

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України доктора медичних наук, професора Лакна Ігоря Вікторовича на дисертаційну роботу Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни на тему: «Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням», подану до спеціалізованої вченої ради Полтавського державного медичного університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми дисертації

Преєклампсія (ПЕ) є захворюванням, що виникає лише у людини під час другої половини вагітності. ПЕ зустрічається частотою 2-15 % у різних регіонах світу. Кожного року кількість вагітностей та пологів, що ускладнюються ПЕ, невпинно зростає, а тяжка форма її перебігу стає переважаючою. Остання частіше зустрічається при ранньому початку. Саме порушення інвазії позаворсинкового трофобласту в стінку спіральних судин матки, що знижує їх рефрактерність до вазоактивних стимулів, є тригерним механізмом ПЕ. Тяжка ПЕ є симптомокомплексом поліорганної та полісистемної недостатності, що виникає на тлі оксидативного стреса і ендотеліальної дисфункції. Метаболічний синдром, як і деякі інші патологічні стани, є передумовою до розвитку ПЕ. А ожиріння, як хронічне запалення, має значний вплив на судинні порушення та гемодинамічні зміни організму вагітної жінки. Тому надлишкову вагу можна віднести до обтяжуючого фактора розвитку ПЕ. Зважаючи на невпинний ріст ожиріння у світі в умовах сьогодення, синергізм даних патологій є надзвичайно актуальним. Важливою проблемою є відсутність ефективних методів лікування ПЕ окрім дострокового переривання вагітності. Тому зрозумілим є бажання покращити наслідки ПЕ для матері та плода завдяки розробці нових методів медикаментозної профілактики.

Враховуючи це, досить актуальним є подальше поглиблене вивчення окремих ланок патогенезу ПЕ у жінок із супутнім ожирінням, провідною з яких є ендотеліальна дисфункція, дослідження та застосування в практиці ефективних профілактичних заходів, спрямованих на зменшення частоти даної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на базі Полтавського державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідних робіт Полтавського державного медичного університету: «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях» (номер ДР 0117U005253; термін виконання 2017-2021 рр.) та держбюджетної «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», що виконувалася на замовлення Міністерства охорони здоров'я України (номер ДР 0117U005252; термін виконання 2017-2019 рр.).

Мета дисертаційної роботи полягає у вивченні ролі ендотеліальної дисфункції в патогенезі прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням, розробленні патогенетично обґрунтованого методу профілактики прееклампсії та впровадженні його у практику охорони здоров'я.

Мета дисертації та завдання, що з неї випливають, сформульовані чітко і обґрунтовано.

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у роботі

Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел літератури з даної теми, були визначені науковий напрямок і розроблена методологія проведення дослідження. Здобувачем, разом із науковим керівником, сформульовані мета і завдання дослідження. Особисто автором проведені загальноклінічні дослідження.

Автор особисто здійснила прескринінг і скринінг пацієнок на етапі включення до дослідження; провела їх рандомізацію відповідно до розробленого дизайну; клінічне обстеження жінок; забір біоптатів плаценти. Дисертант також брала участь у проведенні інструментальних та лабораторних методів обстеження.

Усі розділи дисертації автором написані самостійно, особисто виконано статистично-математичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано основні положення, висновки і практичні рекомендації, опубліковано в журналах і висвітлено на наукових конференціях результати досліджень з впровадженням їх у клінічну та освітню практику.

У наукових розробках, які відображені в публікаціях спільно із співавторами, участь пошуковця є провідною. Авторка не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій.

