

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Саєнка Олександра Сергійовича на тему «Зв'язок сироваткового церулоплазміну з перебігом коронавірусної інфекції, удосконалення діагностики та прогнозування перебігу Long COVID», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Характеристика особистості здобувача

Саєнко Олександр Сергійович у 2018 році закінчив медичний інститут Сумського державного університету за спеціальністю «Лікувальна справа»; з 2018 по 2020 р. навчався в інтернатурі за спеціальністю «Інфекційні хвороби» на базі Харківської медичної академії післядипломної освіти та Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні імені З. Й. Красовицького. У 2020 році вступив до аспірантури у Сумському державному університеті при кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, у 2022 році змінив тему дисертації і почав вивчати проблему Long-COVID, водночас викладає дисципліни «Інфекційні хвороби», «Епідеміологія», «Актуальні проблеми COVID-19», «Актуальні проблеми ВІЛ».

Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні Вченої ради Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол №5 від 12.11.2020), змінено на засіданні Вченої ради Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол №4 від 20.10.2022) та уточнено на засіданні Вченої ради Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол №4 від 14.11.2024). Науковий керівник: д.мед.н., професор Чемич Микола Дмитрович.

За час навчання в аспірантурі Саєнко О.С. опанував та володіє сучасними методами наукових досліджень. Дисертант проявив глибокий інтерес до проблем обраної теми та продемонстрував високий методологічно обґрунтований рівень наукових досліджень, а також зарекомендував себе як сумлінний дослідник, який відзначається високою працездатністю, цілеспрямованістю, активністю, відповідальністю, наполегливістю, здатністю планувати та проводити дослідження, вирішувати наукові завдання, опрацьовувати літературу та публікувати отримані результати. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 1 стаття, яка індексується у БД Scopus, 3 статті – у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у періодичних виданнях інших держав; 6 тез у матеріалах Міжнародних та Всеукраїнських конференцій. Здобувач приймав участь у роботі вітчизняних та міжнародних наукових конференцій, де і апробував основні результати дисертації. Результати, які висвітлені в публікаціях, можуть бути використаними для діагностики Long-COVID. Дисертант провів всі заплановані дослідження, завершив написання дисертаційної роботи, виконав

всі вимоги, необхідні для захисту результатів, з наступним присудженням ступеня доктора філософії.

Актуальність теми

Пандемія COVID-19 стала потужним викликом для світової системи охорони здоров'я, змусивши переглянути усталені підходи до діагностики, лікування та моніторингу інфекційних захворювань.

У Сумській області зареєстровано понад 245 тис. лабораторно підтверджених випадків COVID-19, з яких приблизно 3,7 тис. завершилися летально, що становить 1,5 %. Такий рівень показників в Україні та регіоні, у порівнянні зі світовими даними, пояснюється обмеженим наглядом за захворюваністю та смертністю після скасування карантинних заходів Центром контролю та профілактики хвороб. Унаслідок цього у світі продовжує зростати кількість перехворілих, тоді як рівень смертності знижується.

Після завершення гострої фази хвороби у значної частини пацієнтів зберігаються прояви Long COVID, які можуть тривати від кількох тижнів до багатьох місяців і навіть років. Відсутність централізованого реєстру в Україні унеможливорює точну оцінку поширеності цього стану, а військові дії та обмежений доступ до медичних послуг значно ускладнюють підтвердження діагнозу. За різними оцінками, 20–30 % пацієнтів продовжують страждати від симптомів Long COVID.

Церулоплазмін – багатофункціональний білок із потужними антиоксидантними, імуномодулювальними та захисними властивостями, розглядається як перспективний маркер тяжкості інфекційного процесу та його довготривалих наслідків. Вивчення зв'язку між рівнем цього білка та особливостями перебігу Long COVID відкриває нові можливості для персоналізованого підходу до ведення пацієнтів із постковідним синдромом.

