

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Павлишин Галини Андріївни, завідувачки кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на дисертацію Профатило Анастасії Олександрівни «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією», подану на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

1. Актуальність обраної теми дисертації. Неонатальна енцефалопатія займає одне з провідних місць у структурі патології новонароджених і залишається однією з основних причин смертності дітей у ранньому віці, незалежно від рівня економічного розвитку країни. Висока смертність серед пацієнтів з неонатальною енцефалопатією пов'язана з тяжкістю клінічного стану, швидким прогресуванням захворювання, а також недостатньою ефективністю сучасних методів діагностики та терапії. Одним із ключових патогенетичних факторів неонатальної енцефалопатії є поєднання гіпоксії-ішемії та системного запального процесу, що виникає. Запальна реакція у новонароджених із неонатальною енцефалопатією розвивається в перші тижні життя і часто корелює з тяжкістю ураження головного мозку.

Водночас, на сьогодні вже доведено зв'язок між мозковою регуляцією та функцією кишечника, підтверджено взаємодію мікробіому кишечника з розвитком нервової системи, психонейроімунологічну функцію із залученням цитокінів, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі (G. Chen et al., 2023)) Вісь кишківник–мозок здатна модулювати розвиток, функціонування нервової системи в різних напрямках, тому відновлення, нормалізація кишкової мікрофлори має вирішальне значення для відновлення пошкоджень мозку (J. Lu, E.C. Claud, 2019). При неонатальній енцефалопатії спостерігаються зміни кишкового мікробіому, виникають запальні реакції, спричинюючи додаткові ризики для хворих новонароджених. Цей процес може впливати на функції імунної системи, що робить необхідним детальне вивчення взаємозв'язку між змінами мікробіому та запальною відповіддю у цієї категорії пацієнтів.

Глибоке вивчення механізмів запалення та мікробних змін складу мікробіому при неонатальній енцефалопатії має важливе значення для

неонатальної інтенсивної терапії. Розуміння цих процесів дозволить поліпшити ранню діагностику неонатальної енцефалопатії, сприятиме впровадженню ефективних терапевтичних стратегій та зменшенню рівня смертності новонароджених за рахунок раннього втручання та індивідуалізованого підходу до лікування. Підвищення інформованості фахівців про патогенетичні механізми неонатальної енцефалопатії та їх вплив на стан дитини є важливим кроком до покращення їхнього подальшого прогнозу.

2. Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри педіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету «Інфекційні та соматичні захворювання у дітей: особливості перебігу на сучасному етапі та шляхи удосконалення їх лікування» (№ реєстрації 0120U102150). Здобувач є співвиконавцем роботи.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації, їх достовірність та новизна. В рамках дисертаційного дослідження з метою вивчення клінічних та патогенетичних особливостей неонатальної енцефалопатії було обстежено 119 дітей віком від 8 до 35 днів. У вибірку увійшли 87 новонароджених із неонатальною енцефалопатією різного ступеня тяжкості та 32 практично здорові дитини, які склали контрольну групу. Даний дизайн дослідження дозволив провести порівняльний аналіз, виявивши ключові відмінності у стані здоров'я дітей із неонатальною енцефалопатією та здорових новонароджених.

Автор ретельно вивчила анамнестичні дані кожної дитини, включаючи: перебіг антенатального та перинатального періодів, особливості вигодовування, наявність супутніх патологій та ускладнень, які могли вплинути, на стан здоров'я новонароджених і прогноз їхнього подальшого розвитку. Проведено комплексне клінічне обстеження для оцінки неврологічного статусу, загального стану дитини та ознак системних порушень, що сприяло виявленню факторів ризику та клінічних проявів неонатальної енцефалопатії.

У роботі використано спектр сучасних лабораторних методів для вивчення стану кишкового мікробіому і локальної та системної запальної відповіді:

дослідження калу культуральним методом для оцінки складу та видового розмаїття мікрофлори; визначення концентрації фекального кальпротектину методом імуноферментного аналізу для визначення рівня локального запалення в кишечнику; оцінка рівня С-реактивного білка, як маркера гострої фази запалення, рівнів цитокінів інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-10 методом ІФА для визначення активності запального процесу.