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

Дисертаційна робота Зелінки-Хобзей М. М. «Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням» виконана на належному науково-методичному рівні. Завдання проведеного дослідження цілком відповідають меті роботи. Основні наукові положення, що містяться в роботі, забезпечені адекватним методологічним підходом до вирішення поставлених завдань, що підтверджується репрезентативною кількістю, обсягом і характером досліджень. Обсяг виконаних досліджень з використанням сучасних, адекватних поставленим задачам, антропометричних, клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних, цитофлуорометричних, морфологічних, імуногістохімічних та статистичних методів дослідження засвідчують обґрунтованість наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. На основі досліджень дисертантці вдалось зробити обґрунтовані висновки, які логічно впливають із змісту роботи та відображають основні положення дисертації.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що автором доповнено дані щодо зниження (в міру зростання індекса маси тіла) у сироватці крові проангіогенного фактору VEGF у вагітних жінок із супутнім різного ступеня тяжкості ожирінням у терміни вагітності до 12 тижнів з прогностичною щодо виникнення ПЕ метою. Тобто, ожиріння сприяє пригніченню процесів ангиогенезу в плацентарному колі кровообігу.

Вперше виконано підрахунок кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) $CD32^+CD40^+$ в кров'яному руслі цитофлуориметричним методом у вагітних жінок з ожирінням з урахуванням ступеня тяжкості ожиріння у I та III триместрах вагітності та проведено їх співставлення із показниками даних у жінок, вагітність у яких ускладнилась розвитком ПЕ. У жінок з ПЕ встановлено підвищений вміст ЦЕМ $CD32^+CD40^+$, як підтвердження факту наявності ендотеліальної дисфункції, ступінь вираженості якої зростає прямопропорційно ступеню тяжкості ожиріння.

Наукову новизну дослідження також представляє проведене дисертантом визначення поляризації про- та протизапальної M1 та M2 субпопуляцій макрофагів / мононуклеарів ($CD68^+$ та $CD163^+$) у різних тканинних компартментах плацент жінок із ПЕ, ПЕ на фоні ожиріння. У ході дослідження виявлено ключову роль запального процесу у патогенезі ПЕ у вагітних із супутнім ожирінням, що підтверджується статистично достовірним переважанням прозапального профілю субпопуляції макрофагів M1.

Практичне значення отриманих результатів

Оцінка практичного значення роботи дозволяє відзначити, що отримані результати поглиблюють знання та розширюють розуміння патогенезу ПЕ, особливо в жінок із супутнім ожирінням.

Авторкою вперше розроблено патогенетично обґрунтований метод профілактики ПЕ. Отримані у ході роботи результати, дозволили впровадити у практику охорони здоров'я комплекс лікувально-профілактичних заходів, направлених на запобігання виникнення ПЕ у вагітних із супутнім ожирінням, що відображено у опублікованих свідоцтвах про реєстрацію авторського права на твір та зареєстрованій у державному порядку медичній технології.

Зниження концентрації VEGF у сироватці крові та збільшення кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі з високою вірогідністю може слугувати маркером прогнозування розвитку ПЕ на її ранніх етапах у жінок з ожирінням.

Зростання показників VEGF у сироватці крові та зниження кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вагітних із супутнім ожирінням, покращення співвідношення прозапального типу CD68⁺ мононуклеарів і протизапального типу CD163⁺ та наближення цих показників до фізіологічних, при застосуванні розробленого лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) свідчить про його патогенетичну обґрунтованість та доцільність використання у профілактиці ПЕ.

Складові компоненти запропонованого дисертанткою методу профілактики виникнення ПЕ у вагітних із супутнім ожирінням, здатні впливати на патогенетичні ланки, що задіяні у формуванні ПЕ; знижувати прояви ендотеліальної дисфункції, як етіопатогенетичного фактора даного гестозу; знижувати частоту випадків ПЕ серед популяції жінок із супутнім ожирінням; зменшувати частоту випадків дисфункції плаценти та, при цьому, залишається безпечним для організму вагітної та її дитини.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації надруковано 9 наукових праць, серед яких: 6 статей в наукових фахових виданнях України (1 – у виданні, включеному до наукометричної бази Scopus), 3 статті в закордонних виданнях (2 – у виданнях, включених до наукометричної бази Scopus); опубліковано 11 робіт у збірках матеріалів науково-практичних заходів; отримано патент України на корисну модель та п'ять свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір; опубліковано наукове повідомлення, призначене для впровадження досягнень медичної науки у сфері охорони здоров'я; отримано та зареєстровано у державному порядку медичну технологію.

