

РЕЦЕНЗІЯ
НА ДИСЕРТАЦІЙНУ РОБОТУ
ЗЕЛІНКИ-ХОБЗЕЙ МАРТИ МИКОЛАЇВНИ
«РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАТОГЕНЕЗІ ПІЗНІХ
ГЕСТОЗІВ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ»,
ПОДАНУ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ
ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ
ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 222 – МЕДИЦИНА

Актуальність обраної теми дисертації, зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Майже третина світового населення на сьогодні страждає від надмірної маси тіла та ожиріння. Настання вагітності на фоні цього захворювання асоціюється високими материнськими і перинатальними ризиками, що пов'язані з виникненням різноманітних ускладнень, найчастішим з яких є прееклампсія. Незважаючи на досягнення сучасної медицини та значну кількість проведених досліджень, прееклампсія залишається однією нагальних проблем акушерства, складною як для діагностики, так і для лікування, а ефективного методу профілактики цього стану дотепер не існує. Тож більш поглиблене вивчення особливостей патогенезу прееклампсії, яка розвивається на фоні супутнього ожиріння, наразі є досить актуальним, оскільки створює можливість для прогнозування цього ускладнення та розробки ефективних заходів його профілактики.

У сучасному акушерстві прееклампсію розглядають як клінічно маніфестовану форму гестаційної ендотеліопатії. Доведено, що розвиток цього ускладнення асоціюється з дисбалансом ангіогенних та антиангіогенних факторів і метаболічними порушеннями. Саме тому, дисертантка поставила перед собою за мету оцінити вагомість ролі ендотеліальної дисфункції у патогенезі прееклампсії, опираючись на показники таких маркерів, як

концентрація фактора росту ендотелію судин (VEGF); експресія циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові; рівень експресії CD68⁺/CD163⁺ макрофагів у плаценті.

Враховуючи вищезазначене, дисертаційна робота Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни, яка присвячена вивченню роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням, є актуальною.

Дисертація виконана згідно з планами наукових досліджень кафедри акушерства і гінекології №1 і є фрагментом науково-дослідної теми Полтавського державного медичного університету: «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворювань» (номер державної реєстрації 0117U005253).

Також робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету за договором із МОЗ України «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла» (номер державної реєстрації 0117U005252).

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у роботі. Авторкою самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел літератури з даної теми, обґрунтована актуальність напрямку досліджень ролі ангиогенного фактору VEGF, ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ та поляризації M1/M2 макрофагів у розвитку прееклампсії на фоні ожиріння. Авторка особисто здійснювала відбір пацієнток для дослідження; проводила забір біоптатів плаценти; клінічне обстеження вагітних; брала участь у проведенні інструментальних методів обстеження; патогенетично обґрунтувала лікувально-профілактичний комплекс, направлений на запобігання виникнення

пreeкламписії у вагітних із ожирінням, виконувала статистичну обробку і науковий аналіз та узагальнення отриманих результатів. Дисертанткою сформульовані основні положення, висновки і практичні рекомендації, проведені впровадження результатів досліджень у клінічну практику та у навчальний процес, написані всі розділи дисертаційної роботи та підготовані до друку наукові праці. У наукових розробках, які відображені в публікаціях сумісно зі співавторами, участь Зелінки-Хобзей М.М. є провідною. Авторка не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Завдання проведеного дослідження цілком відповідають меті роботи. Для її реалізації була проведена оцінка акушерсько-гінекологічного анамнезу, екстрагенітальної та супутньої патології; клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених у жінок із фізіологічною масою тіла та з ожирінням різного ступеня тяжкості. У жінок, що підлягали дослідженню, визначали концентрацію фактора росту ендотелію судин VEGF та кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові у I триместрі вагітності. Це мало на меті отримання прогностичних критеріїв виникнення пreeкламписії для вагітних із супутнім ожирінням. У III триместрі вагітності перелічені вище показники вивчалися з метою оцінки вираженості ендотеліальної дисфункції у вагітних із пreeкламписією, що виникла на фоні ожиріння, а також для оцінки ефективності застосування ЛПК.

В роботі були проаналізовані ультразвукові показники стану плода та фето-плацентарного комплексу, гістоморфологічні та морфометричні зміни у плацентах жінок із пreeкламписією та ожирінням. Кінцевим етапом дослідження було оцінка M1/M2 макрофагальної системи (CD68⁺ та CD163⁺ макрофагів/мононуклеарів) у плаценті.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень дисертаційної роботи визначається достатнім обсягом досліджень. Для проведення досліджень

дисертанткою було відібрано 255 вагітних жінок – 46 жінок із фізіологічною масою тіла та 209 жінок із ожирінням I ступеня та II-III ступенів. Вагітні жінки із ожирінням були розділені на 2 групи: ті, які застосовували ЛПК та ті, які дотримувались загально прийнятої профілактики прееклампсії. Кожна із цих груп підрозділялась на групи жінок, у яких розвинулась прееклампсія та жінок, у яких вагітність протікала без даного ускладнення. В ході роботи використано широкий спектр методів дослідження: антропометричні, загальноклінічні, інструментальні (ультразвукове та доплерометричне дослідження стану фето-плацентарного комплексу), імуноферментний (концентрація VEGF у сироватці крові), цитофлуориметричний (підрахунок кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові), морфологічний метод оцінки плаценти, імуногістохімічний метод (CD68⁺ та CD163⁺ макрофаги/мононуклеари у плаценті) та адекватні статистичні методи.

