

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Профатило Анастасії Олександрівни на тему «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією», поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія»

Характеристика особистості здобувача

Профатило Анастасія Олександрівна закінчила у 2020 році Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету за спеціальністю «Лікувальна справа». У 2020 році вступила до аспірантури до Сумського державного університету за спеціальністю 228 «Педіатрія». Під час навчання у аспірантурі закінчила у 2022 році інтернатуру за спеціальністю «Педіатрія» на базі Харківської медичної академії післядипломної освіти та Комунального некомерційного підприємства Дитячої клінічної лікарні Святої Зінаїди Сумської міської ради.

Тему дисертації у останній редакції затверджено на засіданні Вченої ради СумДУ (протокол № 12 від «18» квітня 2024 р.).

За час навчання в аспірантурі Профатило А.О. зарекомендувала себе сумлінним, відповідальним та високопрофесійним науковцем. Опанувала та оволоділа сучасними методами наукових досліджень. Дисертантка проявила глибокий інтерес до проблем обраної теми та продемонструвала високий методологічно обґрунтований рівень наукових досліджень, а також зарекомендувала 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. Гірша Профатило А.О. – 2, а кількість цитувань – 4. Основні результати дисертаційної роботи опубліковано в 20 наукових працях, з них 4 статті у наукових спеціалізованих виданнях (2 з них включено до наукометричної бази “SCOPUS” (Україна), 2 у фаховому журналі України), публікацій за матеріалами конференцій – 15, авторське право на науковий твір в Державному підприємстві «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент). Дисертантка провела всі заплановані дослідження, завершила написання дисертаційної роботи, виконала всі вимоги необхідні для захисту результатів з наступним присудження ступеня доктора філософії.

Актуальність теми

Неонатальна енцефалопатія (НЕ) є одним з найчастіших захворювань періоду новонародженості. Глобальна захворюваність становить 8,5 на 1000 живонароджених. З цих дітей в 25% випадків може бути летальні випадки, у 25% відзначаються помірні чи тяжкі порушення функції центральної нервової системи.

Гіпоксія-ішемія відіграють ключову роль при розвитку неонатальної енцефалопатії. Стійка запальна реакція у новонароджених з НЕ відзначається протягом першого тижня життя і корелює з тяжкістю ураження головного мозку. У той же час запальний процес може зберігатися тижнями, і навіть роками, що пояснюється третинними механізмами ушкодження, що включає запалення та епігенетичні зміни, та зменшення кількості нейронів.

Цитокіни відіграють ключову роль у реалізації запалення та пошкодження клітин головного мозку через надмірну активацію запальних клітин вродженої імунної відповіді, зокрема нейтрофілів, макрофагів та мікроглії. За ним слідує інфільтрація циркулюючих моноцитів, нейтрофілів і Т-клітин, що посилює запальну реакцію у стимульованому мозку. Таким чином, цитокіни можуть бути біомаркерами тяжкості та наслідків неонатальної енцефалопатії.

Мікробіом кишечника відіграє найважливішу роль у формуванні місцевої та системної імунної відповіді та запальної реакції як у дорослого, так і у дитини. При народженні кишечник стерильний, заселення його відбувається під впливом низки факторів, серед основних виділяються особливості пологів, вигодовування, стану довкілля, наявності захворювань. Цей процес супроводжується формуванням запальних реакцій, що показують вищі значення фекального кальпротектину, як маркера локального запального процесу. Гіпоксія ішемія, та НЕ, що розвивається призводять до зміни функціонального статусу кишечника, зміни якості та кількості годування дитини, що призводить до порушення становлення мікробіому та зміни рівня запального процесу. Це відбувається не лише на локальному, а й на системному рівні.

Лікування неонатальної енцефалопатії представляє складне завдання, з врахуванням значної ролі запалення, що має сенс шукати нові напрями в терапії та засобах, що впливають на характер та вираженість запальних реакцій. Наразі стандартом лікування НЕ є гіпотермія, проте це не виключає пошуку засобів, які можна використовувати пізніше та протягом більш тривалого періоду. Одним з таких напрямків може бути призначення засобів, що впливають на стан мікробіому кишечника новонародженого,

маючи на увазі вплив останнього на рівень не тільки локальної, а й системної запальної відповіді в рамках осі головний мозок -кишечник.

Незважаючи на актуальність досліджень у цій галузі, результати поки що не є однозначними та повними, щодо особливостей патогенезу, так і комплексної терапії новонароджених з НЕ, що вимагає проведення подальших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами

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).