Впровадження результатів дослідження в практику

Висновки та практичні рекомендації впроваджено в лікувально-діагностичний процес Комунальних підприємств «Полтавська обласна клінічна

лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» та «Полтавська центральна районна клінічна лікарня Полтавської міської ради».

Результати наукової роботи впроваджені в навчальний процес кафедр акушерства і гінекології №1 та акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 335 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 387 найменувань, з них – 73 кирилицею та 314 латиницею, додатків. Робота ілюстрована 55 рисунками та 41 таблицею.

У **вступі** чітко визначено актуальність дослідження та обґрунтовано необхідність його виконання, акцентовано увагу на ще невирішених питаннях. Також сформульовано мету й завдання дисертаційної роботи; охарактеризовано об'єкт, предмет, методи дослідження, наукову новизну й практичне значення отриманих результатів; висвітлені особистий внесок, інформація про апробацію результатів дисертації, обсяг і структуру роботи; наведена інформація про публікації за темою дисертації.

Перший розділ дисертації присвячений аналізу сучасних даних наукової літератури щодо особливостей діяльності імунної системи у жінок під час вагітності та при її ускладненні ПЕ. Досліджено супутнє ожиріння у вагітних і його вплив на виникнення акушерських та перинатальних ускладнень. Дисертанткою ретельно проаналізовано стан даної проблеми, яка залишається актуальною в сучасному акушерстві, і виявлено напрямки, які потребують подальшого дослідження. У розділі охарактеризовано обґрунтовану провідну ланку патогенезу ПЕ та механізми її розвитку, розглянуто шляхи профілактики цього ускладнення вагітності.

Розділ логічно впорядковано та систематизовано, сприймається легко, матеріал базується на сучасних публікаціях. Автор дуже вдало аналізує й

критично оцінює дані, отримані іншими дослідниками, добре їх узагальнює. Стиль викладення матеріалу розділу є безсумнівно аналітичним. Кожний підрозділ закінчується невеликим узагальненням, що обґрунтовує необхідність розпочатого здобувачем дослідження та окреслює його основні проблемні напрямки. Проведений авторкою огляд літератури переконує в актуальності та доцільності обраного напрямку дослідження, розкриває невирішені його аспекти. Розділ викладено на 28 сторінках.

Розділ 2. Об'єкти та методи дослідження. Автором проведено опис дизайну, що розкриває методологію виконання роботи. Наводиться опис застосованих антропометричних, клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних, цитофлуорометричних, морфологічних та імуногістохімічних методів дослідження. Використані автором методи досліджень є сучасними, адекватними та інформативними для вирішення поставленої мети і завдань. Розподіл обстежуваних жінок на групи є обґрунтованим та клінічно виправданим. Наводяться критерії включення вагітних до дослідження, детально описані етапи досліджень та застосовані в роботі сучасні методи статистичного аналізу. Ретельно обґрунтовано доцільність та умови використання комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникнення ПЕ у вагітних жінок із супутнім ожирінням, визначено терміни проведення її профілактики. Розділ викладено на 28 сторінках, ілюстровано 2 рисунками та 4 таблицями.

Третій розділ дисертації описує особливості клінічного перебігу вагітностей у обстежених групах та їх завершення. У розділі подається детальна характеристика груп вагітних жінок із фізіологічною масою тіла, ПЕ та супутнім ожирінням, описані особливості клінічного перебігу вагітності у жінок досліджуваних груп, охарактеризований перебіг пологів та післяпологового періоду у досліджуваних групах жінок, наведені дані про стан новонароджених від жінок із ПЕ, фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості. На основі проведеного аналізу автор з високою достовірністю встановлює більшу частоту виникнення ранньої та тяжкої ПЕ у

вагітних із ожирінням II-III ступенів, порівнюючи із групами жінок, у яких ПЕ виникла на фоні фізіологічної маси тіла та супутнього ожиріння I ступеня.

