролювати ефективність терапії. Врахування генетичного маркера JAK2 V617F сприяє індивідуалізації підходу до ведення пацієнтів та прогнозування ускладнень. Отримані результати можуть бути впроваджені у клінічну практику дитячих інфекційних та педіатричних відділень для підвищення ефективності діагностики, лікування та профілактики тяжких форм SARS-CoV-2-асоційованої пневмонії.

Наукові результати впроваджено в клінічну практику лікарень: КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня Вінницької обласної ради»; КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради»; КНП «1 Територіальне медичне об'єднання м. Львова», ВП «Лікарня Святого Миколая»; КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» Чернівецької міської ради», м. Чернівці.

Результати дисертаційного дослідження використовуються в навчальному процесі лекцій та практичних занять, у наукових дослідженнях кафедр: педіатрії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова, педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету МОЗ України; педіатрії № 2 Полтавського державного медичного університету МОЗ України.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота побудована у відповідності до вимог МОН України і має традиційну структуру. Вона включає анотацію, вступ, огляд літератури, розділ з дизайном, матеріалами та методами дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки з практичними рекомендаціями, список використаних джерел і додатки. Робота викладена українською мовою на 200 сторінках та ілюстрована 79 таблицями і 21 рисунком. Анотація представлена

українською та англійською мовами і коротко відображає суть дослідження, його основні результати та ключові висновки.

У вступі обґрунтовано вибір теми та її актуальність для сучасної педіатричної науки і практики. Чітко сформульовані мета й завдання роботи, визначено об'єкт та предмет дослідження, описано використані методи. Окремо висвітлено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, наведено напрями їх впровадження в діяльність закладів охорони здоров'я, зазначено апробацію результатів та особистий внесок автора.

Перший розділ «Огляд літератури» присвячений аналізу сучасних наукових даних щодо патогенезу, клінічного перебігу, діагностики та прогнозування пневмонії у дітей. У ньому узагальнено результати вітчизняних і зарубіжних досліджень, розкрито етіологічні чинники та патофізіологічні механізми розвитку негоспітальної пневмонії, охарактеризовано основні клінічні прояви захворювання, особливо при SARS-CoV-2-асоційованій інфекції. Значну увагу приділено особливостям імунної відповіді та ролі ендотеліальних порушень у розвитку судинних змін і можливих клінічних наслідків.

Другий розділ «Дизайн, матеріали та методи дослідження» описує концепцію та структуру наукової роботи, клінічну характеристику сформованих груп спостереження та методологію дослідження. Детально викладено застосовані лабораторні, інструментальні та генетичні методи, а також підходи до статистичної обробки і інтерпретації даних, що забезпечує наукову обґрунтованість отриманих результатів.

У третьому розділі представлені результати дослідження ендотеліальної дисфункції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованою негоспітальною пневмонією та її взаємозв'язок із запальною відповіддю і станом гемостазу. Проведено комплексну оцінку лабораторних і інструментальних маркерів судинного ушкодження, виявлено кореляції між рівнями прозапальних маркерів (СРБ, прокальцитонін, фібриноген) та концентраціями ендотеліну-1 і VEGF, що свідчить про посилення ендотеліальної дисфункції. Інструментальні показники, зокрема товщина комплексу інтима-медіа і потокозалежна вазодилатація плечової артерії, також корелюють із вираженістю запальної відповіді.

Встановлено, що підвищення рівня Д-димеру супроводжується зростанням маркерів судинного ушкодження, що підкреслює роль коагуляційних порушень у формуванні ендотеліальної дисфункції.

Четвертий розділ присвячено впливу генетичних факторів на ендотеліальні порушення, зокрема поліморфізму JAK2V617F, який асоціюється з тяжким перебігом пневмонії, більш вираженими клінічними проявами дихальної недостатності та підвищеними показниками запалення, коагуляції і ендотеліального ушкодження.

П'ятий розділ містить оцінку прогностичної значущості лабораторних і інструментальних показників ендотеліальної дисфункції та формування комплексу маркерів для прогнозування тяжких форм захворювання, що сприяє підвищенню точності діагностики, оптимізації лікування і зниженню ризику ускладнень.

