

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
завідувачки кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
ЗВО Буковинський державний медичний університет**

Колоскової Олени Костянтинівни

**на дисертаційну роботу Профатило Анастасії Олександрівни
«Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у**

новонароджених з неонатальною енцефалопатією»,

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії

з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 228 «Педіатрія»

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Неонатальна енцефалопатія - це клінічний синдром неврологічної дисфункції, який охоплює широкий спектр симптомів і варіює за тяжкістю від легкої дратівливості та труднощів з годуванням до коми та судом. За різними оцінками, неонатальна енцефалопатія вражає від 2 до 6 на 1000 доношених новонароджених, при цьому гіпоксично-ішемічна енцефалопатія становить приблизно 1,5 випадки на 1000 доношених немовлят, а решта представлена широким спектром інших причин порушень роботи мозку. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія сягає 15–35% усіх випадків неонатальної енцефалопатії серед недоношених і доношених немовлят, а серед основних патофізіологічних її механізмів розглядають запальний процес. На сучасному етапі запалення розглядають як складний набір взаємодій між розчинними факторами та клітинами у відповідь на екзогенні (інфекційні, токсичні тощо) та ендогенні (аутоімунні, ішемія тощо) ураження. Отже, неонатальна енцефалопатія тісно пов'язана із запаленням. Більше того, у випадках, коли не встановлено очевидної етіології неонатальної енцефалопатії, наразі рекомендують розглянути можливість синдрому запальної реакції плода (FIRS) - фетального аналогу синдрому системної запальної відповіді (SIRS). Системна запальна відповідь може бути пов'язана з порушенням складу неонатального кишкового

мікробіому та формуванням коморбідної локальної запальної реакції, а роль мікробіому кишечника в розвитку та модулюванні відповідної активності в мозку та імунної системі на даному етапі вже сумнівів не викликає. Чисельними шляхами спричинене ішемічним стресом запалення шкодить функції мозку, значно погіршує загальний стан новонародженого та підвищує ризик ускладнень. На противагу цьому, дослідження мікробіому кишечника все більше доводять його важливу роль у модулюванні функції мозку та психічного здоров'я. Таким чином, розкриття глибоких патогенетичних механізмів розвитку неонатальної енцефалопатії є одним із ключових завдань сучасної педіатрії та неонатології. Наразі до кінця не встановлені взаємозв'язки запальної відповіді із тяжкістю енцефалопатії, роль в її формуванні змін кишкового мікробіому, не продемонстровано ефективність терапевтичної корекції порушень неонатальної кишкової мікробіоти та коморбідних (системних і локальних) запальних процесів у новонароджених із неонатальною енцефалопатією. Надважливе значення, на мій погляд, має розробка методів ранньої діагностики та своєчасного лікування, що здатні суттєво підвищити шанси на сприятливий результат.

Отже, неонатальна енцефалопатія залишається актуальною проблемою охорони здоров'я, яка потребує комплексного підходу до свого вирішення. Розвиток нових терапевтичних стратегій та ефективних методів профілактики може зберегти та покращити якість життя дітей, які страждають на цю патологію. З огляду на це, представлена на рецензію науково-дослідна робота Профатило Анастасії Олександрівни «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією» є актуальною, своєчасною і перспективною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача.

Робота є фрагментом наукових досліджень Сумського державного університету та складовою частиною науково-дослідної теми кафедри педіатрії

«Інфекційні та соматичні захворювання у дітей: особливості перебігу на сучасному етапі та шляхи удосконалення їх лікування» (№ реєстрації 0120U102150).

Дисертаційне дослідження Профатило Анастасії Олександрівни виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення, сформульовані в роботі, логічно випливають із проведених досліджень та експериментів. Вони демонструють чіткий взаємозв'язок між цілями, завданнями та отриманими даними, що свідчить про продуману структуру дослідження. Обґрунтованість результатів підтверджується коректним використанням статистичних та аналітичних методів, а також ретельною інтерпретацією даних.

Висновки роботи точно відповідають цілям та завданням, поставленим на початку дослідження. Дисертація показує, що автору вдалося системно вирішити дослідницькі проблеми та запропонувати значні теоретичні та практичні рекомендації. Усі етапи дослідження взаємопов'язані, що підтверджує глибину опрацювання теми та цілеспрямованість наукового пошуку.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті у наукових спеціалізованих виданнях (2 з них включено до наукометричної бази "SCOPUS", 2 у фахових журналі України), а також отримано авторське право на науковий твір в Державному підприємстві «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент).

Усі опубліковані матеріали за результатом дослідження повною мірою відображають висвітлені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

3. Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертанткою було вперше проведено комплексне дослідження новонароджених з неонатальною енцефалопатією для визначення показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому в динаміці неонатального і постнатального періоду.

