

ВІДГУК

офіційного опонента. доктора медичних наук, професора **Луценко Наталії Степанівни** на дисертаційну роботу **Бережної Варвари Анатоліївни** на тему: **«Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода»** представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Актуальність теми.

Добробут країни в дуже великій мірі залежить від демографічних показників. Тому збереження кожної вагітності, створення умов сприятливого розвитку вагітності і своєчасного благополучного розродження є пріоритетним напрямком не тільки медицини, але й держави.

В структурі акушерської патології, що має несприятливі як ранні неонатальні проблеми, так і тяжкі розлади нервової, ендокринної та серцево-судинної систем в послідуєчому, як і раніше лідирує затримка внутрішньоутробного розвитку плода. Дана патологія також підвищує ризик перинатальної смертності. Тому на теперішній час є не тільки медичною, а й соціальною проблемою. ЗВУРП ускладнює від 5% до 10% всіх вагітностей та являється причиною смертності дітей, що складає 8%, із них 1/3 відбувається до пологів і 2/3 в неонатальному періоді. Головною причиною ЗВУРП залишається плацентарний фактор, де в основі лежить дисфункція плаценти при якій плід не може досягти свого запрограмованого потенціалу росту.

Діагностика ЗВУРП залишається однією з найбільш складних в акушерстві, особливо в ранні терміни. При ранньому виявленні ЗВУРП, можливе своєчасне ефективне лікування та профілактика. Таким чином, більш поглиблене вивчення даного ускладнення вагітності обґрунтовує дослідження Бережної В.А. Важливим також вважається, як виявлення ЗВУРП в ранні терміни вагітності,

так і розширення патогенезу даної патології, за рахунок дослідження плацентарної тканини.

Саме тому актуальність дисертаційної роботи Бережної В.А. «Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода» не викликає сумнівів та відповідає сучасним напрямам медичної науки.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології №1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворювань», державний реєстраційний № 0117U005253. Та фрагментом планових науково-дослідних робіт. Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії 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», державний реєстраційний № 0117U005252. Автор є співвиконавцем даних робіт.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота представляє собою цілісну завершену роботу, в якій міститься цілісний підхід до вирішення складного завдання, щодо визначення ключової ролі ангіогенних факторів при вагітності ускладненої ЗВУРП та процесу поляризації M1/M2 макрофагів у плаценті при ЗВУРП.

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій роботи витікає з адекватного вибору матеріалу, його об'єму та репрезентативності. Методологічний підхід, що обрано при виконанні роботи, слід вважати правильним та оптимальним для розв'язування сформульованої мети і завдань дослідження. Дизайн дослідження та достатня кількість спостережень дозволили

провести статистичне опрацювання даних, правильно інтерпретувати отримані результати, що підтверджує їх достовірність. Обрані авторкою методи дослідження, застосовані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань. Інтегрування методів досліджень показує достатньо високий фаховий рівень здобувачки. Висновки дисертації стислі, відповідають поставленим задачам та відображають поставлену у дослідженні мету.

Все це складає підґрунтя достовірності положень, трактувань і висновків дисертаційного дослідження.

4. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Проведені дослідження вперше визначили роль ангіогенних факторів в крові вагітної зі ЗВУРП, що народила дитину з малою вагою до гестаційного віку, встановлено процес поляризації M1/M2 макрофагів у плацентарній тканині при ЗВУРП.

Дослідниця уперше розрахована прогностична значущість предикторів раннього виявлення дитини з малою вагою до гестаційного віку на основі ангіогенних маркерів.

В роботі також уперше описані зміни в поляризації субпопуляцій макрофагів M1/M2 у різних компартаментах плаценти при ЗВУРП.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про патогенетичні особливості виникнення ЗВУРП. Отримані результати визначення локалізації M1 та M2 макрофагів можливо використовувати після пологів, для диференційної діагностики між маловаговою і конституційно малою дитиною.

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення. Визначення концентрації трансформуючого фактору росту β_1 та розчинного ендогліну в крові матері можуть використовуватись для прогнозування на ранніх етапах розвитку ЗВУРП, народження дитини з малою вагою до гестаційного віку.

Розроблені практичні рекомендації впровадженні в лікувально-діагностичний процес КП «Міський клінічний пологовий будинок ПМР» та лабораторну практику Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії (Полтава). Нові теоретичні положення дисертації використовувались в навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології №1 Української медичної стоматологічної академії; кафедри акушерства та гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Харків); кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету; кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України».

6. Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах наукових форумів різного рівня. За темою дисертації опубліковано 10 друкованих праць, із них 5 статей у фахових журналах України, 2 статті, надруковані у виданнях науково-метричної бази Web of science, 1 стаття у фахових виданнях за кордоном (Польща), надруковано 2 тези в матеріалах конгресів і конференцій.

7. Оцінка змісту та оформлення дисертації, аналіз її розділів.

Матеріал дисертаційної роботи викладений українською мовою на 271 сторінці комп'ютерного тексту (з них 221 сторінка основного тексту). Дисертація оформлена згідно вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та включає наступні розділи: анотацію, вступ, аналітичний огляд літератури, матеріал і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел, додатки. Дисертаційна робота ілюстрована 59 рисунками та 25 таблицями. Анотації представлені українською та англійською мовами і містять основні положення дисертаційної роботи.

