

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи Полтавського
державного медичного університету,



професор Ігор КАЙДАШЕВ
2025 р.

**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

за результатами фахового семінару при
Полтавському державному медичному університеті
щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи

ДАВИДЕНКО АЛІНИ ВОЛОДИМИРІВНИ

за темою «Удосконалення діагностики, прогнозування та
катамнестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-
ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились
від матерів з метаболічним синдромом»

поданої на здобуття ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 Медицина

(протокол №6 від 4 березня 2025 року)

Голова засідання – д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2 Полтавського державного медичного університету Ліхачов Володимир Костянтинович.

Секретар засідання – к.б.н., доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фізіології Полтавського державного медичного університету Валентина Миколаївна Соколенко.

На засіданні були присутні: співробітники кафедри педіатрії №1 із неонатологією: к.мед.н., доцент, завідувач кафедри Цвіренко С.М., д. мед. н., професор, Похилько В.І., к.мед.н., доцент Фастовець М.М., к.мед.н., доцент Гасюк Н.І., к.мед.н., доцент Чернявська Ю.І., к.мед.н., асистент Козакевич В.К. Співробітники кафедри педіатрії №2: д.мед.н., професор Крючко Т.О., к.мед.н., доцент Пода О.А., к.мед.н., доцент Несіна І.М., доктор філософії, доцент Бубир Л.М. Співробітники кафедри акушерства та гінекології №2: к.мед.н., доцент Добровольська Л.М., к.мед.н., доцент Макаров О.Г. Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, д.мед.н., професор Тарасенко К.В.

Всього присутніх: 16

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта очної (вечірньої) форми навчання кафедри анестезіології та інтенсивної терапії **Давиденко Аліни Володимирівни** на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії з педіатрії, акушерства та гінекології Полтавського державного медичного університету (протокол № 1 від 19 жовтня 2021 року).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету Похилько Валерій Іванович.

Рецензенти:

1. Тарасенко Костянтин Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету, який має 3 наукові публікації, опубліковані впродовж останніх п'яти років за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, серед яких 3 публікації у виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus; не входив до складу разових спеціалізованих вчених рад більше восьми разів протягом року, не є співавтором наукових публікацій здобувача, не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув ступінь доктора філософії (кандидата наук) більш ніж за три роки до дати утворення разової спеціалізованої вченої ради.

2. Пода Ольга Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії №2 Полтавського державного медичного університету, яка має 3 наукові публікації, опубліковані впродовж останніх п'яти років за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, серед яких 2 публікації у виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus; не входила до складу разових спеціалізованих вчених рад більше восьми разів протягом року, не є співавтором наукових публікацій здобувача, не входить до числа близьких осіб здобувача; не має реального чи потенційного конфлікту інтересів щодо здобувача; володіє мовою захисту дисертації в обсязі, достатньому для кваліфікованого проведення атестації здобувача, не працює (не працювала) на керівних посадах у закладах, установах, організаціях, що незаконно провадять (провадили) свою діяльність на тимчасово окупованих територіях України; не притягувалася до академічної

відповідальності за порушення академічної доброчесності, здобула ступінь доктора філософії (кандидата наук) більш ніж за три роки до дати утворення разової спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспіранта очної (вечірньої) форми навчання кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Давиденко Аліни Володимирівни.

Вельмишановний головуєчий! Вельмишановні члени фахового семінару, присутні!

Незважаючи на прогрес у перинатальній допомозі, асфіксія залишається серйозною проблемою неонатології та педіатрії. Кожні двоє немовлят з 1000 піддаються дії гіпоксії/ішемії при народженні, що призводить до розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ) та порушень нервово-психічного розвитку, що, у свою чергу, лягає тягарем на все життя для батьків і суспільства. Актуальність посилюється і поширенням МС серед вагітних.

Все вище назване обумовило мету дослідження удосконалення діагностики, прогнозування, катамнестичного спостереження за немовлятами з ГІЕ, які народились від матерів з метаболічним синдромом, на підставі вивчення захворюваності, нервово-психічного та фізичного розвитку немовлят, а також внеску порушень обміну оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів, сіалових кислот та поліморфізму генів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) пари мати-дитина в розвиток ГІУ ЦНС та інших несприятливих наслідків.

Завданнями стали:

1. Визначення особливостей перинатального анамнезу, клінічного та метаболічного профілю немовлят з ГІЕ, які народились від матерів з МС.

