ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, доктора медичних наук, професора Хайтовича Миколи Валентиновича на дисертаційну роботу

Підмурняк Олесі Яківни на тему: «Особливості циркадіанних ритмів діяльності серцево-судинної системи у дітей з її патологією у патогенезі захворювань», що представлена до публічного захисту у спеціалізованій вченій раді ДФ 76.600.013 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 – педіатрія

Актуальність обраної теми.

Актуальність роботи зумовлена значним поширенням серцево-судинних захворювань серед населення України, її роллю у загальній смертності та інвалідності. Так, серед дорослих пацієнтів артеріальна гіпертензія є основним фактором розвитку цереброваскулярних та кардіоваскулярних ускладнень, які є причиною 2/3 смертей в Україні.

Відмічається значна поширеність підвищеного артеріального тиску (передгіпертензії та артеріальної гіпертензії) серед дітей підліткового віку, що супроводжується досить швидким прогресуванням із пошкодженням органів-мішеней (судин, нирок, серця, сітківки ока тощо). В подальшому це веде до формування таких нозологічних форм, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду, серцева недостатність тощо.

Важливе значення у забезпеченні нормальної життєдіяльності організму мають біологічні ритми серцево-судинної системи. Доведено, що у підлітків із первинною артеріальною гіпертензією відмічаються зміни добового індексу артеріального тиску. Тому можна вважати актуальною дисертаційну роботу Підмурняк О.Я., яка присвячена удосконаленню діагностики серцево-судинних захворювань у дітей на основі вивчення механізмів зміни добових біологічних ритмів її діяльності і виконана під науковим керівництвом завідувача кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук професора Нечитайла Ю.М.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» «Хронобіологічні аспекти діяльності серцево-судинної системи у дітей шкільного віку з порушеннями артеріального тиску» (номер державної реєстрації - 0112U003544). Здобувач є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Наукова новизна, теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

Наукова новизна роботи полягає в одержанні нових діагностичних маркерів, що вказують на ризик розвитку кардіоваскулярних порушень у дітей.

Теоретичне значення результатів дослідження визначається тим, що запропоновано новий підхід до оцінки результатів хронотипу дитини на основі перцентильної методики. Доведено, що фізіологічний хронотип дитини має тісні взаємозв'язки з циркадіанними змінами у діяльності системи кровообігу, як у здорових дітей, так і у дітей з різними видами патології.

Описано взаємозв'язки між клінічними проявами порушень серцево-судинної системи у дітей та фізіологічними ритмами, виділено фактори ризику та роль десинхронозів у погіршенні функціональних серцево-судинних показників у дітей шкільного віку.

Встановлено, що в основі порушення регуляції артеріального тиску та варіабельності серцевого ритму лежать хронобіологічні зміни алгоритмів, які визначають посилену чи неадекватну відповідь на фізіологічні, мікросоціальні та патологічні внутрішні і зовнішні впливи.

Запропоновано застосування препарату мелатоніну для корекції порушень серцево-судинної системи у дітей.

Практичне значення дисертаційного дослідження визначається впровадженням ранніх критеріїв діагностики десинхронозу циркадіанних ритмів у дітей та запропоновано для його корекції застосовувати лікарський засіб мелатонін, що дозволить суттєво підвищити ефективність профілактики та корекції десинхронозу.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень та висновків, сформульованих у дисертації.

Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні 131 дитини із ендокринною, нефрологічною, та кардіоваскулярною патологією. Методи дослідження та об'єм вибірки вибрані методологічно вірно, і їх можна вважати достатніми для отримання надійних результатів після проведення статистичної обробки. Використані методики сучасні та інформативні, відповідають меті та поставленим завданням. Результати роботи представлені цифровими даними, математично опрацьовані та статистично оброблені.

Оцінка змісту дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею. Матеріали дисертації викладені на 212 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 146 сторінок займає основна частина. Вона складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Текст дисертації ілюстровано 21 таблицею та 37 рисунками. Список використаних бібліографічних джерел містить 267 найменувань, із яких 174 – латиницею.

У вступі відображена актуальність теми дисертації, викладена характеристика стану проблеми в Україні і за кордоном, сформульовані мета, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, наукова новизна та практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта, науковий здобуток та широта апробації та впровадження результатів.

Розділ 1 містить огляд 267 джерел сучасної наукової літератури з теми, він відображає сучасні погляди на хронобіологічні особливості функціонування дитячого організму, зокрема особливості біоритмів сну та активності у дітей, циркадіанні коливання у діяльності серцево-судинної системи, порушення біоритмів та їх роль в патології.

У другому розділі **«Матеріал і методи дослідження»** наведена загальна характеристика обстежених пацієнтів, указано дизайн дослідження. Діти були розподілені на чотири дослідні групи: пацієнти з вегетативною дисфункцією, із захворюваннями нирок, із гіпоталамічним синдромом, із цукровим діабетом. Окремо розглядалась група практично здорових дітей. Наведено перелік використаних методик та методів статистичної обробки отриманих результатів.