На основі досліджень дисертантці вдалось зробити обґрунтовані висновки, які логічно випливають із змісту роботи та відображають основні положення дисертації.

Ступінь новизни результатів дисертаційного дослідження. Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що авторкою були доповнені дані щодо змін концентрації VEGF та кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із супутнім ожирінням (з урахуванням ступеня тяжкості ожиріння) у ранніх термінах вагітності. З'ясовано, що визначення цих факторів до 12 тижнів вагітності може бути використане з метою прогнозування виникнення прееклампсії в більш пізніх термінах.

Уперше розроблений та впроваджений у практику патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів, направлених на запобігання виникнення прееклампсії саме у вагітних із супутнім ожирінням.

Науковою новизною являється також визначення поляризації про- та протизапальної M1 та M2 субпопуляцій макрофагів/мононуклеарів (CD68⁺ та

CD163⁺) у плаценті жінок із преєклампсією на фоні ожиріння у терміні вагітності після 37 тижнів.

Доповнено наукові дані відносно морфологічної та морфометричної складової плацентарної тканини при преєклампсії, що виникла у жінок на фоні супутнього ожиріння.

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації.

Матеріали дисертації повністю висвітлені в опублікованих працях.

За темою дисертації надруковано 20 наукових праць: 9 статей з яких 3 статті в закордонних журналах, 3 статті включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 5 статей у фахових наукових виданнях України, які входять до переліку затвердженого МОН України; 11 праць – у матеріалах та збірниках наукових тез конференцій.

Отримані 5 авторських прав на твір, 1 реєстраційна карта технологій, 1 нововведення та 1 патент на корисну модель. Усі наукові праці відповідають темі дисертації і повністю висвітлюють усі положення, які винесені на захист. Основні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях.

Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання. Авторкою запропоноване використання значень концентрації VEGF у сироватці крові та кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі для раннього прогнозування розвитку преєклампсії у жінок з ожирінням. Використання цих досліджень на ранніх термінах вагітності відкриває можливості для раннього профілактикування цієї патології.

Для запобігання виникнення преєклампсії запропонований ЛПК, який демонструє позитивні зміни у стані ендотелію за даними таких маркерів ендотеліальної дисфункції, як VEGF та ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові досліджуваних жінок. Його застосування дозволяє знизити частоту випадків преєклампсії серед популяції жінок із супутнім ожирінням, а також профілактує виникнення ознак

дисфункції плаценти та пов'язаних з нею акушерських та перинатальних ускладнень.

Результати роботи використовуються у навчальному процесі кафедр акушерства та гінекології №1 та №2 Полтавського державного медичного університету. Результати роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР». та КНП «Полтавська районна клінічна лікарня Полтавської районної ради».

Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення.

Дисертаційна робота традиційно структурована, складається із вступу, огляду літератури, характеристики об'єкту та методів дослідження, 5-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літературних джерел. Робота проілюстрована таблицями, рисунками та фотографіями мікропрепаратів.

Вступ присвячений обґрунтуванню актуальності роботи, визначенню мети та завдань дослідження, викладенню наукової новизни роботи, практичної значимості та результатів впровадження. Відображені публікації, обсяг і структура роботи.

Перший розділ дисертації присвячений аналізу сучасних літературних даних щодо етіопатогенезу прееклампсій у вагітних з ожирінням, характеристиці імунологічного статусу у жінок під час вагітності та впливу ожиріння на виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. Теоретично розкрита роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі прееклампсії та наведено шляхи її профілактики. Дисертанткою проаналізований стан актуальної для сучасного акушерства проблеми, яка пов'язана з високими показниками перинатальної захворюваності та материнської смертності, соціальними та економічними збитками. Охарактеризована ключова роль ангіогенного фактору VEGF у регуляції функціонального стану плаценти, а також важлива роль макрофагів у регуляції вагітності та підтриманні гомеостазу в системі «мати-плацента-плід».

Розкрито вплив системного запалення, притаманного ожирінню, на прогресування ендотеліальної дисфункції та на розвиток прееклампсії.

Огляд літератури чітко обґрунтовує актуальність та доцільність обраного напрямку дослідження.

У другому розділі дисертації проведено опис дизайну, матеріалу та методів дослідження. Дизайн дослідження даної дисертаційної роботи побудований із 6 етапів, 1-й із яких полягає у залученні жінок до досліджень у відповідності з визначеними критеріями.