Удосконалено знання відносно нормативних значень показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому в неонатальному і постнатальному періоді.

Визначено фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії з урахуванням дії сучасних аспектів впливу та їх взаємозв'язків.

Удосконалено знання щодо особливостей розвитку і характеристик значень локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією різного ступеню тяжкості.

Оптимізовано підхід щодо комплексної терапії новонароджених з неонатальною енцефалопатією. Вперше показано можливості позитивного впливу лікування пробіотичним препаратом на склад кишкового мікробіому та значень локальної і системної запальної відповіді.

4. 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.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, володіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертаційна робота засвідчує про високий рівень володіння здобувачкою методологією наукової діяльності. Автором проаналізовано 165 літературних джерел, більшість з яких є іноземними публікаціями за останні 10 років. Здобувач самостійно визначила мету та завдання дослідження, розробила оригінальний дизайн дослідження, організувала та провела дослідження у 119 дітей віком від 8 до 35 днів, включно зі збором клініко-анамнестичних даних та проведенням лабораторних досліджень. Дисертант володіє методами статистичної обробки даних та використовувала їх для аналізу отриманих результатів. Автор самостійно провела аналіз отриманих результатів, зробила висновки та сформулювала наукові положення. Здобувач підготувала дисертаційну роботу, яке є завершеним науковим дослідженням, виконаним від керівництвом доктора медичних наук, професора Попова Сергія Віталійовича та доктора медичних наук, професора Тьорнера Марка, на базі Сумського державного університету. Робота є чітко структурованою, логічно викладеною працею та відповідає всім вимогам наказу МОН України від 12.01.2007 року № 40. Застосування сучасних методів дослідження засвідчує про ґрунтовне володіння здобувачем методологією наукової роботи.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження, представлених у дисертаційній роботі Профатило Анастасії Олександрівни, проявляється у ряді аспектів.

У роботі представлені 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.

Здобувачкою поглиблено існуючі наукові положення і виокремлено нові дані про зміни клінічних, мікробіологічних та імунологічних показників у новонароджених дітей, хворих на неонатальну енцефалопатію, що допомогло підвищити рівень знань фахівців.

Одним з ключових завдань є виявлення специфічних показників, що характеризують локальну та системну запальну відповідь у новонароджених з неонатальною енцефалопатією. Це дозволить точніше оцінювати тяжкість стану дитини та індивідуалізувати лікування.

Важливим аспектом роботи є розробка та впровадження математичної прогностичної моделі, що дозволяє оцінювати рівень запального процесу у новонароджених з урахуванням їх клінічних даних. Ця модель допоможе прогнозувати перебіг захворювання та виявляти групи ризику для своєчасної корекції терапії. Застосування таких інструментів у клінічній практиці підвищить ефективність лікування та скоротить ймовірність несприятливих наслідків.

У дослідженні приділено увагу розробці оптимізованих підходів до лікування запальних реакцій у новонароджених. Робота обґрунтовує перевагу використання пробіотиків нового покоління, які володіють кращим профілем безпеки та високою ефективністю у порівнянні з традиційними засобами. Застосування таких пробіотиків може допомогти стабілізувати мікробіом

кишечника та знизити вираженість системного запалення, що особливо важливо для немовлят з помірною та тяжкою формами неонатальної енцефалопатії.

Важливим внеском є впровадження результатів дослідження у роботу КНП Сумської обласної клінічної дитячої лікарні, КНП "Сумського обласного клінічного перинатального центру" та КНП "Клінічного перинатального центру Пресвятої Діви Марії" СМР.

Отже, дисертаційна робота Профатило Анастасії Олександрівни вносить вагомий внесок у розвиток сучасної медицини, забезпечуючи не лише теоретичне, але і практичне значення для подальших наукових та клінічних досліджень у галузі лікування неонатальної енцефалопатії у новонароджених.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційне дослідження, представлене Профатило Анастасією Олександрівною має класичну структуру у відповідності до вимог МОН України. Робота складається із з анотації, вступу, огляду літератури та 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та 3 додатків, викладена державною мовою на 169 сторінках друкованого тексту.

У **вступі** відображена актуальність теми дослідження. Наголошується на важливості вивчення клінічних аспектів неонатальної енцефалопатії з акцентом на роль запальних процесів та кишкового мікробіома. Описано наукову новизну дослідження, включаючи використання нових методів діагностики та терапевтичних підходів. Наголошується практична значимість, оскільки результати роботи можуть сприяти покращенню діагностики, прогнозу та лікування новонароджених з неонатальною енцефалопатією. У вступі чітко сформульовані мета та завдання дослідження, що визначають структуру та логіку роботи.