Біоетична експертиза дисертаційного дослідження.

Дисертаційне дослідження «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією» виконано у відповідності до основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації. Методологічно робота ґрунтується на системному підході до комплексу досліджень, що дозволило чітко сформулювати мету та завдання дослідження.

Обстеження проводилося з дотриманням усіх вимог засад біоетики, що підтверджено протоколом комісії з біомедичної етики ННМІ СумДУ (протокол №2/2 від 23.02.2021). Це гарантує, що всі аспекти дослідження відповідали високим етичним стандартам, забезпечуючи захист прав та інтересів учасників. Таким чином, дане дослідження є не тільки значним внеском у медичну науку, а й зразком етично відповідального підходу до проведення наукових досліджень.

Особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи

Дисертантка самостійно сформулювала мету та завдання дослідження, визначила об'єкт та предмет дослідження, продумала дизайн та провела бібліометричний аналіз літературних джерел. Здобувачка самостійно проаналізувала 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 β та інтерлейкіну-10 методом ІФА).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовані 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).

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. Чітко структуровано основні напрямки дослідження. Результати практичних та теоретичних досліджень доповідались та обговорювались на міжнародних наукових конференціях, а також опубліковані в наукових фахових виданнях. Про достовірність отриманих результатів свідчить їх взаємоузгодженість, відповідність літературним даним і отриманим результатам досліджень.

Наукова новизна результатів

В дисертаційній роботі отримано нові наукові результати:

– 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.

Практичне значення отриманих результатів

– підвищення обізнаності спеціалістів щодо особливостей клінічного перебігу неонатальної енцефалопатії у новонароджених дітей у поєднанні з виниклою локальною та системною запальною відповіддю на тлі порушень кишкового мікробіому;

– визначення у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією показників локальної і системної запальної відповіді та кишкового мікробіому для кращої оцінки їхнього стану;

– впровадження в практику математичної прогностичної моделі розрахунку для точної оцінки рівня запального процесу у новонароджених дітей з неонатальною енцефалопатією з метою своєчасної корекції наслідків;

– оптимізовано підходи щодо вибору методики терапії запальної відповіді, обґрунтовано ефективність та кращий профіль безпеки застосування пробіотику порівняно із препаратами попередніх поколінь, враховуючи несприятливі наслідки у новонароджених з неонатальною енцефалопатією та покращення результатів неонатальної інтенсивної терапії. Доцільно включення до терапії новонароджених із помірною та важкою стадією неонатальної енцефалопатії, які відповідають критеріям профілактичного введення досліджуваного пробіотичного препарату, до складу якого входить 1000000000 колонієутворюючих одиниць *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, по 1 пакету 1 раз на добу внутрішньо під час прийому їжі у вигляді розчину (для розчинення використано грудне молоко або кип'ячену воду кімнатної температури 20-25 °C), курсом 4 тижні, для покращення клінічного стану пацієнтів.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Popov, S. V., Smiian, O. I., Profatylo, A. O. The present conception of neonatal microbiome formation. *Eumj.* 2021;9(1):18-28. DOI: [https://www.doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(1\):18-28](https://www.doi.org/10.21272/eumj.2021;9(1):18-28).

2. Popov S, Profatylo A, Turner M, Smiian O, Vasylieva O. Features of the progression of the inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. *East Ukr Med J.* 2024;12(1):50-60.

3. Popov S., Turner M., **Profatylo A.**, Smiian O. Features of the intestinal microbiome and the level of local inflammatory response in newborns with neonatal encephalopathy. *Odessa medical journal*. 2024;3(188):45-51. doi: 10.32782/2226-2008-2024-3-8

4. Popov S, **Profatylo A.** Interrelationship between indicators of local and systemic inflammatory reaction in newborns with neonatal encephalopathy. *East Ukr Med J*. 2024;12(3):587-596. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):587-596](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):587-596)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. **Профатило А.О.** Фактори ризику формування мікробіому у новонароджених дітей. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VI науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2021 Лют 18; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2021, с. 30.

6. **Профатило А.О.** Лабораторні дослідження кишкового мікробіому новонароджених дітей. В: Рожко ММ, редактор. Матеріали 90-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2021 Бер 25-27; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський нац.медич. ун-т; 2021, с. 96.