На 2-му етапі проведено визначення концентрації VEGF та кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові у I триместрі вагітності.

3-й етап дослідження полягав у призначенні вагітним із супутнім ожирінням ЛПК, спрямованого на запобігання розвитку прееклампсії.

Досягнувши III триместру вагітності, повторно проведено оцінку вираженості ендотеліальної дисфункції (за кількістю VEGF та ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові), що і склало 4-й етап дослідження. Парі цьому проводилося порівняння отриманих результатів у вагітних, які застосовували ЛПК та тих, які дотримувались загально прийнятої профілактики прееклампсії.

5-й етап дослідження був присвячений вивченню послідів обстежуваних жінок гістоморфологічним, морфометричним та імуногістохімічним методами. Показники груп жінок з ожирінням були співставленні із показниками груп вагітних із фізіологічною масою тіла та показниками груп жінок із прееклампсією.

На заключному (6-му) етапі дослідження проведена оцінка ефективності застосування ЛПК, опираючись на клінічні дані та показники лабораторно-інструментальних досліджень, їх достовірність підтверджена статистично.

Третій розділ роботи присвячений особливостям клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та оцінці стану новонароджених у жінок із супутнім ожирінням та прееклампсією. Встановлено, що тяжкий перебіг

пreeклампсії та її рання маніфестація у жінок із супутнім ожирінням обумовлюють підвищений відсоток передчасно народжених дітей та ризик розвитку у новонароджених асфіксії, гіпоксично-ішемічних ураження ЦНС, порушень дихальної функції.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений вивченню змін показників VEGF у жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрі вагітності. Дисертанткою встановлене зниження показників концентрації VEGF у сироватці крові у вагітних із ожирінням I та II-III ступенів у I триместрі вагітності у 1,5 разів та в 2,7 разів, відповідно, порівнюючи із показниками вагітних із фізіологічною масою тіла. Встановлено також достовірне зниження концентрації VEGF у вагітних з пreeклампсією.

П'ятий розділ дисертації розкриває зміни кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові у жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрах вагітності та їх співвідношення. Встановлене зростання кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вагітних із ожирінням I та II-III ступенів у 3,1 разів та в 3,7 разів, відповідно, порівнюючи із показниками вагітних контрольної групи.

Шостий розділ дисертації присвячений вивченню послідів обстежуваних жінок гістоморфологічним, морфометричним та імуногістохімічним методами. У групах жінок із пreeклампсією та ожирінням у порівнянні з контрольною групою дисертанткою виявлене зменшення органометричних параметрів плацент, достовірне зниження середнього діаметру термінальних ворсин та капілярів. Окрім того, констатована зміна реполяризації субпопуляцій M1/M2 макрофагів у плацентах жінок із пreeклампсією та ожирінням у бік переважання прозапальних підтипів, що доводить патогенетичну роль системного запалення низької інтенсивності у виникненні пreeклампсії на фоні ожиріння.

У цьому розділі дисертанткою наведені дані про ефективність застосування лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на запобігання преєклампсії у вагітних жінок із супутнім ожирінням. Він включає в себе ацетилсаліцилову кислоту, препарати кальцію, L-арнін аспартат та напівсинтетичний діосмін.

Авторка доводить його ефективність опираючись на лабораторні показники (підвищення концентрації VEGF у сироватці крові та зниження кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові, зміну субпопуляцій макрофагів у бік протизапальних) та на клінічні дані (а саме зниження частоти виникнення преєклампсій на 14,63 %, відсутність випадків ранньої маніфестації та тяжких форм преєклампсії).

Розділ «Аналіз та обговорення результатів» підводить підсумок та узагальнює результати проведених досліджень. У даному розділі авторкою систематизовані одержані клінічні дані а також дані інструментальних та лабораторних методів дослідження, що знаходять своє підтвердження, опираючись на дані інших дослідників із відповідним посиланням на джерела. Логічним завершенням роботи є побудова схеми, де продемонстрована роль ожиріння та ендотеліальної дисфункції у патогенезі преєклампсії..

Висновки та практичні рекомендації зроблені на підставі отриманих у дослідженні результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал та відповідають завданням дослідження.

Зауважень до дисертаційної роботи немає. В ході рецензії були виявлені незначні технічні недоліки, які не мали суттєвого впливу на оцінку роботи і були виправлені в процесі рецензування.

Висновок. Дисертаційна робота Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни «Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням», виконана на кафедрі акушерства та гінекології №1 ПДМУ під керівництвом доктора медичних наук, професора Тарасенка Костянтина Володимировича, є

самостійним завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень та одержаними результатами, теоретичною і практичною значимістю основних положень, висновків і практичних рекомендацій відповідає вимогам положення про Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року за № 44. Здобувач заслуговує присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 Медицина.

Офіційний рецензент –
кандидат медичних наук, доцент,
доцент закладу вищої освіти
кафедри акушерства
і гінекології №2 Полтавського
державного медичного університету

Олена ТАРАНОВСЬКА