становлення стану здоров'я, нервово-психічного, фізичного розвитку немовлят з ГІЕ від матерів з МС, а також особливостей метаболізму

оксиду азоту за рівнем нітратів та нітритів, МДА та сіалових кислот у сечі упродовж перших 9 місяців життя.

изначення впливу материнських та неонатальних варіантів генів та їх міжгенних взаємодій на розвиток несприятливих наслідків.

дентифікація найбільш вагомих клінічних та метаболічних показників, що асоціюються з розвитком ГІУ ЦНС та розроблення на цій основі прогностичні моделі розвитку даного стану.

Для досягнення мети проведено двоетапне дослідження. На першому етапі з'ясовано акушерський анамнез матері, стан дитини при народженні, перебіг ГІЕ упродовж раннього неонатального періоду, вивчено особливості обміну азоту за рівнем нітратів та нітритів у сечі, а також внесок материнських та неонатальних генотипів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) у розвиток несприятливих наслідків. На другому етапі проведено дослідження «випадок-контроль», в яке включено 45 дітей, які спостерігалися у кабінеті катамнестичного спостереження дитячої консультативної поліклініки Центру спеціалізованої педіатричної допомоги м.Полтава – проаналізовано частоту несприятливих наслідків у 9 місяців життя, кількість немовлят з відхиленнями у фізичному розвитку та особливості метаболічного профілю.

У матерів дітей першої групи перебіг вагітності та пологів достовірно частіше був ускладнений прееклампсією, відшаруванням плаценти та передчасним вилиттям навколоплідних вод.

Перебіг ГІЕ супроводжувався ураженням декількох органів та систем, що підтверджується клінічними та інструментальними показниками. Так, зі сторони нервової системи з майже однаковою частотою діагностувався у передчасно народжених та доношених новонароджених синдром пригнічення, м'язова дистонія, судоми, при цьому серцева недостатність достовірно частіше спостерігалась серед доношених дітей з ГІЕ, ніж серед передчасно народжених немовлят, а за

даними НСГ перивентрикулярний набряк діагностувався також частіше серед доношених новонароджених, ніж серед передчасно народжених немовлят.

Генетичне дослідження виявило більший вплив (після корекції на дію перинатальних чинників) материнських варіантів, ніж генотипу дитини гену *eNOS*, rs1799983 (G894T), на низку ранніх несприятливих наслідків. У той же час визначено майже рівнозначний вплив материнських та неонатальних генотипів, але вже двох досліджуваних генів, на гемодинаміку дитини, що підтверджується достовірним зворотнім зв'язком

- систолічного АТ дитини з материнським генотипом гену *eNOS* у кодомінантній, та наддомінантній моделях успадкування та з материнським генотипом гену *IL1B* у домінантній моделі та в наддомінантній моделі, а також
- систолічного АТ дитини з її генотипом гену *eNOS*, та середнього АТ – з генотипом гену *IL1B*.

Так, у передчасно народжених немовлят з ГІЕ, відносно передчасно народжених немовлят без ГІЕ, на першу добу життя зберігаються вища активність АСТ, що ми пояснюємо впливом не тільки гіпоксії/ішемії, але й наявним у матері МС, оскільки на 6 добу життя рівні активності АЛТ та АСТ у цих дітей стають майже однаковими.

Виявлено достовірно вищі рівні нітратів та нітритів в сечі передчасно народжених з ГІЕ відносно немовлят без ГІЕ та достовірно вищі рівні нітритів у доношених немовлят з ГІЕ, відносно доношених немовлят без ГІЕ.

У немовлят з ГІЕ, вищі рівні нітратів в сечі, поряд з гемодинамічними змінами можуть свідчити про наявність у дитини ендотеліальної дисфункції, яка може бути зумовлена, в тому числі, й

генетичною сприйнятливістю, а саме материнськими та неонатальними варіантами генів *eNOS* та *IL1B*.