Третій та четвертий розділи присвячені вивченню особливостей фізіологічних циркадіанних ритмів у обстежених дітей та методології встановлення хронотипу. Запропонована сучасна перцентильна методика встановлення хронотипу та проаналізовано складові циркадіанних процесів в його основі. Вивчено особливості основного добового процесу «сон-неспання» у дітей та характеристики факторів, що на нього впливають, структуру його порушень. Встановлено, що тривалість нічного сну була недостатньою для фізіологічного відновлення резервів організму, особливо це стосується дітей з вечірнім хронотипом - нічний сон у них в середньому був коротшим, ніж у дітей з ранковим хронотипом. Встановлені фактори ризику порушень сну, серед істотних показників десинхронозу відмічено подовження латентної фази сну, відкладений початок сну та наявність його порушень.

В п'ятому розділі представлено результати обстеження функціонального стану лівих відділів серця методом ЕхоКГ та Холтеровського моніторування ЕКГ. На прикладі кінцевого діастолічного об'єму автором показано, що даний показник був однорідним і суттєво нижчим у пацієнтів із цукровим діабетом, тоді як у пацієнтів з ожирінням –

стандартне відхилення даного показника було дуже високим і відображало значну неоднорідність ступеня ожиріння та тривалості цього стану у дітей.

Доведено, що період акрофази частоти серцевих скорочень відрізнявся залежно від хронотипу дитини: у дітей з ранковим хронотипом пік був між 6-8 годинами, а з вечірнім - між 8-10 годинами. Показники варіабельності ритму серця дозволи довести, що найкращий показник симпатико-парасимпатичної рівноваги був у дітей контрольної групи, у пацієнтів із вегетативною дисфункцією домінував парасимпатичний тонус, у дітей із гіпоталамічним синдромом та нефрологічних пацієнтів -симпатичний тонус.

У шостому розділі автором представлено результати аналізу взаємозв'язків показників добового профілю артеріального тиску. Якщо у дітей контрольної групи всі гемодинамічні показники корелювали між собою, що вказує на синхронізацію серцевих та судинних біоритмів, то у пацієнтів, і особливо у дітей, хворих на цукровий діабет, спектр корелятивних зв'язків між показниками добового профілю артеріального тиску містив значно меншу кількість вірогідних асоціацій.

Автором запропоновані можливі шляхи корекції явищ десинхронозу у дітей із патологією серцево-судинної системи, зокрема апробовано застосування препарату природного нейропептиду епіфіза мелатоніну, який гальмує секрецію тропних гормонів гіпофізу та підвищує вміст ГАМК і серотоніну, що сприяє нормалізації циркадіаних ритмів. Відмічено достовірне зниження артеріального тиску у дітей із гіпоталамічним синдромом.

У розділі **«Аналіз і узагальнення результатів дослідження»** представлено глибокий і детальний аналіз отриманих власних результатів дослідження у зіставлені з даними наукової літератури за цією темою.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів та аналізу дисертаційного дослідження, вірогідні і статистично обґрунтовані.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

Ознак порушень принципів академічної доброчесності не встановлено. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі за допомогою програмного забезпечення «Antiplagiarism» засвідчила високу унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (вище 90%).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 5 статей (2 – у закордонних журналах, один з яких цитується в наукометричній базі Web of Science, 3 – у вітчизняних журналах, рекомендованих МОН України); 10 тез доповідей – у матеріалах наукових форумів. В даних працях висвітлені основні результати дослідження.

Із зауважень – автором поставлено досить багато задач (8) і в результаті робота містить забагато (9) висновків. Можливо треба було об'єднати ряд завдань. Бажано розділи за результатами власних досліджень завершувати висновками. У 2 розділі є фраза «Об'єктом обстеження в нашій роботі була 131 дитина…», краще написати «Об'єктом обстеження в нашій роботі були результати дослідження 131 дитини…».

Вказані зауваження суттєво не впливають на науково-практичне значення дисертаційної роботи.

В якості наукової дискусії хотілось б почути від дисертанта відповіді на наступні запитання:

1. Як часто у за результатами Ваших досліджень, у дітей відмічався феномен «гіпертензії білого халату»?
2. Чим пояснити таку велику частоту феномену "night-peaker" серед дітей із вегетативною дисфункцією?
3. Яке діагностичне значення мають прояви тахікардії та брадикардії, отримані у процесі добового моніторингу ЕКГ? Чи потребують вони медикаментозної корекції?

4. Чим ви пояснюєте антигіпертензивний вплив мелатоніну?

5. Чи відмічались побічні ефекти мелатоніну?

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота на тему «Особливості циркадіанних ритмів діяльності серцево-судинної системи у дітей з її патологією у патогенезі захворювань», виконана у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України, за актуальністю, новизною отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значущістю, глибиною узагальнення та висновків, оформленням, рівнем оприлюднення результатів відповідає п.10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167, а її автор Підмурняк Олеся Яківна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 – педіатрія.

Завідувач кафедри клінічної
фармакології та клінічної фармації
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор М.В. Хайтович

Підпис д.мед.н., проф. Хайтовича М.В. засвідчую

Вчений секретар
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доцент Р.С. Паливода