

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, д. мед. н., професора Романенко Тамари Григорівни на дисертаційну роботу

Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни

«Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням», що подана до разової спеціалізованої вченої ради поданої до разової спеціалізованої ради при Полтавському державному медичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність обраної теми дисертації. Преєклампсія є одним із провідних ускладнень вагітності, поширеність якого у структурі акушерської патології в світі сягає 15-16%. А серед причин материнської смертності займає 3-4 місця. Етіопатогенез преєклампсії вивчається не один десяток років, однак до цього часу немає ефективних методів профілактики та лікування цієї складної патології. На сьогодні провідною теорією патогенезу преєклампсії вважається теорія порушення другої хвилі інвазії трофобласту у спіральні артерії матки, що призводить до розвитку ішемії в плаценті. В свою чергу, ішемічні ураження ініціюють активацію системної запальної реакції та ендотеліальну дисфункцію, посилюють дисбаланс у відношенні проангіогенних та антиангіогенних факторів. Посилення запального компонента та активізація синдрому системної запальної відповіді з уповільненим перебігом, прогресування ендотеліальної дисфункції, які самі по собі притаманні ожирінню, посилюють шанси виникнення преєклампсії та характеризується дисбалансом у співвідношенні M1/M2 плацентарних макрофагів з переважанням прозапального профілю.

Особливості змін проангіогенних факторів, оцінка ендотелію та співвідношення прозапальних та протизапальних плацентарних макрофагів при преєклампсії, що розвинулась на фоні супутнього ожиріння, до сьогодні достатньо не вивчені, тому їх детальний аналіз має велике значення для прогнозування розвитку цієї патології та для можливості її профілактики у даного контингенту пацієнток.

Враховуючи вищесказане, тема дисертаційної роботи Зелінки-Хобзей М. М. «Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням» є актуальною, а проведені дослідження значущими та важливими з теоретичної та практичної точок зору.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація 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 державної реєстрації 0117U005253, термін виконання 2018-2022), «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, термін виконання 2017-2021). Дисертантка є виконавицею фрагментів зазначених наукових робіт.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертація доповнює відомості щодо зниження у сироватці крові рівня проангіогенного фактору росту ендотелію судин (VEGF) у вагітних жінок із супутнім ожирінням з прогностичною метою щодо виникнення преєклампсії.

Уперше виконано підрахунок кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ)CD32⁺CD40⁺ та виявлено їх збільшення в кров'яному руслі у вагітних жінок з ожирінням з урахуванням ступеня тяжкості ожиріння у I та III триместрах вагітності та проведено їх співставлення із показниками у жінок, вагітність яких ускладнилась розвитком преєклампсії.

Уперше розроблено та впроваджено у практику патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів (L-аргінін аспартат, діосмін) направлених на запобігання виникнення преєклампсії саме у вагітних із супутнім ожирінням.

Уперше проведено визначення поляризації прозапальної та протизапальної M1 та M2 субпопуляцій макрофагів / мононуклеарів (CD68⁺ та CD163⁺) у різних тканинних компартментах плацент жінок із преєклампсією, преєклампсією на фоні ожиріння та для оцінки ефективності застосування ЛПК.

Проаналізовано і доповнено наукові дані відносно морфологічної та морфометричної складової плацентарної тканини при преєклампсії, яка розвинулась у жінок на фоні супутнього ожиріння.

Проведене дослідження на підставі отриманих даних щодо прогресування ендотеліальної дисфункції та її ролі у виникненні преєклампсії у жінок із ожирінням, дозволило розробити, впровадити та провести оцінку ефективності застосування у них патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу та визначати його вплив на перебіг вагітності та пологів.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання. В дисертаційній роботі Зелінки-Хобзей М. М. розроблено високоінформативний скринінг з метою виявлення преєклампсії, що містить у своєму складі позитивні біохімічні маркери, які можна застосовувати

у 12 тижнів вагітності. Розроблено і впроваджено в практику ефективний метод комплексної медикаментозної профілактики прееклампсії з використанням комбінації напівсинтетичного діосміну та питного розчину L-аргініну аспартату.

