

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора  
Грищенко Ольги Валентинівни на дисертаційну роботу  
Ващенко Вікторії Леонідівни на тему: «Клініко-імунологічні  
механізми формування макрофагального дисбалансу при  
пreekлампсії та оптимізація підходів до вторинної її профілактики»,  
яка подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за фахом 222 – Медицина**

### **Актуальність теми**

Частота вагітностей і пологів, що ускладнені пreekлампсією, є сталою як в Україні, так і в усьому світі та сягає 16%. Серед причин материнської смертності пreekлампсія займає 3–4 місця. Аналіз незадовільних результатів лікування пreekлампсії вказує на відсутність ефективних методів профілактики та лікування цієї складної патології, яка часто потребує дострокового розродження. А передчасно народжені діти страждають на цілу низку патологічних станів: синдром дихальних розладів, вегетативні дисфункції, судомний синдром, гемодинамічні розлади та ін. Перинатальна смертність при тяжкій пreekлампсії сягає 100 %.

Тому є досить актуальним подальше поглиблене вивчення патогенезу та провідних пускових механізмів цього захворювання, розробка ефективних профілактичних заходів, метою яких є зменшення частоти важких поліорганичних порушень у вагітних, роділь та їх дітей.

Роль децидуальних макрофагів (ДМФ) в цих процесах до сьогодні достатньо не вивчена, тому детальний аналіз особливостей їх поляризації у вагітних з пreekлампсією, виявлення факторів, які впливають на їх диференціацію, має велике значення для прогнозування розвитку цієї патології та її лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота Ващенко В.Л. є фрагментом ініціативної НДР кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету «Роль хронічного інфікування матки та нижніх відділів

статевих шляхів у формуванні акушерської та гінекологічної патології» (номер держреєстрації 0117U005276, термін виконання – 2017-2022 роки).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. дослідження:**

Основні наукові положення і висновки, які містяться в дисертаційній роботі Ващенко В.Л., забезпечені адекватним методологічним підходом до вирішення поставлених завдань, підтверджуються репрезентативною кількістю, об'ємом і характером досліджень. Обрані авторкою методи дослідження сучасні, високоінформативні. Результати проаналізовані з використанням відповідних методів варіаційної статистики. Висновки та практичні рекомендації сформовані згідно із завданнями дослідження та отриманими результатами.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уточнено наукові дані щодо факторів високого ризику виникнення прееклампсії, які можна оцінити вже в 18-20 тижнів вагітності. Встановлено, патогенетичне значення імуносупресії і клітинно-гуморального дисбалансу для виникнення прееклампсії.

Доведено значне зростання у вагітних з прееклампсією в II та на початку III триместрів рівнів прозапальних цитокінів (INF- $\gamma$  та TNF- $\alpha$ ) при зниженні концентрації протизапального цитокіну IL-10, що, імовірно, сприяє порушенню децидуальних макрофагів M1 та M2 в плаценті на користь субпопуляції M1. Показано, що дисбалансу децидуальних макрофагів сприяє зростання активності індукцйбельної NO-синтази та падіння активності аргінази в цервікальному слизу. Це дало змогу авторці обґрунтувати метод вторинної профілактики прееклампсії у вагітних групи високого ризику по її виникненню шляхом медикаментозного пригнічення диференціації фенотипу M1 та стимуляції диференціації фенотипу M2, починаючи з 18-20 тижнів вагітності.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Ващенко В. Л. запропонувала метод медикаментозної вторинної профілактики прееклампсії у жінок групи високого ризику по її виникненню. Цей метод дозволяє відновити порушене співвідношення субпопуляції децидуальних макрофагів, що сприяє правильній диференціації децидуальних макрофагів в плаценті на користь субпопуляції M2 та покращити клінічні наслідки, включаючи зниження частоти маніфестації прееклампсії в 1,4 рази та зменшення перинатальної смертності в 1,8 рази.

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Отримані результати повною мірою висвітлені у 8 друкованих наукових працях, з яких 4 статті розміщені в наукових фахових виданнях України, 1 стаття в журналі, що входить до наукометричної бази Web of Science та 1 стаття в закордонному журналі, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus. Авторкою отримано деклараційний патент України на корисну модель та опубліковане 1 нововведення.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено в клінічну практику жіночих консультацій м. Полтави, Перинатального центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М.В.Скліфосовського ПОР», КП «Міський клінічний пологовий будинок ПМР» м. Полтава, «Кременчуцького перинатального центра II рівня», Центру матері та дитини і центру репродуктивної медицини «РемедіВін» (м. Вінниця). Положення, викладені в матеріалах дисертації, використані в навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології №2 Полтавського державного медичного університету.

#### **Структура та зміст дисертації.**

Робота побудована типово, згідно вимог до дисертацій на здобуття наукового ступеню доктор філософії і викладена українською мовою на 221 сторінці друкованого тексту. Робота складається із анотації, списку опублікованих праць, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і

узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 274 найменування, з них 147 кирилицею, 127 - латиницею. Робота ілюстрована 25 рисунками, 6 фотографіями та 23 таблицями.