У цьому контексті представлена дисертаційна робота має значну наукову й практичну цінність, оскільки спрямована на вирішення одного з актуальних завдань сучасної медицини – удосконалення методів діагностики та прогнозування затяжного перебігу COVID-19 шляхом оцінки рівня церулоплазміну в сироватці крові. Отримані результати можуть сприяти підвищенню ефективності медичної допомоги та покращенню якості життя пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною планових тем науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету «Клініко-епідеміологічні особливості перебігу вірусних, бактеріальних та паразитарних інфекцій у залежності від імунологічних, генетичних та метаболічних факторів, оптимізація діагностично-лікувальних заходів» (номер державної реєстрації - 0121U11571) термін виконання - 01.22-01.27. Дисертант є виконавцем вказаних досліджень.

Біоетична експертиза дисертаційних досліджень

Комісія з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету в результаті перевірки наданих матеріалів дисертаційного дослідження, в рамках планування дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, яке виконувалось аспірантом кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, погодила експериментальний дизайн (протокол № 5/12 від 03.12.2020 р.), після зміни теми на «Зв'язок сироваткового церулоплазміну з перебігом коронавірусної інфекції, удосконалення діагностики та прогнозування перебігу Long COVID» погодила експериментальний дизайн (протокол № 4/11 від 08.11.2022 р.). В результаті перевірки наданих матеріалів дисертаційного дослідження, в рамках виконання дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, ухвалила (протокол № 1/12 від 17.12.2024 р.), що дане наукове дослідження відповідає вимогам Закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст.7, 8, 12, керівництву ICH GCP (2008р.), GLP (2002р.), вимогам та типовим положенням наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики».

Особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи

Дисертант самостійно сформулював мету та завдання дослідження, визначив об'єкт та предмет дослідження, продумав дизайн та провів аналіз літературних джерел. Здобувач самостійно сформував групи зразків для лабораторного дослідження. Дисертант самостійно проаналізував отримані результати статистичними методами дослідження та зробив на їх основі обґрунтовані висновки, які виносяться на захист дисертаційного дослідження. Здобувач самостійно оформив матеріали дисертації. Гематологічні дослідження, дослідження системи гемостазу, біохімічні дослідження, визначення рівня прокальцитоніну та D-димеру, визначення рівня церулоплазміну сироватки крові турбідиметричним методом було проведено у лабораторіях Університетської клініки Сумського державного університету, медичного центру «Еледія» та КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького».

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані в дисертації

Дослідження проводилось серед пацієнтів які мали COVID-19 та отримували лікування у КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького», пацієнтів що перенесли COVID-19 у минулому та проходили лікування / профілактичні огляди в Університетській клініці Сумського державного університету.

Дизайн дослідження передбачав формування груп дослідження та порівняння із застосуванням критеріїв залучення та вилучення, які виключали ризик похибки відбору. Із урахуванням цих критеріїв було сформовано 3

групи: група А – пацієнти з COVID-19, яка була поділена на 2 підгрупи А-I – із середнім ступенем тяжкості та А-II – тяжким; група В – пацієнти з LC, яка була поділена на 4 підгрупи за періодом після одужання COVID-19 (тривалість Long-COVID): В-I – до 3 міс, В-II – 3-6 міс, В-III – 6-12 міс, В-IV – більше 12 міс. Окремо сформована група порівняння, це група С, практично здорових осіб. За віком та статтю групи були співставними.

У пацієнтів проводився збір епідеміологічних та клінічних даних, визначення лабораторних показників (гематологічні, біохімічні, дослідження системи гемостазу та визначення рівня сироваткового церулоплазміну), а також розрахунок показників ендогенної інтоксикації, неспецифічної реактивності та запалення.

Кількісні дані перевірялися на відповідність нормальному розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі та рівності дисперсій використовувався t-тест Стюдента для незалежних вибірок. Для порівняння більше, ніж двох незалежних груп із нормальним розподілом і рівними дисперсіями застосовували ANOVA.

У разі відсутності нормального розподілу використовувався U-критерій Манна-Уїтні, з оцінкою статистичної значущості за критичними значеннями. Дані описувалися як медіана та квартилі (Me, Q1–Q3).