У шостому розділі проведено системний аналіз і узагальнення результатів із порівнянням із даними вітчизняних та зарубіжних досліджень, що дозволило зробити глибокі теоретичні висновки. Кожен розділ завершується проміжними висновками та переліком наукових публікацій. Науковий матеріал викладено послідовно й повно, що забезпечує цілісне сприйняття дослідження. Узагальнені висновки та практичні рекомендації дисертації повністю відповідають меті та завданням роботи.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних і зарубіжних публікацій, що підтверджує ретельне опрацювання літератури за темою дослідження.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати проведеного дисертаційного дослідження мають практичне значення і можуть бути впроваджені у клінічну діяльність для покращення діагностичних та прогностичних підходів у веденні дітей із SARS-CoV-2-асоційованою пневмонією. Крім того, матеріали роботи можуть стати корисними як для подальших наукових досліджень у цій галузі, так і для навчального процесу підготовки лікарів різних спеціальностей.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Дисертаційна робота Микитюк Ю.М. виконана і оформлена на належному рівні відповідно до сучасних вимог. Структура роботи є повною, матеріал подано послідовно й логічно, на високому науковому рівні викладу. Разом із тим, у тексті зрідка трапляються дещо ускладнені формулювання та поодинокі технічні помилки, які не впливають на змістову складову та загальну наукову цінність роботи.

У межах наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. Які, на Ваш погляд, лабораторні та інструментальні маркери ендотеліальної дисфункції є ключовими, що їх найбільш доцільно використовувати для прогнозування тяжкості SARS-CoV-2–асоційованої пневмонії у дітей?
2. Чи виявлені у вашому дослідженні генетичні поліморфізми можна вважати незалежними факторами ризику тяжкого перебігу пневмонії, чи вони реалізуються у взаємодії із системною запальною відповіддю?
3. Чи є доцільним розширення рутинного клінічного спостереження дітей із пневмонією дослідженим Вами комплексом лабораторних, інструментальних і генетичних маркерів, і якщо так, то на якому етапі захворювання?
4. Які подальші дослідження ви плануєте для уточнення механізмів ендотеліальної дисфункції та її ролі у формуванні ускладнень SARS-CoV-2–асоційованої пневмонії у дітей?

У цілому дисертаційна робота є завершеним і самостійно виконаним науковим дослідженням, яке має суттєву наукову та клінічну цінність. Висловлені зауваження носять переважно технічний характер і не впливають на загальне позитивне враження від роботи та її оцінку.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Аналіз дисертаційної роботи Микитюк Юлії Михайлівни свідчить про самостійність проведеного дослідження та його відповідність принципам академічної доброчесності. Результати роботи є оригінальними, а виклад матеріалу не

містить порушень правил використання наукових джерел. Публікації, пов'язані з темою дисертації, відповідають етичним нормам наукових праць і не містять ознак академічного плагіату.

За результатами перевірки тексту дисертації спеціалізованим програмним забезпеченням «StrikePlagiarism» встановлено високий рівень унікальності — 93,25 %. Це підтверджує відсутність неправомірних текстових запозичень та належне оформлення посилань на використані джерела інформації.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота **Микитюк Юлії Михайлівни** на тему *«Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2-асоційованій пневмонії у дітей»*, представлена для здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» та спеціальністю 228 «Педіатрія», є завершеним і самостійним науковим дослідженням. У ньому вирішено актуальне завдання сучасної педіатрії – вдосконалення підходів до діагностики та комплексної оцінки ендотеліальної дисфункції у дітей із негоспітальною пневмонією, пов'язаною з SARS-CoV-2, на основі аналізу клінічних, лабораторних, інструментальних і генетичних показників, а також визначення їх прогностичної значущості щодо перебігу захворювання.

Результати дослідження отримані із застосуванням сучасних методів, відзначаються високим рівнем достовірності та підтверджують наукову цінність роботи. Узагальнення отриманих даних дозволило автору сформулювати обґрунтовані висновки, які логічно випливають із проведеного дослідження та мають практичну спрямованість. Основні положення дисертації пройшли фахове обговорення в науковому середовищі, знайшли відображення у публікаціях автора та були представлені на наукових заходах різного рівня.

За актуальністю теми, обсягом, рівнем науково-методичного виконання, обґрунтованістю застосованих дослідницьких підходів, новизною отриманих результатів та їх практичною спрямованістю дисертаційна робота Микитюк Юлії Михайлівни «Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-2 – асоційованій пневмонії у дітей» повністю відповідає вимогам «Порядку 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 від 12.01.2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ від 21.03.2022 р. № 341, від 19.05.2023 р. № 502 та від 03.05.2024 р. № 507. Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри педіатрії
та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Олена КОЛОСКОВА