

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Української медичної
стоматологічної академії
професор *І.І. Старченко* І.І. Кайдашев



ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

за результатами фахового семінару при Українській медичній стоматологічній академії, щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи очного (вечірнього) аспіранта **Бережної Варвари Анатоліївни** за темою **«Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода»**, поданої на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина (протокол № 7 від 30 квітня 2021 року)

Голова засідання – д.мед.н., професор Старченко І.І.

Секретар засідання – к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: співробітники кафедри акушерства та гінекології №1: зав. каф., д.мед.н., професор Громова А.М., к.мед.н., доцент Ляховська Т.Ю., к.мед.н., доцент Крутікова Е.І, к.мед.н., доцент Мартиненко В.Б., к.мед.н., доцент Талаш В.В., к.мед.н., доцент Нестеренко Л.А.; співробітники кафедри акушерства та гінекології №2: зав. каф., д.мед.н., професор Ліхачов В.К., к.мед.н., доцент Добровольська Л.М., к.мед.н., доцент Маковров О.Г., к.мед.н., доцент Тарановська О.О.; співробітник кафедри фізіології: к.б.н., доцент Соколенко В.М; співробітник кафедри педіатрії №2: зав. каф., д.мед.н., професор Крючко Т.О., співробітник кафедри анестезіології та інтенсивної терапії: зав. каф., д.мед.н., професор Тарасенко К.В.; співробітник кафедри патологічної анатомії з секційним курсом: зав. каф., д.мед.н., професор Старченко І.І.; співробітник кафедри хірургії №1: зав. каф. хірургії № 1 д.мед.н., професор Ляховський В.І.;

директор НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, к.мед.н., ст.н.сп. Шликова О.А.; заступник Директора охорони здоров'я – начальник управління охорони здоров'я, к.мед.н., Ухналь Л.В.

Всього присутніх: 17.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи очного (вечірнього) аспіранта кафедри акушерства та гінекології №1 за темою «Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»).

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії з «Педіатрії, акушерства та гінекології» Української медичної стоматологічної академії (протокол № 5 від 20.11.2017 р.).

Дисертація виконана на базі Української медичної стоматологічної академії.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Громова Антоніна Макарівна, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Української медичної стоматологічної академії.

Рецензенти:

Тарасенко Костянтин Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії УМСА, має 5 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув ступінь науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Добровольська Людмила Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології №2 УМСА, має 4 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікацію у виданнях, проіндексованих у базі даних Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула ступінь науковий ступінь кандидата наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь очного (вечірнього) аспіранта кафедри акушерства та гінекології №1 Бережної Варвари Анатоліївни.

Високоповажний пане голову! Вельмишановні учасники семінару!

ЗВУРП залишається актуальною проблемою сучасного акушерства, неонатології та складає 15-20% від всіх вагітностей. Дана патологія обумовлена високими показниками перинатальних захворювань та смертності, значними соціальними та економічними збитками. Прогнозування та своєчасна діагностика будуть сприяти зменшенню перинатальних ускладнень. На розвиток плода впливає оточуюче середовище, загальний стан жінки та стан фето-плацентарного комплексу. Для регуляції функціонального стану плаценти та розвитку плода ключове значення належить ангіогенним факторам, таким як трансформуючий фактор росту β_1 (ТФР- β_1) та його ко-рецептор, розчинний ендоглін (pЕнг). Важливу роль у підтриманні гомеостазу в системі «мати – плацента – плід» відіграють макрофаги. Порушення поляризації макрофагів спостерігається при плацентарній дисфункції, що супроводжує патологічну вагітність, зокрема й ЗВУРП. Отже пошук прогностичних маркерів ранньої діагностики ЗВУРП є актуальною проблемою.

Тому метою нашого дослідження було оцінити клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок зі ЗВУРП, визначити прогностичну цінність

ангіогенних маркерів, встановити поляризацію макрофагів при формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Для реалізації мети, нами були виконані наступні завдання:

1. Провести ретроспективний аналіз перебігу вагітності, яка ускладнилась ЗВУРП та визначити фактори ризику даної патології.
2. Визначити загальноклінічну відмінність перебігу вагітності та пологів між жінками зі ЗВУРП, які народили дітей з малою та достатньою вагою до гестаційного віку.
3. Оцінити данні ультразвукового дослідження з доплерометричним контролем у жінок зі ЗВУРП, які народили дітей з малою та достатньою вагою до гестаційного віку.
4. Визначити рівень ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг) в сироватці крові у вагітних зі ЗВУРП, які народили дітей з малою та достатньою вагою до гестаційного віку. На основі рівнів ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг) запропонувати прогностичні критерії ЗВУРП.
5. Охарактеризувати морфофункціональний стан плацент шляхом комплексного макро- та мікроскопічного гістологічного дослідження, провести органо- та морфометричний аналіз плацентарної тканини жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження.
6. Дослідити стан та роль поляризації макрофагів М1/М2 в плацентарній тканині жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження.

Для виконання завдань використовували ретроспективний аналіз (для визначення факторів ризику), загальноклінічні методи (для визначення стану вагітних), інструментальні (ультразвукове та доплерометричне дослідження стану фето-плацентарного комплексу вагітної та плода), імуноферментний метод (визначали показники ТФР- β_1 та рЕнг), проводили патоморфологічне дослідження з органометрію та морфометрію для оцінки плаценти, імуногістохімічний метод (CD68+ та CD163+ макрофаги / мононуклеари у плаценті), статистичні методи.