Оцінювання фізичного розвитку показало, що шкала ВООЗ, яка співвідносить масу до довжини краще, ніж оцінювання маси тіла за Фентоном, виявляє відхилення від середнього значення, оскільки міжквартильні інтервали показника співвідношення маси до довжини у немовлят першої групи є майже вдвічі більший за міжквартильний інтервал показника перцентилі маси тіла за Фентоном, що свідчить про кращу ефективність шкали ВООЗ у виявленні відхилень у фізичному розвитку немовлят. Дослідженням виявлено несприятливу динаміку упродовж перших 9 місяців життя немовлят з ГІЕ, які народилися від матерів з МС, і які мають відхилення у фізичному розвитку, зокрема підйомною є динаміка кількості дітей більше за 80% оцінених за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ у 1 групі на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2 групі, а також сталою залишається відсоткова кількість дітей 1 групи, які були оцінені $\leq 10\%$, на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2 групі.

Виявлено достовірний прямий зв'язок між рівнем нітратів та концентрацією сіалових кислот та між МДА та концентрацією сіалових кислот в сечі у дітей обстежуваних груп. Нами виявлено достовірний вплив генотипу *CC* гену *IL1B* на вищі рівні сіалових кислот в крові, ніж немовлята з генотипом *CT* або *TT*. І хоча ми отримали відмінності на рівні достовірності $p < 0,1$ ми звертаємо на це увагу і вважаємо, що потрібні подальші дослідження на більшій когорті немовлят. Ґрунтуючись на отриманих даних, нами розроблено прогностичні моделі розвитку ранніх та віддалених наслідків за множинним логістичним регресійним аналізом, зокрема:

Моделі розвитку ГІЕ у ранньому неонатальному періоді –включає визначення нітритів, ГВ дитини та рівень АЛТ або АСТ. Модель розвитку

ГІУ ЦНІ у 9 місяців життя включає оцінку за шкалою Апгар, проведення ШВЛ. Модель розвитку затримки нервово-психічного розвитку включає тривалість ШВЛ.

Вищенаведені результати дослідження дозволили нам обґрунтувати удосконалений алгоритм спостереження за новонародженими з ГІЕ, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

Були задані питання, на які дисертант надав вичерпні відповіді.

В дискусії взяли участь:

д. мед. н., професор кафедри педіатрії №1 із неонатологією Похилько В.І.; д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2 Ліхачов В.К.; д.мед.н., професор завідувач кафедри к.мед.н., доцент, завідувач кафедри педіатрії №1 із неонатологією Цвіренко С.М.; д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2 Крючко Т.О.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, перинатальна асфіксія займає третє місце серед причин смертності новонароджених (23%) та становить 8% всіх випадків смерті дітей віком до 5 років. Вчені повідомляють, що при тяжкій ГІЕ рівень смертності становить від 25% до 50%, більшість смертей відбувається в перші дні після народження. Новонароджені з тяжкою ГІЕ мають підвищений ризик інтелектуальної недостатності. Так, за даними науковців, у 60% немовлят, які мали помірну або тяжку гіпоксію/ішемію (ГІ), виникають серйозні довгострокові ускладнення, такі як психічні розлади, судоми, порушення навчання, церебральний параліч (10–20%),

порушення мови, проблеми із зором і слухом (близько 40 %). При помірному ступені у 75 % новонароджених самостійно відновлюються фізіологічні функції, у той час як у 25 % немовлят розвивається довгострокова інвалідність.

Незважаючи на досягнення фундаментальної науки, результати клінічних досліджень і багаторічний практичний досвід, дотепер залишається чимало суперечливих та невирішених питань щодо внеску материнських та неонатальних генотипів, ролі ендотеліальної дисфункції у розвиток ранніх та віддалених несприятливих наслідків дії гіпоксії/ішемії наплід під час вагітності та апологів. Остаточні нез'ясованими залишаються чутливі біомаркери точного передбачення розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків, пов'язаних з асфіксією; відсутні стандарти та алгоритми катамнестичного спостереження за немовлятами, які народилися з асфіксією від матерів з метаболічним синдромом.

Існує нагальна необхідність у розробці ефективних стратегій для ідентифікації зростаючої кількості жінок і їхніх нащадків, які перебувають у групі ризику розвитку довготривалих метаболічних порушень. Пріоритетним завданням є впровадження підходів, спрямованих на раннє виявлення та стратифікацію ризику з використанням індивідуалізованих показників у допологовому періоді, а також у проміжках між вагітностями. Такий підхід дозволить своєчасно визначити групи з підвищеним ризиком, що, своєю чергою, сприятиме розробці цілеспрямованих заходів, спрямованих на оптимізацію метаболічного здоров'я жінок та їхніх нащадків.