Для номінальних змінних використовувався χ^2 -критерій Пірсона. При малих вибірках (менше 20) та очікуваних частотах менше 5 – точний критерій Фішера. Дані подавалися у вигляді абсолютних значень і відсотків.

Кореляційний аналіз проводився за Спірменом для непараметричних, та за Пірсоном — для параметричних даних із лінійним зв'язком. ROC-аналіз використовувався для оцінки діагностичної точності та визначення оптимального порогового значення. Для підтвердження зв'язків між церулоплазміном та іншими змінними використовувалися лінійна (для кількісних) і логістична (для дихотомічних) регресії. Для прогнозування використовувався алгоритм Random Forest із включенням усіх доступних маркерів.

Для статистичних розрахунків використовувався програмний пакет Stata/SE 18 (виробник StataCorp LLC), який ліцензовано для використання у Сумському державному університеті. Результати вважалися статистично значущими з імовірністю понад 95% ($p < 0,05$).

Дисертаційне дослідження Сасенка Олександра Сергійовича виконане за допомогою сучасних методів досліджень на високому методичному рівні. Наукові положення та висновки, а також практичні рекомендації достатньо обґрунтовані та є логічним продовженням результатів. Висновки відповідають поставленій меті та завданням дисертації.

Наукова новизна результатів

У дисертаційній роботі Сасенка О.С. вперше:

- доведено можливість встановлення важкого перебігу на догоспітальному етапі у пацієнтів із COVID-19 на підставі обчислення інтегрального індексу тяжкості COVID (при його значенні $\geq 1,382$) за

допомогою розробленої і апробованої формули, що враховує дані об'єктивних обстежень (сатурації кисню, частоти дихання, температури тіла, тривалості температури, частоти серцевих скорочень) ($p < 0,05$);

- виявлено підвищення рівня сироваткового церулоплазміну у хворих із Long COVID (у 1,96 раза) та сильну кореляцію з періодом після завершення COVID-19 ($p < 0,05$). Встановлено, що у пацієнтів із симптомами Long COVID (головний біль, погіршення настрою, розлади сну / безсоння, занепокоєння / тривога, аносмія / агеusia / утруднене ковтання, нестабільність постави або ходи / тремор, загальна слабкість / втома), підвищеними (ШТ, ПІ, ІЛ ШОЕ), зниження (КР, Ілімф), спостерігається підвищення концентрації сироваткового церулоплазміну ($p < 0,05$);

- доведено, що про збереження Long COVID протягом щонайменше 3 місяців свідчить концентрація церулоплазміну на рівні 34,00–44,00 мг/дл; 6 місяців – 44,00–47,00 мг/дл; 9 місяців – 47,00–62,80; 12 місяців – 62,80–90,50 мг/дл ($p < 0,05$);

- встановлено при COVID-19 підвищення показників ендогенної інтоксикації (НІф (у 1,63 раза), ЛІІ (у 3,14), Іагр (у 2,96), ГПІ (у 3,95), ІЗЛК (у 1,47), РВН (у 1,81), ІІІІ та ІІІ (у 1,12 та 8,33; при Long COVID у 1,04 та 2,17)) та запалення (СІЗ (у 1,39), ІК (у 1,36), ІЛ ШОЕ (у 2,65; при Long COVID у 2,45)); зниження неспецифічної реактивності (ІСЕЛ (у 3,33), ІА (у 1,71), КР та Ілімф (у 1,33 та 1,40; при Long COVID у 1,14 та 1,13)) ($p < 0,05$). Для Long COVID у більш віддаленому періоді захворювання характерно зниження ендогенної інтоксикації (ГПІ (з 0,76 до 0,41) та ПІ (з 0,41 до 0,12) та активності запалення (ІЛ ШОЕ (з 2,80 до 1,55)), підвищення неспецифічної реактивності (ІСЕЛ (з 0,04 до 0,08)), що корелює із терміном після підтвердження COVID-19 ($p < 0,05$).