Перший розділ (огляд літератури) складається з шістьох підрозділів, які дозволяють системно підійти до вивчення обраної теми. У першому підрозділі розглядаються особливості складу та фактори, що впливають на формування

мікробіому у здорових дітей та у новонароджених з неонатальною енцефалопатією. Другий підрозділ присвячений ролі двостороннього зв'язку між кишечником та головним мозком. Розглядається вплив порушень осі головний мозок-кишечник на розвиток запальних змін у дітей із неонатальною енцефалопатією. Третій підрозділ фокусується на значенні фекального кальпротектину в оцінці локальної запальної відповіді, описуються його діагностичні можливості. У четвертому підрозділі розглядається важливість С-реактивного білку, як універсального маркера запального процесу, його діагностична значимість та роль моніторингу стану новонароджених з неонатальною енцефалопатією. П'ятий підрозділ присвячено аналізу ролі інтерлейкінів у розвитку системного запалення. В останньому підрозділі обговорюються сучасні терапевтичні підходи, включаючи використання пробіотиків. Особлива увага приділяється важливості комплексного підходу до терапії.

У другому розділі «Матеріали та методи досліджень» описані клінічні та лабораторні дослідження, використані для оцінки стану новонароджених. Подано характеристики досліджуваних груп, що забезпечує репрезентативність вибірки. Докладно викладено критерії включення та виключення пацієнтів, а також методологію статистичної обробки даних.

У третьому розділі «Клінічна характеристика пацієнтів» описані клініко-анамнестичні особливості дітей з неонатальною енцефалопатією та фактори ризику, 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, СРБ та інтерлейкінів 1β та 10 та їх взаємозв'язок.

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. Описано характеристики моделі, її

чутливість та специфічність, а також можливості використання для оцінки ризику та корекції терапії. Наводиться аналіз прикладів застосування моделі для своєчасного прогнозування ускладнень.

Останній розділ присвячено **аналізу та узагальненню результатів дослідження** побудованих на принципі динамічного та порівняльного аналізу з підсумком отриманих результатів в інших дослідженнях, більшість з яких є іноземними.

Сформульовано сім **висновків**, які узагальнюють отримані результати та підтверджують виконання всіх поставлених завдань.

Практичні рекомендації доцільні, написані у простій, доступній формі з урахуванням отриманих здобувачкою даних та можуть бути використані для покращення діагностики, профілактики та лікування неонатальної енцефалопатії на першому, другому та третьому рівнях надання медичної допомоги дитячому населенню.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці.

Отримані здобувачкою результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації, які на них ґрунтуються, рекомендуються для подальшого впровадження у навчально-методичній та науковій роботі педіатричних кафедр вищих навчальних медичних закладів України, а також у практичній діяльності лікарів педіатрів, неонатологів, неврологів дитячих.

9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі Профатило Анастасії Олександрівни на тему «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіома у новонароджених з неонатальною енцефалопатією» не було виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, які могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання представленого дослідження. Текст роботи є оригінальним, всі цитати позначені та включені до списку використаних джерел. Це підтверджує високий рівень наукової сумлінності та

дотримання етичних норм, що робить цю роботу значним внеском у відповідну галузь знань.

10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виник ряд несуттєвих зауважень. У тексті присутні стилістичні недоліки та не зовсім вдалі вислови. Текст дещо перенавантажений таблицями (зокрема, 4-й розділ) та рисунками. Окремі висновки (2, 5) можна було викласти більш стисло. Поряд із цим, вище зазначене жодним чином не впливає на загальне позитивне враження від дисертації, наукове, теоретичне і практичне значення якої є очевидним.

11. У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Як впливали характер вигодовування, а також призначення антибіотиків обстеженим Вами немовлятам, на виразність запальних реакцій і дисбіотичних змін у кишечнику?

2. Чи відтворюються Ваші результати, зокрема, прогностична модель, у популяції передчасно народжених немовлят?

3. У Вашому дослідженні яким чином були виключені інші причини розвитку неонатальної енцефалопатії новонароджених?

4. З урахуванням отриманих результатів, яке Ваше бачення механізму запалення при неонатальній енцефалопатії? Чи потребує корекції запальна реакція при неонатальній енцефалопатії без порушень мікробіому?

12. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Профатило Анастасії Олександрівни на тему «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією» є самостійним завершеним дослідженням із практичною значущістю. Дисертаційна робота повною мірою відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України про «Порядок

присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 р. №44, а здобувач Профатило Анастасія Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

Офіційний опонент:

Доктор медичних наук,
професор, завідувачка кафедри педіатрії
та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного
медичного університету



Олена КОЛОСКОВА

Підпис	<i>Колоскової</i>
	<i>Олена</i> засвідчує
	Начальник відділу кадрів
	Буковинського державного медичного університету



Григорія Колоскі