У розділі висвітлено дані щодо ефективності запропонованого в роботі ЛПК для вагітних із супутнім ожирінням, що мав прояв у зменшенні проявів ендотеліальної дисфункції та частоти ПЕ, зокрема частоти виникнення її тяжких форм, зниженні частоти загрози передчасних пологів, плацентарної недостатності, дистресу та затримки росту плода, зменшенні частоти перинатальної смертності, покращенні стану плода тощо. Розділ викладено на 30 сторінках, ілюстровано 3 рисунками та 3 таблицями.

Розділ 4 дисертаційної роботи присвячений вивченню фактору росту ендотелію судин як маркеру акушерських ускладнень у вагітних жінок із супутнім ожирінням різного ступеню тяжкості. У розділі продемонстровані зміни показників VEGF у сироватці крові у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I триместрі вагітності. Отримані результати підтверджують вплив ожиріння на прогресування дисбалансу проангіогенних і антиангіогенних факторів росту з переважанням останніх та прогресування ендотеліальної дисфункції у міру зростання ІМТ.

Наведені зміни показників VEGF у сироватці крові у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності й встановлено, що на фоні ожиріння формування плацент проходить з порушеннями процесів ангіогенезу, що, в свою чергу, проявляється зменшенням розгалуження судин та зниженням васкуляризації ворсин. Ступінь вираженості виявлених змін корелював зі ступенем ожиріння і частотою розвитку акушерських ускладнень. Дані результати демонструють прогностичну роль показників VEGF у сироватці крові у вагітних жінок.

Дослідження співвідношення показників VEGF у сироватці крові вагітних у жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрах вагітності дозволило автору дійти висновку про зростання концентрації VEGF у сироватці крові при фізіологічному перебігу вагітності та зменшення цього показника при супутньому ожирінні в III триместрі вагітності, порівняно із I триместром.

Автором встановлено, що у жінок з ПЕ спостерігається зменшення показників концентрації VEGF у сироватці крові у міру прогресування супутнього ожиріння.

Дослідження змін показників VEGF у сироватці крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності та при виникненні ПЕ, у них встановило тенденцію зниження рівня концентрації ангіогенного фактора VEGF у сироватці крові у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння, що свідчить більш виражений обтяжливий вплив саме ожиріння, як одного з факторів ризику перебігу вагітності. Разом з тим, відмічено посилення тенденції у зміні цього маркера по мірі підвищення ступеня тяжкості ожиріння. Розділ викладено на 11 сторінках, ілюстровано 2 рисунками та 3 таблицями.

Розділ 5. Оцінка кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ у крові, як критерія ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із преєклампсією, фізіологічною масою тіла та супутнім ожирінням різного ступеня тяжкості присвячений оцінці змін кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові, як тригера ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із ПЕ, фізіологічною масою тіла та супутнім ожирінням різного ступеня тяжкості.

Дослідження змін кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I триместрі вагітності дозволили автору стверджувати про закономірність збільшення рівня показників ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові у міру збільшення ступеня ожиріння у I триместрі вагітності та встановити, що показники вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові у I триместрі, які характеризують ендотеліальну дисфункцію, мають прогностичне значення у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням.

Отримані у розділі результати підрахунку кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові обстежених вагітних вказують на зростання показників даного маркера вираженості ендотеліальної дисфункції у міру прогресування тяжкості ожиріння серед жінок із ожирінням у III триместрі вагітності.

Співставлення одержаних показників кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрах вагітності, їх співвідношення встановило достовірне зниження цих показників у міру прогресування терміну вагітності.

Отримані результати дослідження зміни кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із ПЕ, фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості свідчать про тенденцію підвищення рівня експресії CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ по мірі зростання ступеню тяжкості ожиріння серед вагітних із ПЕ.

Результати дослідження рівня експресії ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові обстежених вагітних підтверджують ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції, а також наявність запального компонента при ПЕ, що особливо виражене за умови розвитку цього ускладнення вагітності на фоні супутнього ожиріння. Розділ викладено на 11 сторінках, ілюстровано 2 рисунками та 3 таблицями.