Усе вищезазначене обумовило мету дослідження – удосконалення діагностики, прогнозування, катамнестичного спостереження за немовлятами з ГПЕ, які народились від матерів з метаболічним синдромом, на підставі вивчення захворюваності, нервово-психічного та фізичного

розвитку немовлят, а також внеску порушень обміну оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів, сіалових кислот та поліморфізму генів *eNOS*, rs1799983 (G894T), *IL1B*, rs1143634 (C3953T) пари мати-дитина в розвиток ГІУ ЦНС та інших несприятливих наслідків.

Тому дисертаційне дослідження Давиденко А.В. є актуальним та відповідає сучасним напрямам медичної науки.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету № 1 Полтавського державного медичного університету (протокол № 3 від 20 жовтня 2021 року) та на засіданні проблемної комісії з педіатрії, акушерства та гінекології Полтавського державного медичного університету (протокол № 1 від 19 жовтня 2021 року).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету МОЗ України: Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічним порушенням у дітей раннього віку. Державний реєстраційний номер 0120U102856, роки виконання 2020-2024 рр. Автор є співвиконавцем даної роботи.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням і особисто виконаною науковою працею авторки. Авторкою самостійно проведено літературний пошук і опрацьовано дані іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету і завдання дослідження, розроблено його програму, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження,

розроблено спеціальні анкети для збору інформації, виконано викопіювання первинної документації, сформовано групи дітей, забезпечено організацію і проведення клінічного, лабораторного й генетичного обстеження немовлят, проведено статистичну обробку одержаних даних із використанням пакету ліцензованих прикладних програм STATA версії 14 для Windows («StataCorp», Техас, США) і MSExcелXP, проведено їх систематизацію й аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, у т.ч. написані у співавторстві, в яких дисертантці належать ідея публікації, отримання й обробка результатів, підготовка публікації до друку. Науковий керівник, співробітники кафедри педіатрії №1 з неонатологією та кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету, завідувач і лікарі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КП «Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», Центру спеціалізованої педіатричної допомоги; лікарі дитячої консультативної поліклініки Центру спеціалізованої педіатричної допомоги м.Полтава забезпечували консультативну, методологічну й організаційну допомогу у виконанні дослідження. Молекулярно-генетичний аналіз виконано у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ). Біохімічне дослідження сечі виконано в науковій лабораторії на базі кафедри патофізіології (завідувач – проф. В. Костенко) Полтавського державного медичного університету.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Результати дисертаційної роботи Давиденко Аліни Володимирівни базуються на проведеному перехресному дослідженні, в яке включено загалом 125 новонароджених та їх матерів із

використанням сучасних інструментальних і лабораторних методів діагностики (визначення показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот, особливостей фізичного та нервово-психічного розвитку, вплив материнських та неонатальних варіантів генів *eNOS* (G894T, rs1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634) та їх вплив на клінічні та метаболічні особливості перебігу ГІУ ЦНС упродовж півріччя життя.

У роботі використаний статистичний аналіз із достатнім рівнем вірогідності отриманих результатів, забезпечено сучасний методичний рівень. Методи обстеження, які було обрано дисертантом цілком відповідають меті та завданням роботи, рівню розвитку сучасної медичної науки, що, в свою чергу, дає авторові змогу зробити чіткі, науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення, розробити рекомендації, що є корисними для практичної ланки охорони здоров'я.

Результати та висновки роботи науково обґрунтовані. Практичні рекомендації можуть бути впроваджені в діяльність пологових відділень і перинатальних центрів.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 10-н від 24.01.2025 року у складі: д. мед. н., професора, завідувача кафедри громадського здоров'я з лікарсько-трудою експертизою Голованової Ірини Анатоліївни (голова комісії); к.мед.н, доцента, завідувача кафедри педіатрії №1 з неонатологією Цвіренко Світлани Миколаївни; к. мед. н., доцента, доцента кафедри патофізіології Міщенко Артура Володимировича та Скрипник Валентини Павлівни, головного метролога університету, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Давиденко Аліни Володимирівни та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені

необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою).
Порушень у ведені та оформлені первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених досліджень Давиденко А.В. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біоетики. При виконанні роботи здобувач дотримувалася вимог щодо гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародним рекомендаціям Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законам України, наказам МОЗ України та вимог Етичного кодексу лікаря України. Комісією з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету (протокол № 233 від 21.12.2024 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи.