Уточнено наукові дані щодо:

- синдромів при COVID-19, які є домінуючими: загальноінтоксикаційний (слабкість / втома (93,55 %), лихоманка / ломота в тілі (70,97 %), біль у м'язах (48,39 %), втрата апетиту (38,71 %)); катаральний (кашель (70,97 %), чхання / нежить (41,94 %), біль у горлі (38,71 %)); респіраторний (задишка (41,94 %)), а також ознаки ураження нервової системи (головний біль (74,19 %), погіршення настрою та розлади сну / безсоння (по 48,39 %)) ($p < 0,05$);

- домінуючих симптомів, у яких при Long COVID, порівняно з іншими, є ознаки ураження нервової системи: головний біль, погіршення настрою, безсоння / розлади сну, занепокоєння / тривога, нестабільність постави / ходи, аносмія / агеusia / утруднене ковтання, а також загальна слабкість / втома та задишка ($p < 0,05$).

Доповнено наукові дані щодо:

- лабораторних змін при COVID-19, а саме: підвищення середнього вмісту та концентрації гемоглобіну у еритроцитах, рівня паличкоядерних нейтрофілів, фібриногену та протромбінового індексу; зниження кількості тромбоцитів, лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, середнього об'єму

еритроцитів, рівня протромбінового часу та міжнародного нормалізованого відношення ($p < 0,05$);

- при COVID-19 та Long COVID відбувається підвищення кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, сегментоядерних нейтрофілів, швидкості осідання еритроцитів; гематокрит знижується при COVID-19, а при Long COVID підвищується, в останніх також підвищується ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів

Для встановлення тяжкого ступеня гострого респіраторного захворювання спричиненого SARS-CoV-2 на підставі об'єктивних обстежень (сатурація кисню, частота дихання, температура тіла, тривалість температури, частота серцевих скорочень) слід використовувати розроблений інтегральний індекс тяжкості COVID-19. Пацієнтів у яких ІТсovid $\geq 1,382$ рекомендовано розглядати як із тяжким перебігом.

Для уточнення діагнозу Long COVID, під час первинного огляду пацієнта, рекомендовано акцентувати увагу на наступних симптомах ураження нервової системи: головний біль, погіршення настрою, занепокоєння / тривога, безсоння / розлади сну, аносмія / агеvзія / утруднене ковтання, нестабільність постави / ходи, а також загальна слабкість / втома ($p < 0,05$).

З метою прогнозування перебігу Long COVID, у пацієнтів рекомендовано проводити визначення інтегральних індексів ендогенної інтоксикації, активності запалення та неспецифічної реактивності. При виявленні запальних змін (ІПТ $> 13,64$, ІП $> 0,19$; ІЛ ШОЕ $> 1,08$) та зниження реактивності (КР $< 0,37$, Ілімф $< 0,43$), слід досліджувати концентрацію сироваткового церулоплазміну. Його значення у діапазоні 34,00–44,00 мг/дл свідчить про збереження Long COVID протягом щонайменше 3 місяців; 44,00–47,00 мг/дл – 6 місяців; 47,00–62,80 – 9 місяців, 62,80–90,50 мг/дл – 12 місяців. Наступні обстеження рекомендовано здійснювати не рідше одного разу на 6 місяців до нормалізації концентрації церулоплазміну.

Отримані результати дослідження можуть бути використані у практичній роботі лікарів інфекціоністів, загальної практики-сімейної медицини, неврологів, реаніматологів тощо.

Результати дослідження впроваджено у навчальний та науковий процес: кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету; кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету.

Отримані результати наукової роботи впроваджено в практичну медичну діяльність лікувально-профілактичних закладів: Університетської клініки Сумського державного університету; КНП Сумської обласної ради

«Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького»; Університетської клініки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня»; КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача

Опубліковані матеріали дисертаційної роботи українською та англійською мовами було отримано та опрацьовано за безпосередньої участі здобувача під керівництвом наукового керівника. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «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 січня 2022 р. № 44.