У розділі 6 проведено вивчення послідів обстежуваних жінок гістоморфологічним, морфометричним та імуногістохімічним методами досліджень. Встановлено, що в плацентах жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, відмічається значне порушення плацентарного кровотоку, порушення функціонування мікроциркуляторного русла, недостатність компенсаторно-приспосувальних реакцій при ПЕ. Доведено зростання прозапального підтипу макрофагів M1 над протизапальним підтипом M2, що вказує на наявність системного запалення з уповільненим перебігом при ожирінні та ключову роль запального процесу та ендотеліальної дисфункції у патогенезі ПЕ у вагітних із супутнім ожирінням. Розділ викладено на 41 сторінці, ілюстровано 33 рисунками та 8 таблицями.

Розділ 7 присвячений патогенетичному обґрунтуванню профілактики ПЕ у вагітних жінок із супутнім ожирінням. Проведена оцінка впливу запропонованих профілактичних заходів на стан ендотелію, показники екстрагенітальної патології, частоту акушерських ускладнень та стан

новонароджених у вагітних досліджуваної групи. Зростання показників VEGF у сироватці крові та зниження кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові свідчить те, що розроблений ЛПК є цілком патогенетично обґрунтованим та доцільним у використанні у практиці, оскільки здійснює позитивний вплив на стан ендотелію та відповідно зменшує прояви ендотеліальної дисфункції, при цьому залишаючись безпечним для організму вагітних. Доведена ефективність призначання ЛПК вагітним жінкам із супутнім ожирінням з метою профілактики ПЕ через призму зменшення патологічних морфологічних змін в плацентарній тканині та наближення показників гістологічної структури до меж гестаційної норми у жінок з ожирінням, які приймали під час вагітності ЛПК. Застосування запропонованого авторкою методу профілактики виникнення ПЕ дає змогу покращити співвідношення прозапальної субпопуляції макрофагів M1 і протизапальних M2-макрофагів та наблизити ці показники до фізіологічних. Розділ викладено на 23 сторінках, ілюстровано 8 рисунками та 8 таблицями.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження підводить підсумок та узагальнює результати проведених досліджень. У даному розділі автором систематизовані та оцінені дані щодо отриманих клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних, цитофлуорометричних, морфологічних та імуногістохімічних показників, особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок досліджуваних груп, обґрунтована доцільність та ефективність запропонованого нею ЛПК. Суттєва кількість першоджерел та вмiла інтерпретація результатів відповідно до кожного розділу власних досліджень демонструє професійну ерудицію та глибокі теоретичні знання дисертанта. Розділ викладено на 36 сторінках, ілюстровано 3 рисунками.

Висновки сформульовано чітко у відповідності до встановлених завдань, вони ґрунтуються на детальному аналізі результатів проведених комплексних досліджень.

Запропоновані **практичні рекомендації**, обґрунтовані проведеними дослідженнями, відображають прикладний зміст дисертації, доступність її результатів для практичного використання у закладах охорони здоров'я.

Дисертацію слід вважати завершеною науковою роботою. Оформлення дисертації, стиль і грамотність викладу матеріалу відповідають сучасним вимогам. Принципових зауважень до роботи немає.

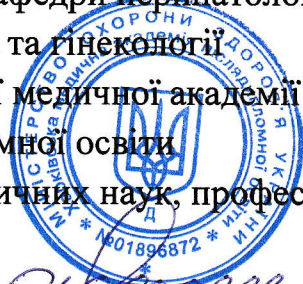
Однак, у порядку дискусії прошу надати відповідь на наступне запитання: Як впливало використання запропонованого Вами методу профілактики на термін маніфестації ПЕ?

ВИСНОВОК

Дисертація Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни «Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних жінок із ожирінням», є самостійним завершеним науковим дослідженням.

Робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології №1 Полтавського державного медичного університету під керівництвом доктора медичних наук, професора Тарасенка К.В. За актуальністю, новизною, практичною та соціальною значимістю, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент –
завідувач кафедри перинатології,
акушерства та гінекології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти
доктор медичних наук, професор



Igor LAXHO