Встановлено вплив материнських генотипів *eNOS* гену (rs1799983 SNP) на розвиток у їх дітей таких станів як асфіксія, що потребувала застосування респіраторної підтримки під час первинної реанімації (ВШ 6,30, $p=0,031$ у рецесивній моделі успадкування TT&GG-GT), дихальні розлади (ВШ 12,21, $p=0,001$ у рецесивній моделі успадкування та ВШ 8,27, $p=0,008$ у кодомінантній моделі успадкування GT&GG), серцевої недостатності (ВШ 5,66, $p=0,031$ у рецесивній моделі успадкування) на тлі достовірного зв'язку генотипу TT гену *eNOS*, rs1799983 (G894T) дитини з дихальними розладами в ранньому неонатальному періоді (ВШ 5,05, $p=0,048$ у рецесивній моделі успадкування);

Визначено вплив материнських генотипів на ендотеліальну дисфункцію немовлят, яка проявляється порушеннями у них

гемодинаміки, що підтверджується достовірним зворотнім зв'язком систолічного АТ дитини на 1 добу життя дитини з материнським генотипом GG гену *eNOS* у кодомінантній, ($p=0,053$) та наддомінантній (GT& GG-TT) моделях успадкування ($p=0,058$) після корекції на ГВ та між систолічним АТ дитини та материнським генотипом CT гену *IL1B* в кодомінантній моделі CT&CC ($p=0,028$), у доміантній моделі GT-TT&GG ($p=0,036$), та в наддомінантній моделі ($p=0,028$), а також зворотній зв'язок середнього АТ з генотипом гену *IL1B* у наддомінантній моделі успадкування, після корекції на ГВ ($p=0,037$);

Доведено роль нітратів/нітритів та сіалових кислот у пролонгації патофізіологічних механізмів дії гіпоксії/ішемії та, відповідно розвитку несприятливих наслідків, зокрема розвитку ГІУ ЦНС у 9 місяців життя дитини, що підтверджується вищим рівнем сіалових кислот у дітей першої групи, відносно дітей другої групи (0,27 ммоль/л проти 0,12 ммоль/л, $p=0,073$). При цьому сіалові кислоти достовірно асоціюються з рівнем нітратів (Coef.=0,753, $p=0,062$), МДА (Coef. 1,28, $p=0,014$) та з генотипом гену *IL1B* (C3953T, rs1143634) у доміантній моделі успадкування.

Визначено несприятливу динаміку упродовж перших 9 місяців життя кількості немовлят, які народилися з асфіксією від матерів з МС, і які мають відхилення у фізичному розвитку, зокрема сталою залишається кількість дітей 1 групи, які були оцінені $\leq 10\%$ за шкалою співвідношення маси до довжини за стандартами ВООЗ при народженні, у 6 та 9 місяців життя (відповідно 40,7%, 22,2% та 18,5%), а також позитивною є динаміка кількості дітей більше за 80% в 1 групі (відповідно 22,2%, 25,9% та 37,4%) на тлі достовірного зменшення кількості таких дітей у 2 групі (відповідно 22,2%, 5,5% та 0%);

Визначено прогностичні моделі щодо розвитку ГІЕ з найкращими операційними характеристиками, зокрема перша модель, що включає рівень нітритів, ГВ та рівень АЛТ (площа під ROC кривою 0,9952) та

друга модель, що включає рівень нітритів, ГВ та рівень АСТ (площа під ROC кривою 0,9279); прогностична модель щодо розвитку ГІУ ЦНС, яка включає оцінку за шкалою Апгар (β -1,02 (95% ДІ -1,89-(-0,15), $p=0,021$, ШВЛ (β 2,11 (95% ДІ 0,24-3,98), $p=0,027$, анемія матері β -1,7 (95% ДІ -3,92-0,413), $p=0,113$, площа під ROC кривою 0,8837) та прогностична модель щодо розвитку затримки психо-моторного розвитку, що включає тривалість ШВЛ (β 0,31 (95% ДІ 0,11-0,50), площа під ROC 0,9180,

Обґрунтовано доцільність включення в чинний алгоритм спостереження за новонародженими, які народились з асфіксією від матерів з МС, таких діагностичних досліджень: визначення материнських та неонатальних варіантів генів *eNOS* (G894T, RS1799983), *IL1B* (C3953T, rs1143634) у матері, на неонатальному етапі у дітей; скеровування таких немовлят у центри катамнестичного спостереження, визначення рівня нітратів/нітритів, сіалових кислот в сечі на 2 добу життя та у 6 місяців; оцінювання фізичного розвитку за шкалою співставлення маси тіла до довжини за стандартами ВООЗ з народження і упродовж усього періоду катамнестичного спостереження.