Дисертаційне дослідження виконано на високому методичному рівні, що підтверджується застосуванням комплексу сучасних методів діагностики й аналітичних методів. Збір та аналіз даних проводилися з дотриманням усіх етичних і методологічних вимог, забезпечуючи достовірність та обґрунтованість отриманих результатів. Основні наукові положення та висновки логічно випливають із проведених досліджень та ґрунтуються на результатах ретельного аналізу даних. Висновки відповідають поставленим меті та завданням дослідження, підтверджуючи актуальність та наукову значущість роботи. Такий системний підхід дозволив глибше зрозуміти патогенез неонатальної енцефалопатії, виявити ключові патогенетичні механізми, включаючи роль запальних реакцій та показників кишкового мікробіому, а також сформувані науково обґрунтовані рекомендації для покращення діагностики та терапії.

4. Новизна представлених результатів проведених здобувачем досліджень. У рамках даної роботи автором вперше було проведено комплексне дослідження новонароджених з неонатальною енцефалопатією для визначення показників локальної і системної запальної відповіді та стану кишкового мікробіому як у неонатальному, так і в постнатальному періоді. Динамічне спостереження дозволило простежити зміни цих показників на різних етапах розвитку дитини, що раніше не висвітлювалося у такому обсязі.

Удосконалено знання про нормативні значення запальних показників та характеристик мікробіому у новонароджених, що створює базу для ранньої діагностики патологій.

Визначено фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії з урахуванням впливу перинатальних та постнатальних факторів. Встановлено взаємозв'язок між гіпоксією, запальними реакціями та порушенням показників

кишкового мікробіому, що дозволяє глибше зрозуміти механізми розвитку неонатальної енцефалопатії.

Розширено розуміння особливостей розвитку запальної відповіді та змін мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією різного ступеня тяжкості. Вперше проведено порівняльний аналіз динаміки цих показників у дітей із середньою та тяжкою формами захворювання.

Оптимізовано підхід до комплексної терапії новонароджених із неонатальною енцефалопатією, що включає не лише традиційну медикаментозну терапію, а й додаткове застосування пробіотиків.

Таким чином, результати дослідження мають високу наукову та практичну значимість, оскільки не лише розширюють існуючі знання про патогенез неонатальної енцефалопатії, а й пропонують ефективні методи ранньої діагностики та терапії, спрямовані на покращення якості життя новонароджених.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

У роботі представлено матеріали, створені задля поліпшення розуміння клінічних особливостей перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених. Особлива увага приділяється комплексній взаємодії цієї патології з локальною та системною запальною відповіддю на тлі порушень у кишкового мікробіому. Дослідження наголошує на важливості раннього виявлення запальних процесів та розробки оптимальних терапевтичних стратегій.

Одним із ключових завдань є визначення показників локальної та системної запальної відповіді у новонароджених з неонатальною енцефалопатією, що дозволить точніше оцінити їх стан і виробити ефективні стратегії лікування.

У роботі розглядається впровадження математичної прогностичної моделі, призначеної для розрахунку та оцінки рівня запального процесу у новонароджених. Це дозволить своєчасно коригувати наслідки і покращувати результати терапії.

Оптимізовано підходи до вибору методики терапії запальної відповіді. Обґрунтовано ефективність і кращий профіль безпеки застосування пробіотиків нового покоління порівняно з традиційними препаратами, враховуючи можливі несприятливі наслідки для новонароджених із неонатальною енцефалопатією.

Рекомендовано включення пробіотичного препарату в терапію новонароджених з помірною та тяжкою стадією неонатальної енцефалопатії.

Важливим внеском є впровадження результатів дослідження у роботу КНП Сумської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня», КНП «Сумський обласний клінічний перинатальний центр» та КНП «Клінічний перинатальний центр Пресвятої Діви Марії» СМР.

6. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Дисертаційне дослідження представляє собою завершене дослідження, яке має чітко сформульовані мету і завдання. Результати, що висвітлені у дисертації, отримані при обстеженні достатньої кількості новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією.

Дисертаційна робота має не лише наукову новизну, а й практичну цінність. Отримані результати можуть бути використані для подальших наукових розробок, впроваджені в освітні або прикладні програми, а також застосовані для вирішення актуальних завдань у галузі педіатрії та неонатології.

Таким чином, дисертаційне дослідження демонструє високий рівень наукової підготовки, уміння автора працювати з отриманими результатами та здатність формулювати висновки на основі об'єктивних даних. Комплексний підхід, послідовність висновків та відповідність цілей та завдань роблять цю роботу значним вкладом у науку, а її результати мають перспективу для подальшого розвитку та практичного застосування.