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми, сучасний стан проблеми гіпертензивних розладів у вагітних, актуальні підходи до діагностики та лікування цих патологічних станів. Чітко сформульовані мета та завдання досліджень, наведено наукове та практичне значення роботи, а також особистий внесок здобувача.

В розділі присвяченому огляду літератури автор висвітлює наукові погляди на особливості функціонування імунної системи у вагітних, сучасні теорії етіопатогенезу преєклампсії, механізми розвитку цього захворювання, особливості будови та функції децидуальних макрофагів та співвідношення субпопуляцій децидуальних макрофагів у вагітних з преєклампсією. Розділ демонструє вміння автора до узагальнення літературних джерел і їх аналізу.

В наступному розділі автор наводить дизайн дослідження та розподіл обстежених вагітних по групах.

В другому підрозділі даного розділу автором ретельно обґрунтовано доцільність та допустимість використання застосованих медичних препаратів з метою вторинної профілактики виникнення преєклампсії (метформін, вітамін D3 та корвітин).

В третьому підрозділі наведені усі використані методики дослідження та статистичної обробки отриманих результатів, які підтверджують їх достовірність. Методики дослідження описані ґрунтовно, є сучасними і придатними для комплексної ефективної оцінки стану жінок із преєклампсією.

Клінічні групи структуровані правильно, з позицій доказової медицини, а методи дослідження, які використав автор, є інформативними та адекватними для вирішення поставлених завдань та досягнення визначеної мети.

Загальна клінічна характеристика обстежених жінок представлена у наступному розділі. Аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів по підгрупах основної групи виявили, що у вагітних ОГ-I в 1,4 рази частіше виникала прееклампсія та інші її ускладнення, мала місце висока питома вага передчасних пологів, більш висока частота ускладнень пологів і перинатальна смертність.

Важливим для розуміння суті роботи є розділ, що присвячений вивченню механізмів змін діяльності імунної системи і поляризації децидуальних макрофагів при прееклампсії. За результатами проведеного дослідження клітинно-гуморального імунітету встановлено, що у вагітних ОГ-I, які не отримували запропонованого лікувально-профілактичного комплексу препаратів, поглиблювались явища імуносупресії, притаманні вагітності в цілому.

Показано, що у вагітних з прееклампсією порушується баланс про- та протизапальних цитокінів в цервікальному слизу на користь прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та INF- $\gamma$  при зменшенні вмісту протизапального цитокіну IL-10, що спричиняє дисбаланс активності ферментів, які регулюють обмін L-аргініну, із збільшенням активності індукцибельної NO-синтази. Активність же аргініну суттєво знижується.

Проведене імуногістохімічне дослідження показало, що в плацентах жінок із прееклампсією в II та на початку III триместру вагітності вміст децидуальних макрофагів фенотипу M1 в 1,7 разів перевищує їх кількість у здорових жінок. Вміст же макрофагів фенотипу M2, навпаки, зменшувався в 1,5 рази. Тобто, на противагу здоровим вагітним, у жінок з прееклампсією в плаценті домінують децидуальні макрофаги субпопуляції M1, що спричиняє порушення функції плаценти в ці терміни. Такий висновок походить із особливостей функції макрофагів M1, які обумовлюють цитотоксичну активність активованих макрофагів M1. Внаслідок дії надлишкових кількостей плацентарних макрофагів M1 в II триместрі вагітності прогресує незадовільна перфузія плацентарної тканини з порушенням матково-

плацентарно-плодового кровоплину та розвитком системних проявів преєклампсії.

Важливим є розділ роботи в якому дисертант висвітлює своє бачення можливостей вторинної доклінічної профілактики преєклампсії у вагітних групи високого ризику. Показано, що для проведення ефективної вторинної профілактики виникнення і прогресування преєклампсії у жінок групи високого ризику необхідно змінити баланс M1- та M2-макрофагів в плаценті на користь субпопуляції M2; а також активізувати кроволин в *arteria uterina* та в спіральних артеріях матки для недопущення виникнення гіпоксії плода.

Для вирішення цих задач дисертантка застосувала комплекс медикаментозних заходів, які інгібують диференціацію децидуальних макрофагів в субпопуляцію M1 (метформін), стимулюють диференціацію M2-макрофагів (вітамін Д3) та сприяють інтенсифікації кровоплину в *arteria uterina* і в спіральних артеріях матки (корвітин).

Застосування запропонованого методу вторинної профілактики виникнення преєклампсії призвело до значних позитивних змін у роботі системи імунітету: на противагу пригніченню клітинно-гуморального імунітету, та дисбалансу про- і протизапальних цитокінів, виявлених у жінок ОГ-I, в групі вагітних, а показники імунітету наблизилися до таких у здорових вагітних жінок. Відбулась нормалізація балансу активності вивчених показників та їх наближення до рівня здорових вагітних.