Автором розроблено та впроваджено в практику спосіб визначення локалізації та поляризації макрофагів та моноцитів у плаценті імуногістохімічним методом, що дозволяє більш глибоко оцінити зміни поляризації макрофагів у різних тканинних компартментах плацент (патент України на корисну модель № 150482 від 23.02.2022).

Основні положення, висновки та практичні рекомендації впроваджено в лікувально-діагностичний процес КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР», КП «Полтавська ЦРКЛ ПМР».

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертації впроваджені у навчальний процес кафедр акушерства і гінекології № 1 та № 2 Полтавського державного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Завдання дослідження повністю відповідають меті дослідження. Обґрунтованість наукових положень дисертації обумовлена великим об'ємом клінічного матеріалу та його сучасним науково-методичним рівнем. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень дисертації визначається необхідною кількістю досліджуваних пацієнток. Так, комплексно обстежено 255 вагітних жінок у динаміці з використанням імуноферментного аналізу, цитофлуориметричного та біохімічних досліджень, ультразвукової оцінки стану фето-плацентарного комплексу, а також проведено гістологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження плацент. Ступінь обґрунтованості та достовірності результатів дисертаційної роботи досягнуто завдяки застосуванню сучасних методів статистичної обробки відповідно до міжнародних рекомендацій.

Робота виконана відповідно до морально-етичних норм та основних положень біоетики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на матеріалах власних досліджень автора, логічно витікають зі змісту роботи, відображають основні положення дисертації і є науково обґрунтованими, чітко сформульованими та містять нові важливі науково-практичні узагальнення.

Основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи неодноразово доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня.

Структура та зміст дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою, загальним обсягом 335 сторінок, традиційно структурована, складається зі вступу, огляду літературних джерел, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та переліку літературних джерел. Робота ілюстрована 55 рисунками та 41 таблицею. Список літератури налічує 387 літературних джерел (73 кирилицею та 314 латиницею).

У **вступі** дисертантка розкриває актуальність обраної проблеми та обґрунтовує доцільність проведених досліджень. У розділі відображено зв'язок з науковими програмами, темами науково-дослідних робіт. Мета роботи, задачі, об'єкт і предмет дослідження сформульовані чітко. Автором послідовно і чітко розкрито наукову новизну та практичне значення роботи.

В **I розділі** дисертанткою наведено інформацію про сучасний стан проблеми ожиріння, преєклампсії та коморбідності цих станів; новітні дані про етіопатогенез преєклампсії у вагітних з ожирінням; зміни імунологічного статусу у жінок під час вагітності; вплив ожиріння у вагітних на виникнення акушерських та перинатальних ускладнень; роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі преєклампсії; біохімічні та біофізичні маркери прогнозування преєклампсії; шляхи профілактики преєклампсії. Огляд літератури обґрунтовано визначає актуальність та доцільність обраного напрямку досліджень.

У **II розділі** представлено методологію, дизайн та об'єкт дослідження. У розділі викладені також методи обстеження (клінічні, інструментальні, лабораторні та статистичні), що були застосовані у роботі. Наведено обґрунтування запропонованого дисертанткою комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникнення преєклампсій у вагітних жінок із супутнім ожирінням

Використані дисертанткою методи є сучасними, високоінформативними та повністю відповідають дизайну дисертаційного дослідження.