7. Рівень виконання поставленого наукового завдання, володіння здобувачем методологією наукової діяльності, повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. Дисертаційна робота виконана на достатньо високому та сучасному науково-методичному рівні. Автор методично правильно підійшла до вирішення поставлених завдань з використанням сучасних інформативних методів дослідження, з наступною математико-статистичною обробкою одержаних даних із застосуванням пакету прикладних статистичних програм, що забезпечило достовірність та репрезентативність отриманих результатів, а також свідчить про ґрунтовне

володіння здобувачем методологією наукової роботи діяльності.

Наукові положення, висновки, рекомендації базуються на результатах, що були отримані у процесі виконання роботи, достатньо аргументовані і відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають об'єктивний характер та цілком логічні, ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі, витікають із власних результатів, що свідчить про їх достовірність та репрезентативність. Таблиці та рисунки підтверджують достовірність отриманих результатів.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті у наукових спеціалізованих виданнях (2 – у виданнях, що включені до наукометричної бази SCOPUS, 2 – у фахових журналах України), а також отримано авторське право на науковий твір в Державному підприємстві «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент). Усі опубліковані матеріали повною мірою відображають висвітлені в дисертації результати дослідження.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Ознак фальсифікації, плагіату або інших порушень норм академічної доброчесності, наукової етики і моралі не встановлено. Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора. Спільно з науковим керівником було обрано вибір напрямку роботи, сформульовані мета і завдання дослідження. Здобувач особисто здійснила інформаційний пошук та огляд літератури, провела всі клінічні обстеження, проаналізувала результати лабораторних досліджень, провела статистичний аналіз одержаних даних, написала й оформила усі розділи дисертації. Формулювання висновків і практичних рекомендацій виконано автором самостійно. Протокол, який був згенерований системою StrikePlagiarism.com, показує високий рівень оригінальності роботи. Наукові досягнення, описані у дисертаційному дослідженні, є власним доробком здобувача, а текст дисертації є оригінальним.

9. Характеристика оформлення та змісту дисертаційної роботи. Дисертація, представлена Профатило Анастасією Олександрівною, написана за класичними принципами. Робота надрукована на 169 сторінках і складається із анотації, вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу

та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 165 джерел, та 3 додатків.

У **вступі** відображена актуальність теми дослідження, описано наукову новизну дослідження, наголошується практична значимість, оскільки результати роботи можуть сприяти покращенню діагностики, прогнозу та лікування новонароджених з неонатальною енцефалопатією. Також чітко сформульовані мета та завдання дослідження.

Перший розділ (огляд літератури) складається з шістьох чітко структурованих підрозділів, в яких відображається глибоке розуміння автором обраної теми. Здобувач, ґрунтуючись на аналізі достатнього об'єму іноземної та вітчизняної літератури за темою дисертації, послідовно висвітлює поточний стан поставленої проблеми. Автором проаналізовано сучасні концепції щодо перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених, включаючи різні аспекти включно з особливостями складу та факторів, що впливають на формування мікробіому у здорових дітей та у новонароджених з неонатальною енцефалопатією, ролі двостороннього зв'язку між кишечником та головним мозком, оцінюванні локальної і системної запальної відповіді із визначенням показників фекального кальпротектину, С-реактивного протеїну та інтерлейкінів, описано сучасні терапевтичні підходи, включаючи використання пробіотичних препаратів, як додаткової терапії у комплексному лікуванні неонатальної енцефалопатії.

У **другому розділі** «Матеріали та методи досліджень» представлено дизайн дослідження, надано критерії включення та виключення із дослідження, описано загальні характеристики новонароджених та принципи формування груп дослідження, наведено матеріали щодо обраних методів клініко-анамнестичного, лабораторного та статистичного аналізу. Дизайн дослідження і розподіл на групи і підгрупи правильно організовані, методи є сучасними і відповідають завданням роботи. Здобувачем описано методологію загальноклінічного дослідження. Методи лабораторних досліджень, включно з мікробіологічним дослідженням кишкового мікробіому, визначенням показників локальної (фекального кальпротектину) і системної запальної відповіді (С-реактивного білку, інтерлейкінів 1 β та 10) за допомогою ІФА,

відображено докладно та є сучасними. Достовірність отриманих результатів підтверджують наведені методи статистичної обробки даних.