7. Попов С.В., **Профатило А.О.** Особливості формування мікробіому новонароджених дітей. В: Антипкін ЮГ, редактор. Матеріали XV конгресу педіатрів України; 2021 Жов 12-13; Київ. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця; 2021, с. 101-102.

8. **Profatylo A.O.** Some aspects of neonatal microbiome establishment. Тези доповідей і лекцій. XV всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя). 387.

9. Popov S. V., **Profatylo A. O.**, Gudovski I. M., Vanina S. O., Makeenko I. R. Interrelation of the dynamics of the microbiome composition, indicators of calprotectin and c-reactive protein in newborn. В: Водолажський МЛ, редактор. Матеріали Науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН»; 2022 Лис 16-17; Харків. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН», с. 62.

10. **Профатило А. О.**, Попов С. В. Деякі аспекти формування кишкового мікробіому та рівня запальної відповіді кишечника у

новонароджених дітей. В: Водолажський МЛ, редактор. Матеріали Науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» присвяченої 100-річному ювілею ДУ «ІОЗДП НАМН»; 2022 Лис 16-17; Харків. Харків: ДУ «ІОЗДП НАМН», с. 69.

11. **Profatylo A.O.** Study of intestinal function and the level of inflammatory response in the neonatal period. В: Алексеев ОГ, редактор. Матеріали XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 2022 Лис 24-25; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»; 2022, с. 257-258.

12. **Profatylo A., Popov S.** Determination of the level of fecal calprotectin and intestinal microbiome in children of the neonatal period. В: Herák D, редактор. Матеріали «Multidisciplinary conference for young researchers sustainable development in wartime Ukraine and the world»; 2022 Лис 25; Prague. Prague: Czech University of Life Sciences Prague; 2022, p. 11-12.

13. Popov S.V., **Profatylo A.O.**, Filatova A.O., Samodai V.O. Features of local inflammatory response in newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2023 Лют 23; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 55-56.

14. **Profatylo A.O., Popov S.V.** Investigation of neonatal gut function by determining fecal calprotectin levels and gut microbiome composition. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2023 Лют 23; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 56-57.

15. **Profatylo A.O., Popov S.V., Hedrich C., Turner M.** University of Liverpool – Academic and Research Medical Institute of Sumy State University: Neonatal asphyxia, intestinal microbiome, inflammation / neuroinflammation. Матеріали симпозиуму «Research Twinning Symposium»; 2023 Aug 16-17; Liverpool. Liverpool: University of Liverpool; 2023.

16. **Profatylo A.O., Popov S.V.** Exploration of the fecal calprotectin level and indicators of the intestinal microbiome of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Тези доповідей і лекцій. Науково-практична онлайн-конференції з міжнародною участю, присвяченої 30-річчю Національної академії медичних наук України. Актуальні питання фізіології, патології та

організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. (15-16 листопада 2023 р., м.Харків). 41.

17. Profatylo A.O., Popov S.V. Application of probiotics and their effect on intestinal microbiome composition in newborns with birth asphyxia. В: М'ясоєдов ВВ, редактор. Матеріали ІІ науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки»; 2023 Лис 17; Харків. Харків: ХНМУ; 2023, с. 341.

18. Profatylo A.O., Popov S.V. Investigation of inflammatory immune response and changes in the composition of the intestinal microbiome in newborns with birth asphyxia. В: Волошин КВ, редактор. Матеріали ІХ щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; 2024 Лют 29; Харків. Харків: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ХНУ ім. В.Н. Каразіна; 2024, с. 65.

19. Profatylo A.O., Romanenko T.V. Determination of C-reactive protein in newborns with neonatal encephalopathy. В: Погорелов МВ, редактор. Матеріали ІV Міжнародної Медичної Конференції Студентів, Аспірантів та Молодих Вчених «Biomedical Perspectives»; 2024 Кві 24-25; Суми. Суми: СумДУ; 2024, с. 128.

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 228 «Педіатрія» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Профатило Анастасії Олександрівни на тему «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою Strike Plagiarism Sumy State University від 04.10.2024). 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 аспірантки Профатило Анастасії Олександрівни та не мають ознак порушення академічної доброчесності.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Профатило Анастасії Олександрівни на тему «Особливості запальної відповіді на тлі порушень мікробіому у новонароджених з неонатальною енцефалопатією» 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 дисертантка, 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 228 «Педіатрія».

Голова апробаційної ради,
доктор медичних наук, професор



Юрій АТАМАН