Вступ містить усі необхідні підрубрики згідно вимогам ВАК України і дає чітке уявлення про актуальність проблеми, яку автор поклав в основу дослідження.

У першому розділі роботи (огляді літератури) авторка проводить детальний аналіз даних сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури стосовно ЗВУРП. Висвітлена етіологія, класифікація, діагностика та неонатологічні ускладнення при ЗВУРП, патогенетична роль трансформуючого фактору росту β та розчинного ендогліна при ЗВУРП, роль та клінічне значення макрофагів M1/M2 у формуванні ЗВУРП. Загалом, дисертантка представила сучасний погляд на проблему ЗВУРП.

У другому розділі «Матеріали та методи досліджень» детально представлена характеристика розподілених груп жінок. Проведений детальний опис всіх застосованих методів дослідження. Вказаний розділ демонструє гарні знання автором практичних та теоретичних основ використаних методів. Вибір методичних підходів є адекватним до поставлених задач дослідження.

Третій розділ присвячений виявленню факторів ризику ЗВУРП. У цьому розділі дисертантка проводить детальний ретроспективний аналіз перебігу вагітностей та пологів жінок, що народили дітей зі малою вагою до гестаційного віку. Розділ написано вмотивовано, містить значну кількість таблиць, що дає можливість аналізувати поданий матеріал.

Четвертий розділ присвячений опису групи жінок, яким під час вагітності діагностували ЗВУРП. Даний розділ має 3 підрозділи, в яких проводиться загальна клінічна характеристика групи жінок зі ЗВУРП та їх ультразвукових параметрів, проведений аналіз показників трансформуючого фактору росту β_1 та розчинного ендогліну при ЗВУРП. В розділі представлено значну кількість рисунків та таблиць, які дають можливість аналізувати та зіставити поданий матеріал.

У п'ятому розділі представлені дані про морфофункціональний стан плацент та визначена оцінка стану та ролі поляризації макрофагів у плацентарній тканині жінок зі ЗВУРП. Даний розділ містить значну кількість макро- та

мікрофотографій, таблиць, рисунків, що дає можливість візуалізувати поданий матеріал.

В шостому розділі "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" дисертантка провела скрупульозний аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження. Висновки відповідають меті і задачам дослідження і повністю відображають зміст роботи, достовірність якої не викликає сумнівів. Список літературних наукових джерел містить 269 праць, з яких 35 викладено кирилицею, 234 латиницею, у якому переважають праці за останні 10 років, хоч і не залишено поза увагою фундаментальні публікації.

8. Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.

Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації в повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

9. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення.

Оцінюючи дисертаційну роботу можна сказати, що принципівих недоліків у змісті та оформленні не виявлено. Під час рецензування виникли деякі питання та зауваження до дисертантки:

- 1) частина рисунків (рис.4.2.6.а, 4.2.6.б) не дуже якісні, що утруднює оцінку клінічної картини;
- 2) потребує уточнення збільшення деяких мікрофотографій (рис. 5.2.11, 5.2.13, 5.2.14), так як на представленому збільшенні важко побачити наведені умовні позначки та оцінити морфологічну картину;
- 3) частина таблиць, що наведені у додатках, зменшують сприймання наведеної інформації;
- 4) подекуди зустрічаються не досить вірні, з точки зору стилістичної побудови, фрази, граматичні помилки.

Однак, це не знижує якість роботи і не впливає на загальну позитивну оцінку.

Питання, які виникли під час рецензування:

1. Ваше дослідження висвітлює прогностичність ангіогенних факторів при розвитку ЗВУРП та підтверджує плацентарну

дисфункцію. Чи доведений взаємозв'язок між проведеними дослідженнями?

2. Ви відмічаєте що при ЗВУРП спостерігається зниження концентрації ангіогенного фактору та підвищення його корецептору. Як ви вважаєте, що з цих явищ первинно, що вторинно?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій дисертанта фактів порушення академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, ознак фабрикації та/або фальсифікації результатів досліджень тощо) не встановлено.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

На підставі проведеного аналізу вважаю, що дисертація Бережної Варвари Анатоліївни на тему: «Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науковою працею, в якій отримані і обґрунтовані нові результати, які у сукупності вирішують важливу для медицини науково-практичну задачу, щодо встановлення ролі ангіогенних факторів, як предикторів ранньої діагностики ЗВУРП, у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, встановлений процес поляризації M1/M2 макрофагів у плаценті при ЗВУРП.

За актуальністю обраної теми, адекватністю задач дослідження, комплексним методичним підходом, обсягом проведених досліджень, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, ступенем обґрунтованості та достовірністю висновків дисертація Бережної В.А. «Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода» повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії»,

затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувачка кафедри
акушерства та гінекології
Державного закладу
«Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»
д.мед.н., професор



Н.С. Луценко

ВЛАСНОРУЧНИЙ ПІДПИС ПІДТВЕРДЖУЮ	
<i>Луценко Н.С.</i>	
Начальник відділу кадрів ДЗ "ЗМАПО МОЗ України"	
« » 20__ р.	
Підпис	<i>Луценко</i>
Прізвище	<i>Луценко Т.М.</i>