В клінічному плані профілактичне лікування дозволило попередити порушення кровоплину в матково-плацентарно-плодовій системі, знизити в 1,4 рази частоту маніфестації преєклампсії, значно знизити частоту ускладнень вагітності, асоційованих з преєклампсією, та ускладнень пологів; перинатальна смертність знизилась з 62,5% в ОГ-I до 33,9% ОГ-II; в 4 рази рідше зустрічалась асфіксія новонароджених, в 2,1 рази менше народилось дітей з екстремально низькою масою тіла.

Розділ присвячений аналізу та узагальненню отриманих результатів є підсумком виконаних досліджень. Дисертант вміло співставляє їх з даними

сучасної літератури, обґрунтовує доцільність застосування запропонованої нею вторинної профілактики виникнення та прогресування прееклампсії починаючи вже з 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності. Представлені в даному розділі матеріали мають неабиякий теоретичний і практичний інтерес і дозволяють розширити наші знання відносно перебігу прееклампсії та ефективної її профілактики.

На підставі отриманих результатів сформульовані висновки, які логічно витікають з аналізу та обговорення отриманих результатів та повністю віддзеркалюють положення, що були визначені в роботі та є підсумком проведеного дослідження.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, обґрунтовані, логічно впливають зі змісту дисертаційного дослідження та отриманих автором результатів.

Дисертаційна робота побудована за класичною схемою, містить необхідні розділи, які достатньо ілюстровані таблицями та рисунками. Матеріали досліджень, основні наукові положення та висновки з практичними рекомендаціями викладені лаконічно, що в цілому є доказами завершеності наукової праці.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** В практичній діяльності буде корисним використання прогностичних маркерів високого ризику виникнення прееклампсії, які показують високу вірогідність вже з 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності, та запропонованого дисертанткою методу вторинної профілактики виникнення та прогресування прееклампсії. Це дозволить зменшити частоту і тяжкість перинатальної патології у таких жінок.

#### **Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформлення.**

Відзначивши актуальність та новизну роботи, доцільність висновків, слід однак вказати на окремі недоліки поданої до розгляду дисертаційної роботи. Розділ «Огляд літератури» написаний надто детально, із наведенням багаточисельних відомостей стосовно етіології та патогенезу прееклампсії.

Надто деталізований розділ «Матеріали та методи дослідження». Дещо перевантажений розділ 3 «Загальна клінічна характеристика обстежених жінок». Наводиться надто детальна інформація щодо механізму дії застосованих фармакологічних препаратів. Зустрічаються граматичні та стилістичні помилки.

Однак ці недоліки не знижують загальної цінності дисертації, суттєво не впливають на практичну та наукову значимість результатів проведених досліджень.

Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу Ващенко Вікторії Леонідівни в цілому, в порядку дискусії виникла необхідність отримати відповідь на наступні запитання:

1. Що на Ваш погляд, є пусковим механізмом порушень у вагітних співвідношень децидуальних макрофагів M1 та M2?

2. Чи є сенс якимось чином використовувати Ваш метод профілактики прееклампсії ще на прегравідарному етапі?

3. Натепер вже при I УЗД скринінгу вимірюють особливості кровотоку у спіральних артеріях. Чи є предиктори подальших порушень кровообігу у спіральних артеріях на ранніх стадіях розвитку вагітності?

**Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.**

Здобувачем самостійно було визначено науковий напрямок і методологію проведення досліджень, здійснений патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. Автором, разом із науковим керівником, сформульовані мета і завдання дослідження. Особисто проведено загальноклінічні дослідження. Інструментальні та лабораторні дослідження виконані автором спільно із співробітниками клінічної, бактеріологічної та імунологічної лабораторій. Сумісно з науковим керівником проаналізовані результати проведеного дослідження. Усі розділи дисертації автором написані самостійно, проведений аналіз і статистична обробка отриманих результатів, сформульовані висновки і практичні рекомендації, підготовлені



до публікації в журналах і висвітлені на наукових конференціях результати досліджень.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)**

Результати перевірки та аналізу матеріалів дисертації не викрили ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст наданих матеріалів дисертації Ващенко Вікторії Леонідівни є оригінальним.

**Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії з фаху 222 Медицина.**

Дисертаційна робота Ващенко Вікторії Леонідівни «Клініко-імунологічні механізми формування макрофагального дисбалансу при прееклампсії та оптимізація підходів до вторинної її профілактики», яка виконана на кафедрі акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету під керівництвом доктора медичних наук, професора Ліхачова В.К. що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним науковим дослідженням, в якому на підставі отриманих науково обґрунтованих результатів, представлено нове рішення і теоретичне обґрунтування важливого науково-практичного завдання сучасного акушерства – покращення діагностичних можливостей при прееклампсії для покращення перинатальних показників та розширення уявлень щодо патогенезу даної патології.

За своєю актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Ващенко Вікторії Леонідівни «Клініко-імунологічні механізми формування макрофагального дисбалансу при прееклампсії та оптимізація підходів до вторинної її профілактики» повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою

Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., 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  
перинатології, акушерства та гінекології  
Харківської медичної академії  
післядипломної освіти МОЗ України,  
д.мед.н., професор



О.В. Грищенко