

## РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри педіатрії

Навчально-наукового медичного інституту

Сумського державного університету

Петрашенко Вікторії Олександрівни

на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії в галузі знань

22 «Охорони здоров'я» 228 «Педіатрія»

Профатило Анастасії Олександрівни на тему: «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією»

### **Актуальність теми дисертаційного дослідження.**

Неонатальна енцефалопатія займає чільне місце у структурі патології новонароджених і є однією з основних причин смертності у дитячому віці, як у країнах з низьким, так і високим рівнем економіки. Високий рівень смертності серед дітей, які страждають на неонатальну енцефалопатію, пов'язаний з тяжкістю стану пацієнтів, швидким прогресуванням захворювання та недостатньою ефективністю існуючих методів діагностики.

Запалення та гіпоксія-ішемія відіграють ключову роль при неонатальній енцефалопатії. Стійка запальна реакція у новонароджених з НЕ відзначається протягом першого тижня життя, котра корелює з тяжкістю ураження головного мозку та призводить до довгострокових наслідків для організму в подальшому дитинстві, включаючи порушення складу кишкового мікробіому, який відіграє найважливішу роль у формуванні місцевої та системної імунної відповіді та запальної реакції. Це наголошує на необхідності глибокого вивчення запальної відповіді на тлі змін кишкового мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

Таке дослідження має важливе практичне та теоретичне значення, оскільки дозволить покращити рівень ранньої діагностики даної патології та розробити ефективніші методи лікування. Підвищення поінформованості про

механізми запальної відповіді та їх вплив на здоров'я дітей є ключовим кроком до зниження смертності та покращення якості життя новонароджених з неонатальною енцефалопатією.

**Зв'язок дисертаційної роботи з державним чи галузевими науковими програмами.**

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» (№ 0120U102150).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Усі пацієнти з неонатальною енцефалопатією були обстежені клінічно впродовж 2020-2022 рр. на базі Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня» (КНП СОР «ОДКЛ») та Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Сумської міської ради (КНП «ЦПМСД №1» СМР).

Відповідно до поставленої мети обстежено 119 дітей (віком від 8 до 35 днів), з яких 87 новонароджених дітей хворих на неонатальну енцефалопатію (НЕ), які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії новонароджених КНП СОР «ОДКЛ» (основна група) і 32 практично здорових дітей, які знаходилися під наглядом у КНП "ЦПМСД №1" СМР (контрольна група).

Було проаналізовано анамнестичні дані (перебіг антенатального та перинатального періодів, особливості вигодовування дітей, наявність супутньої патології, ускладнень тощо), проведено клінічне обстеження, застосовані лабораторні (кал для визначення складу кишкового мікробіому культуральним методом та концентрації фекального кальпротектину методом

ІФА; аналізи крові для визначення концентрацій гострофазового протеїну С-реактивного білку, цитокінів інтерлейкіну-1 $\beta$  та інтерлейкіну-10 методом ІФА).

Дисертаційне дослідження Профатило Анастасії Олександрівни виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

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. Удосконалені знання відносно нормативних значень показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому в неонатальному і постнатальному періоді. Визначені фактори ризику розвитку неонатальної енцефалопатії з урахуванням дії сучасних аспектів впливу та їх взаємозв'язків. Удосконалені 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 позитивний вплив лікування пробіотичним препаратом на склад кишкового мікробіому та значень локальної і системної запальної відповіді.

**Апробація результаті дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.**

За матеріалами виконано 169 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (165 посилань) обсягом 20 сторінок та трьох додатків.

Усі опубліковані матеріали за результатом дослідження повною мірою відображають висвітлені у дисертації результати обговорення 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.

**Відсутність (наявність) порушення 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. Текст роботи є оригінальним, всі цитати коректно 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.

**Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційне дослідження повністю відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, відповідно Постанові 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».

Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури та 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій.