У **третьому розділі** «Клінічна характеристика пацієнтів» описано клініко-анамнестичні особливості дітей з неонатальною енцефалопатією та чітко виокремлено фактори ризику, зокрема, перенесені матір'ю гострі респіраторні інфекції, патологія ендокринної та серцево-судинної системи, фетальний дистрес, які сприяють розвитку цієї патології.

Четвертий розділ «Динаміка показників запальної відповіді і кишкового мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією» демонструє результати досліджуваних показників кишкового мікробіому, фекального кальпротектину, С-реактивного білку та інтерлейкінів 1 β та 10 та їх взаємозв'язок. Автором доведено, що у новонароджених з неонатальною енцефалопатією спостерігається порушення кишкового мікробіому у вигляді зниження рівнів біфідобактерій на 2-3 тижні та лактобактерій на 2 тижні життя з одночасним збільшенням показників УПМ на 2-3 тижні. Водночас, зростають рівні фекального кальпротектину, ІЛ-1 β , ІЛ-10 та С-реактивного білку на 2-3-5 тижнях життя немовлят з неонатальною енцефалопатією. Застосування пробіотика у даній категорії пацієнтів сприяє відновленню показників кишкового мікробіому, локальної та системної запальної відповіді (фекального кальпротектину, інтерлейкінів 1 β , 10).

П'ятий розділ «Оцінка рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією за допомогою математичної прогностичної моделі» містить результати розробки математичної прогностичної моделі на основі методів бінарної логістичної регресії. Запропонований спосіб дозволяє оцінити рівень запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією, з наступним позитивним ефектом апробованого лікування із застосуванням пробіотиків, які сприяють зниженню рівня запального процесу і тим самим покращують ефективність лікування цієї категорії пацієнтів зі скороченням строків госпіталізації та зниженням економічних витрат. Для наглядної переконливості та розкриття практичної компоненти запропонованої прогностичної моделі автор наводить клінічний приклад використання моделі

оцінки рівня запального процесу у новонародженого з неонатальною енцефалопатією.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор співставляє результати власних досліджень із результатами, які були опубліковані іншими науковцями.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані грамотно, є обґрунтованими, логічно витікають із аналізу та узагальнення результатів дослідження та відповідають положенням, сформульованим у меті і завданнях.

10. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, у якому чітко зазначені мета і завдання, вірно обрані методологічні і методичні інструменти, витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівнянням аналізу даних. Вищезазначене дозволяє вважати, що сформульовані в дисертації положення, висновки і практичні рекомендації є науково обґрунтованими.

Принципових зауважень до дисертації немає. Але слід відзначити, що розділи власних досліджень дещо перенавантажені таблицями. Інформація, що міститься в окремих таблицях та рисунках дублюється в тексті. Робота містить окремі невдалі вислови, стилістичні та пунктуаційні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукового та практичного значення даного дисертаційного дослідження.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. Які пробіотики нового покоління використовувалися у Вашому дослідженні? В чому їх відмінність від традиційних пробіотиків?

2. Чим можна пояснити підвищення ризику розвитку неонатальної енцефалопатії при перенесенні матір'ю гострої респіраторної інфекції під час вагітності? І як Ваші результати узгоджуються з даними літератури, показниками в економічно розвинених країнах світу?

3. За якими критеріями були вибрані саме ці показники кишкового мікробіому для дослідження? Чи виявлена Вами залежність показників кишкового мікробіому, стан їх динаміки від виду вигодовування немовлят?

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Профатило Анастасії Олександрівни «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією», яка виконана у навчально-науковому медичному інституті Сумського державного університету МОН України під керівництвом доктора медичних наук, професора Попова Сергія Віталійовича та доктора медичних наук, професора Тьорнера Марка, є самостійним завершеним дослідженням, виконаним на високому науково-методологічному рівні, містить науково обґрунтовані результати щодо вирішення актуального завдання сучасної педіатрії – оптимізація ранньої діагностики та моніторинг лікування новонароджених з неонатальною енцефалопатією шляхом вивчення особливостей системної та локальної запальної відповіді.

За своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведеного дослідження, обґрунтованістю, достовірністю, глибиною узагальнень, висновків і практичних рекомендацій дисертація Профатило Анастасії Олександрівни «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією» 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 січня 2022 р. № 44 (зі змінами).

Здобувач Профатило Анастасія Олександрівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри педіатрії № 2

Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Галина ПАВЛИШИН