У **III розділі** наведена клінічна характеристика груп вагітних жінок з фізіологічною масою тіла, преєклампсією, ожирінням різного ступеня тяжкості та порівняльний аналіз стану новонароджених. У цьому розділі також міститься інформація про взаємозв'язок обтяжених даних анамнезу та екстрагенітальної патології з преєклампсією та ожирінням. При аналізі перебігу преєклампсії серед досліджуваних дисертанткою груп вагітних із даним ускладненням вагітності було встановлено, що у жінок із вираженим ожирінням, тобто II-III ступенів тяжкості, значно частіше виникає тяжка та рання преєклампсія, порівняно із групами жінок, у яких преєклампсія виникла на фоні фізіологічної маси тіла та супутнього ожиріння I ступеня, та здебільшого є поєднаною, і може свідчити, що саме ожиріння являється тригерним фактором для преєклампсії. У розділі наведені

клінічні дані, що свідчать про ефективність застосування запропонованого дисертанткою лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) для вагітних із супутнім ожирінням, що дозволяє зменшити частоту виникнення преєклампсії та її тяжких форм, а також ризик розвитку ранньої преєклампсії. Показано, що зменшення частоти маніфестації преєклампсії покращувало наслідки вагітності.

IV розділ відображає зміни показників VEGF у сироватці крові у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I, III триместрах гестації та при преєклампсії. Встановлено достовірне зниження концентрації VEGF у сироватці крові вагітних жінок із преєклампсією у порівнянні із групами жінок, вагітність у яких протікала без преєклампсії, найбільш значне зниження даного фактору відмічено при поєднанні преєклампсії з ожирінням. Доведено, що показники VEGF у сироватці крові вагітних жінок із ожирінням в I триместрі можуть бути використаними для прогнозування виникнення преєклампсій.

У **V розділі** представлені результати підрахунку кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові, як критерію ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з преєклампсією, фізіологічною масою тіла та супутнім ожирінням різного ступеня тяжкості. Встановлено підвищений вміст ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові пацієток з преєклампсією, що вказує на виражене ушкодження ендотелію. Встановлено, що ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції зростає у прямопропорційній залежності від ступеня тяжкості ожиріння та наявності преєклампсії. Доведено, що підрахунок кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ та показники концентрації VEGF у крові можуть слугувати надійними маркерами визначення ступеня вираженості ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із супутнім ожирінням та преєклампсією.

VI розділ дисертації присвячений вивченню послідів обстежуваних жінок гістоморфологічним, морфометричним та імуногістохімічним методами досліджень. Показано, що у жінок із супутнім ожирінням, на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла, відмічається зростання прозапального підтипу макрофагів над протизапальним підтипом та доводить наявність системного запалення з уповільненим перебігом при ожирінні та при преєклампсії.

VII розділ містить результати оцінки змін досліджуваних маркерів у пацієток після застосування ЛПК. Показано, що запропонований ЛПК здійснює позитивний вплив на стан ендотелію, про що свідчить зростання показників VEGF у сироватці крові та зниження кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові. Зменшення патологічних морфологічних змін при проведенні гістологічного та морфометричного досліджень в плацентарній тканині та наближення показників до меж гестаційної норми у жінок з ожирінням, які приймали під час вагітності ЛПК, доводить свою ефективність та доцільність для

призначання ЛПК вагітним жінкам із супутнім ожирінням з метою профілактики ПЕ. Використання даного ЛПК під час вагітності у жінок із супутнім ожирінням дає змогу покращити співвідношення прозапального типу мононуклеарів і проти-запального типу та наблизити ці показники до фізіологічних.

У розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» обговорено і узагальнено отримані результати. Він розкриває здатність авторки до проведення глибокого наукового аналізу, переосмислення та творчої інтерпретації результатів власного дослідження. В даному розділі авторкою систематизовані та оцінені дані щодо отриманих клінічних, лабораторних, ультразвукових, імуноферментних, цитофлуориметричних, гістоморфологічних, морфометричних та імуногістохімічних показників, особливостей перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених від жінок досліджуваних груп.