За матеріалами дисертації здобувачем опубліковано 11 наукових праць: 1 стаття, яка індексується у БД Scopus, 3 статті – у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у періодичних виданнях інших держав (у виданнях країни Європейського Союзу (Польща)); 6 тез у матеріалах Міжнародних та Всеукраїнських конференцій.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Saienko, O., & Chemych, M.** (2024). Changes in indicators of endogenous intoxication, nonspecific reactivity, and inflammation caused by SARS-CoV-2. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 12(2), 422-430. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):422-430](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):422-430).

2. **Saienko O. S., & Chemych, M. D.** (2024). Clinical and epidemiological features of the course of coronavirus infection depending on the period of illness. *Infectious Diseases – Infektsiyni Khvory, (3)*, 28–34. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14874>.

3. **Saienko O. S., & Chemych M. D.** (2024). Serum ceruloplasmin as a prognostic indicator of Long COVID. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 1(3), 173-179. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-3-174-173-179>.

4. Svitailo, V. S., Chemych, M. D., & **Saienko, O. S.** (2023). Long COVID and associated injuries of the cardiovascular and nervous systems. *Infectious Diseases – Infektsiyni Khvory*, (4), 49–54. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13701>.

5. **Saienko, O., Chemych, M., & Svitailo, V.** (2023). Long COVID, neurological and cardiovascular disorders. *Journal of Education, Health and Sport*, 13(3), 381–393. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.048>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Міжнародна науково-практична конференція «Perspectives of development of science and practice» (14–17 грудня 2021 р., м. Прага, Чехія).

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (24–25 листопада 2022 р., м. Київ, Україна).

3. Науково-практична конференція «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (29–30 листопада 2023 р., м. Київ, Україна).

4. Міжнародна науково-практична конференція «Innovative approaches to solving scientific problems» (16–19 травня 2023 р., м. Токіо, Японія).

5. Науково-практична конференція «Сучасні інфекційні захворювання. Цікаві кейси з інфекційних хвороб із практики лікаря» (9–10 травня 2024 р., м. Київ, Україна).

6. Міжнародна науково-практична конференція «Global Trends and Direction of Scientific Research Development» (31 липня – 2 серпня 2024 р., м. Гамбург, Німеччина).

7. Міжнародна науково-практична конференція «Questions regarding the problems of higher education» (4–6 березня, 2024 р., м. Бордо, Франція).

8. Міжнародна медична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Biomedical Perspectives IV» (24–25 квітня, 2024 р., м. Суми, Україна).

9. Всеукраїнська науково-практична конференція «Глобальні інфекційні виклики сьогодення» (16–17 травня 2024 р., м. Чернівці, Україна).

10. Науково-практична конференція «Сучасні інфекційні захворювання, ускладнення та суміжна патологія. Що нового у клініці, діагностиці, лікуванні та профілактиці?» (6–7 березня 2025 р., м. Київ, Україна).

Оцінка мови та стилю дисертації

Матеріали дисертаційної роботи викладено академічною державною мовою чітко і зрозуміло, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання, змісту, структури, обсягу та оформлення. Матеріали ілюстровані численними рисунками і таблицями.

Відповідність фаху

Дисертаційна робота повністю відповідає спеціальності 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Саєнка Олександра Сергійовича на тему «Зв'язок сироваткового церулоплазміну з перебігом коронавірусної інфекції, удосконалення діагностики та прогнозування перебігу Long COVID», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою Strike Plagiarism Sumy State University від 24.04.2025). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, з посиланнями на першоджерела, і не мають ознак плагіату чи навмисних спотворень. Подані до захисту наукові досягнення є власними напрацюваннями аспіранта Саєнка Олександра Сергійовича та не мають ознак порушення академічної доброчесності.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Саєнка Олександра Сергійовича на тему: «Зв'язок сироваткового церулоплазміну з перебігом коронавірусної інфекції, удосконалення діагностики та прогнозування перебігу Long COVID» за актуальністю завдань, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам п. 6, 7, 8, 9 «Про затвердження 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 № 44 від 12.01.2022 року, а дисертант, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Головуюча на засіданні,
заступниця голови апробаційної ради,
завідувачка кафедри внутрішньої
та сімейної медицини,
докторка медичних наук, професорка



Людмила ПРИСТУПА