9. Теоретичне значення. Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням, у якому проведено вивчення відмінностей метаболічної адаптації, частоти поліморфізму генів *eNOS* (G894T, rs1799983) та *IL1B* (C3953T, rs1143634) у парі мати-дитина серед передчасно народжених немовлят, які з'явилися на світ від матерів із метаболічним синдромом та без нього. Установлено частоту виникнення найбільш поширених несприятливих наслідків зі сторони плода, що виникають у матерів з ожирінням, порівняно з жінками без ожиріння. Визначено переваги застосування шкали ВООЗ щодо зіставлення маси до довжини тіла у виявленні новонароджених із найбільшими відхиленнями у фізичному розвитку.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 236 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається з трьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список використаних джерел літератури містить 261 найменування (кирилицею, латиницею). Роботу ілюстровано 70 таблицями і 19 рисунками.

11. Практичне значення роботи:

- розроблено алгоритм спостереження за дітьми, які народились з асфіксією від матерів з МС на ранньому неонатальному етапі;
- розроблено прогностичні моделі щодо розвитку ранніх та віддалених несприятливих наслідків;
- розроблено алгоритм катамнестичного спостереження за дітьми, які народились з асфіксією від матерів з МС;
- обґрунтовано доцільності проведення генетичних досліджень із метою визначення поліморфізму гена *eNOS* та *IL1B* у парі «мати-дитина».

Результати роботи впроваджено у діяльність відділень патології новонароджених та відділень інтенсивної терапії новонароджених: КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», КНП «Міська лікарня медичної Кропивницької міської ради», КНМТ «Кременчуцький перинатальний центр II рівня», КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», КП «Волинське обласне територіальне медичне об'єднання захисту материнства та дитинства», КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр», КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР.

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес до навчальної програми з підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах: на кафедрі педіатрії № 1 з неонатологією Полтавського

державного медичного університету (витяг з протоколу № 4 від 9.09.2024р.), кафедрі педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету (витяг з протоколу №4 від 22.11.2024 р.), кафедрі педіатрії 3 та неонатології Дніпровського державного медичного університету (витяг з протоколу №4 від 22.10.2024р.), кафедрі педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (витяг з протоколу № 5 від 12.11.2024 р.).

12. Повнота опублікування результатів дисертації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, із них 2 статті у фахових виданнях України, 3 – у виданні, що індексується в Scopus, 4 – публікації в матеріалах наукових конференцій України. Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п.п. 8 і 9 Постанови КМ №44 від 12 січня 2022 р.

13. Апробація результатів дисертації. Результати досліджень і основні положення роботи оприлюднено на науково-практичних конференціях: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука 2023» (м.Полтава, 1 грудня 2023 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова, (м.Полтава, 19 травня 2023р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю V Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика: «Новітні технології в перинатальній практиці, педіатричній службі, медичній освіті та виклики сьогодення», (м.Полтава, 17-18 листопада 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю VI Полтавські перинатальні читання ім. Н.М.Максимовича-Амбодика «Актуальні питання стратегій організації перинатальної допомоги, педіатричної служби та медичної освіти в Україні в сучасних умовах», (м.Полтава 15-16

листопада 2024 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті» присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резніка, (м.Одеса, 18-20 квітня 2024 р.); XXV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), (м.Київ, 18-20 вересня 2023 р.); VIII Педіатричному конгресі з міжнародною участю «Здоров'я дитини», (м.Львів, 13-14 грудня 2024); Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медицина наука-2024», (м.Полтава, 5 грудня 2024 р.)