Одержані дисертанткою власні результати досліджень вміло співставлені із актуальними даними сучасної літератури, обґрунтована доцільність та ефективність запропонованого нею ЛПК. Отримані результати вдало структуровані та візуалізовані. Так, з позиції системного підходу проаналізована роль ендотеліальної дисфункції в розвитку прееклампсії у жінок із супутнім ожирінням; розкрито на які саме ланки патогенезу прееклампсії направлена дія препаратів запропонованого ЛПК; візуалізовано ефективність застосування ЛПК серед вагітних із ожирінням. Представлені в даному розділі матеріали мають неабиякий теоретичний і практичний інтерес, дозволяють розширити знання стосовно перебігу прееклампсії у вагітних з ожирінням задля ефективної її профілактики.

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

Дисертаційна робота Зелінки-Хобзей М. М. є завершеною науковою роботою та заслуговує позитивної оцінки. Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації, викладення результатів дослідження та їх аналізу немає, але, що стосується назви дисертації, то опонентом була дана рекомендація дисертантці щодо заміни терміну «пізні гестози» на термін «пreeклампсія». Наведене вище зауваження не є принциповим та не зменшує науко-практичну значимість роботи.

Для дискусії прошу автора надати деякі роз'яснення та відповіді на наступні запитання:

1. Чим Ви послуговувалися при виборі статистичних методів дослідження у малих групах досліджуваних жінок?
2. Яким чином Ваші дослідження дали змогу розширити уявлення про патогенез прееклампсії, особливо серед жінок із супутнім ожирінням?

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації надруковано 9 наукових праць, серед яких 5 статей в наукових фахових виданнях України, 3 статті в закордонних журналах, 3 статті надруковано у виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 11 публікацій надруковано у збірниках матеріалів науково-практичних заходів. За результатами виконання дисертації створено і зареєстровано у державному порядку медичну технологію «Профілактика прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням», опубліковано нововведення у галузь охорони здоров'я, патент України на корисну модель та 5 свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір.

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у дисертації. Авторкою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел літератури з даної теми, обґрунтовано актуальність напрямку досліджень клініко-імунологічних механізмів формування макрофагального дисбалансу при прееклампсії, зниження проангіогенних факторів росту, ушкодження ендотелію судин та оптимізації підходів до профілактики прееклампсії. Авторка особисто проводила формування груп вагітних для дослідження, проводила забір біоптатів плаценти, клінічне обстеження вагітних та брала участь у проведенні інструментальних методів обстеження, здійснила статистичну обробку і науковий аналіз та узагальнення отриманих результатів. Дисертанткою спільно з науковим керівником сформульовано основні положення, висновки і практичні рекомендації, проведено впровадження результатів досліджень у клінічну практику. Авторкою написано усі розділи дисертаційної роботи та підготовані до друку наукові праці. У наукових розробках, які відображені в публікаціях сумісно зі співавторами, участь дисертантки є провідною. Авторка не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації). Згідно протоколу засідання фахового семінару від 25.02.2022 (протокол засідання №1) публікації та дисертаційна робота здобувача Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни не містила виявлених текстових та інших запозичень, що наведено у висновку про наукову новизну, практичне та теоретичне значення роботи за результатами фахового семінару.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни «Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням», що виконана у Полтавському державному медичному університеті, є закінченою науковою працею, яка містить теоретичне узагальнення та практичне вирішення

важливої проблеми сучасного акушерства, а саме – удосконалення системи прогнозування та профілактики прееклампсії серед вагітних жінок із супутнім ожирінням, а також розширює уявлення щодо патогенезу даної патології на фоні існуючого ожиріння.

Аналіз роботи дозволяє стверджувати, що у процесі підготовки дисертації авторка набула необхідні теоретичні знання, оволоділа практичним навичками клінічного дослідження, оволоділа методологією наукової діяльності та, в результаті, підготувала власне завершене дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням результатів, сучасним методичним рівнем виконання, обґрунтованістю і достовірністю положень та повнотою їх опублікування дисертаційна робота Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни «Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням» 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» та наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент

професор кафедри акушерства і гінекології № 1
Національного університету охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор

Тамара РОМАНЕНКО