Дисертаційна робота починається з анотації, ключових слів і списку публікацій за темою дисертації, які написані державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

Вступ відображає актуальність теми, розкриває наукову новизну та практичне значення. Також, у вступі сформульовано мету і завдання дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається із 6 підрозділів. Перший підрозділ дисертаційної роботи присвячений темі кишкового мікробіому, його складу та факторів впливу у здорових новонароджених, а також у дітей з неонатальною енцефалопатією. У другому підрозділі розглядається важлива роль осі «головний мозок-кишечник» у патогенезі неонатальної енцефалопатії. Третій підрозділ присвячений значущості фекального кальпротектину, як індикатора локальної запальної відповіді. Четвертий підрозділ приділяється визначенню показників С-реактивного білку. П'ятий підрозділ описує значимість інтерлейкінів 1 $\beta$  та 10, як маркерів системного запального процесу. Шостий підрозділ охоплює методи лікування неонатальної енцефалопатії, наголошуючи на важливості комплексного підходу до терапії.

Другий підрозділ «Матеріали і методи» описано використані методи дослідження та дані, що відображають характеристики досліджуваних груп.

Третій розділ «Клінічна характеристика хворих», в якій відображено клініко-анамнестичні особливості досліджених дітей, фактори ризику розвитку хворих», в якій відображено клініко-анамнестичні особливості досліджених дітей, фактори ризику розвитку НЕ.

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  $1\beta$  та  $10$  та їх взаємозв'язок.

П'ятий розділ «Оцінка рівня запального процесу у новонароджених з неонатальною енцефалопатією за допомогою математичної прогностичної моделі» описує результати та характеристики моделей бінарної логістичної регресії у дітей з неонатальною енцефалопатією.

Сформульовано 7 висновків, що є узагальненням одержаних результатів та повністю відповідають завданням дослідження.

Список використаних джерел складає 20 сторінок дисертаційного дослідження, який сформовано у порядку появи посилань в тексті та оформлено за встановленим стандартом. Рукопис завершується додатками, що містять список опублікованих праць за темою дисертації, апробацію результатів дисертації, актів провадження та таблиці із даними, які були використані для дисертаційної роботи.

#### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.**

До дисертаційної роботи принципів зауважень немає, однак у порядку дискусії бажано б почути відповідь на такі питання:

- Потрібно приділити увагу використанню абрєвіатури, оскільки у переліку скорочень вони є, а в тексті зустрічаються не завжди.
- Необхідно виправити незначні пунктуаційні помилки у огляді літератури та результатах власних досліджень.
- У таблицях використовується різний кегель (10 або 12), наявні додаткові відступи після абзаців, де вони не є доречними. У низці таблиць, наприклад, 3.1.2 наявні помилки в підрахунках, які необхідно виправити.

- Необхідно прибрати стилістичні повтори, які присутні у розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» та фактично є компіляцією інформації з інших розділів.
- В деяких місцях дисертантка не розрізняє «фактори ризику розвитку НЕ» та «особливості перебігу НЕ», що потребує корекції.
- У розділах низка рисунків дублює інформацію таблиць, що є недоцільним.

Хотілося б почути відповіді на такі питання:

1. Чим Ви можете пояснити низький відсоток немовлят на грудному вигодовуванні серед включених в дослідження (навіть серед дітей контрольної групи – лише 62,5%, а в групі 1 – 54,55%, в групі 2 – 33,33%)? Оскільки грудне вигодовування сприяє формуванню кишкового мікробіому, чи не міг низький відсоток таких дітей вплинути на отримані в дослідженні результати?

2. Модифікована шкала Sarnat передбачає бальну оцінку параметрів для визначення важкості ураження. Чому в своїй роботі Ви не зазначаєте відповідних балів, а наводите лише частоту параметрів у разі середнього та важкого ступенів неонатальної енцефалопатії?

3. Як застосування пробіотику у новонароджених з НЕ впливало на рівень фекального кальпротектину в динаміці неонатального періоду?

### **Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

У дисертаційній роботі Профатило Анастасії Олександрівни на тему «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією» є завершеною науковою працею, яка за актуальністю, методологією, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретації отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, науково-теоретичним та практичним 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», а дисертант, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія».

**Офіційний рецензент:**

Кандидат медичних наук  
кафедри педіатрії  
Навчально-наукового  
медичного інституту  
Сумського державного університету

  
Вікторія ПЕТРАШЕНКО