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць:

1) Cherniavska Y, Davydenko A, Pokhylko V, Fishchuk L, Rossokha Z. Preliminary study of the influence of maternal and neonatal NOS3 (rs1799983), IL1B (rs1143634) genes variants and their intergenic interaction on the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns in the context of treatment planning. Wiad Lek. 2024;77(12):2373-2380. doi: 10.36740/WLek/197108. **(Scopus Q3)** *(Здобувачем проведено збір клінічних даних, їх аналіз, збір лабораторного матеріалу, статистична обробка даних, написання та оформлення статті).*

2) Ковальова О., Похилько В., Чернявська Ю., Цвіренко С., Россоха З., Давиденко А. Особливості метаболізму (за рівнем нітратів, нітритів, малонового діальдегіду та сіалових кислот) у немовлят 6-9 місячного віку, які народилися від матерів з метаболічним синдромом і які мали гіпоксично-ішемічну енцефалопатію в ранньому неонатальному періоді. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024. 14: 4(54). С.56-64. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.8 **(Scopus Q4)** *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*

3) Ковальова О., Дудник С., Похилько В., Чернявська Ю., Цвіренко С., Давиденко А. Перинатальна асфіксія та її наслідки: виклики

сьогодення в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024. 14 (2) (52). С. 12-18. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.2 (Scopus Q4) (Здобувачем разом з Ковальова, О., Дудник, С., Похилько, В., Чернявська, Ю., Цвіренко, С., проведено літературний пошук, їх аналіз, статистична обробка даних, написання та оформлення статті).

4) Давиденко А.В. Генний поліморфізм як предиктор розвитку захворюваності у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022. 22(3-4) С. 225-230. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.3.4.225> (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку статті до друку).

5) Давиденко А.В., Похилько В.І., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Жук Л.А. Дослідження показників метаболізму оксиду азоту, малонового діальдегіду, сіалових кислот та варіантів гена *eNOS* (*rs1799983*) у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією після лікування L-карнітином. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024. 24(3) С. 4-9. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.4> (Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, підготовлено текст статті).

6) Давиденко А.В. Генний поліморфізм, як фактор ризику розвитку ускладнень у неонатальному періоді. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука-2023». 1 грудня 2023 р., Полтава. С. 26-27. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку тез до друку та виступ на конференції).

7) Давиденко А.В., Похилько В.І. Особливості неонатального періоду у новонароджених з поліморфними варіантами гена *eNOS*. Матеріали конгресу анестезіологів України КАН 2023. Pain, anaesthesia &

intensive care.2023. 3(104) С. 71. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

8) Давиденко А.В. Роль поліморфізму гена *eNOS* в розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Матеріали конгресу анестезіологів України КАН 2022. Pain, anaesthesia & intensive care. 2022. 3 (100) С. 42. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

9) Давиденко А.В., Похилько В.І. Аналіз концентрації малонового діальдегіду у сечі новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Матеріали конгресу анестезіологів України, КАН-2024. Pain, anaesthesia & intensive care. 2024. 3(108) С. 68-69. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовку тез до друку. Співавтори: проф. В. Похилько – редакція тексту тез та керівництво дослідженням).*

15. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо.

Давиденко Аліна Володимирівна, 1994 року народження, освіта вища, у 2018 році закінчила педіатричний факультет Української медичної стоматологічної академії за спеціальністю «Педіатрія». У 2018-2020 рр. навчалась в інтернатурі за спеціальністю «Дитяча анестезіологія» на базі Харківської медичної академії післядипломної освіти. З 2020 року по 2024 рік працювала лікарем дитячим анестезіологом у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії КП «Дитячої міської клінічної лікарні Полтавської міської ради». З 2021 року по теперішній час працює асистентом кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету.

За час виконання дисертаційної роботи аспірантка набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені

освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 222 – Медицина, опанувала техніку лабораторних досліджень, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оригінальних наукових публікацій, оформлення дисертаційної роботи.

Постійно поглиблює свої знання з педіатрії, неонатології та суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників кафедри та студентів.

16. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень. Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів, учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота Давиденко Аліни Володимирівни «Удосконалення діагностики, прогнозування та катамнестичного спостереження за новонародженими з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, які народились від матерів з метаболічним синдромом» є закінченим науковим дослідженням, містить науково обґрунтовані результати щодо вирішення завдання сучасної педіатрії, а саме:

покращення спостереження за передчасно народженими дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом. Робота 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 № 44 від 12 січня 2022 р. та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 Медицина.

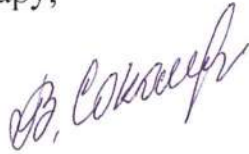
Висновок прийнято одногolosно.

Голова фахового семінару,
д. мед. наук, професор



Володимир ЛІХАЧОВ

Секретар фахового семінару,
к.б.н., доцент



Валентина СОКОЛЕНКО