Загальна вибірка вагітних була розподілена на три етапи досліджень. На I етапі досліджень А – проведений ретроспективний аналіз 126 історій вагітностей та пологів, медичних карт новонароджених. До основної групи А увійшли жінки, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку. Група порівняння А – жінки, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками.

На II етапі, в проспективне дослідження Б були включенні 53 жінки. Одразу після клінічної, об'єктивної та ультразвукової ідентифікації ЗВУРП жінкам основної групи Б проведений перший забір крові для дослідження ангіогенних факторів, а перед розродженням проведений повторний забір крові для дослідження ангіогенних факторів в динаміці. Групу клінічного порівняння Б склали жінки з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками. Після пологів основну групу Б поділили на: групу жінок Б1, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку нижче 10-ї перцентилі та на групу жінок Б2, в яких народились конституційно малі діти з достатньою вагою до гестаційного віку вище 10-ї перцентилі. Для порівняння результатів ангіогенних факторів враховуючи терміни розродження, основну групу Б жінок додатково поділено на: групу Б3 – жінок зі ЗВУРП у яких пологи відбулися після 37 тижня вагітності та групу Б4 – жінок зі ЗВУРП у яких пологи відбулися до 36⁺⁶ тижня вагітності.

На III етапі дослідження В: після пологів досліджували посліди жінок морфологічно, морфометрично та імуногістохімічно. При дослідженні послідів – жінок основної групи В зі ЗВУРП поділили на В1 групу, куди увійшли жінки, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП, за даними УЗД, та пологи відбулися після 37 тижня вагітності; та В2 групу – жінки зі ЗВУРП та пологи відбулися до 36⁺⁶ тижня вагітності. Групу порівняння В склали жінки, у яких був фізіологічний перебіг даної вагітності, ультразвукові показники плода відповідали терміну гестації та пологи завершилися народженням

дитини з нормальними антропометричними показниками, після 37 тижня вагітності.

При ретроспективному аналізі виявили фактори ризику, до значимих віднесли патологію серцево-судинної системи, яка зустрічалась майже у половини вагітних, інфікування сечо-статевої системи близько 70%, анемія 36,5%, яка підтверджує механізм кисневого голодування плода та прееклампсію було діагностовано у кожній третій жінки. Згідно ультразвукового дослідження ЗВУРП виявлявся лише у половині жінок, які народили маловагових дітей. Крім того було діагностовано дисфункцію плаценти з порушенням матково-плацентарного (42,9%) та маловоддя (28,6%).

При ультразвуковому дослідженні жінок основної групи Б, з усіх показників фетометрії, звертає на себе увагу зниження ОЖ та ДС, як при початковому, так і при повторному обстеженні, у жінок з маловаговим плодом. При плацентометрії визначалась декомпенсована форма плацентарної дисфункції (12,0%), яка співпадала зі зниженням кровотоку в артеріях пуповини та мозковій артерії плода.

При фізіологічній вагітності рівень ТФР- β зростає, а рЕнг зменшується. У жінок зі ЗВУРП рівень концентрації ТФР- β_1 у 3,2 рази нижче, а рівень концентрації рЕнг у 2,6 рази вище, що може бути визначене несприятливим прогностичним чинником при вагітності ускладненій ЗВУРП.

Оцінюючи показники трансформуючого фактору росту β_1 (ТФР- β_1) визначається зменшення його рівня в динаміці, а показники розчинного ендогліна (рЕнг) навпаки збільшуються при прогресуванні вагітності. Дані зміни говорять про те, що припинення зростання ТФР- β відповідає завершенню росту плода, а рЕнг сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції.

Для визначення значущості кожний показників ТФР- β_1 та рЕнг в якості діагностичного прогностичного тесту нами проведено ROC-аналіз, який охарактеризував отриману модель, як задовільну і обґрунтував перспективність використання на початкових етапах верифікації ЗВУРП.

•ТФР- β_1 (AUC=0,807; Std. Error=0,102; 95%ДІ 0,6075–1,007; p=0,01).

Якість прогнозування раннього виявлення малої ваги при точці розподілу $d=143,7$ нг/мл, значення $d<143,7$ нг/мл – свідчить про високий ризик розвитку ЗВУРП;

•pЕнг (AUC=1,0; Std. Error=0; 95%ДІ 1–1; p<0,0001). Якість прогнозування раннього виявлення малої ваги при точці розподілу $d=4,5$ нг/мл з чутливістю 100% та специфічністю 75%, значення $d>4,5$ нг/мл – свідчить про високий ризик розвитку ЗВУРП. Таким чином, на основі отриманих нами даних можна дійти висновку, що визначені нами маркери ТФР- β_1 та pЕнг з високою інформативністю дозволяють використовувати їх прогностичну значущість у ризику розвитку малої ваги при народженні у вагітних із ЗВУРП.

При морфометричному дослідження плацент встановлено, зниження діаметру та площі гемокапілярів, збільшення товщини синцитіотрофобласту термінальних ворсин, що свідчило про трансформацію ворсин хоріона і судинного компонента плаценти. Зазначені зміни відповідають ознакам гіповаскуляризації і гіпоплазії ворсин хоріона. На слайді представлено фото аваскулярних ворсини, ділянки судинного русла плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності.

Оцінюючи синцитіокапілярні мембрани (СКМ) ворсинкового хоріону – встановлено, що відсоток утворення СКМ збільшувався в плацентарній тканині жінок групи В1, що свідчить про компенсаторно-приспосувальний механізм. На фото показана ділянки збільшення кількості синцитіокапілярних мембран ворсинкового хоріону у плацентах В1 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП.

Розглядаючи об'ємну щільність структурних компонентів термінальних ворсин плаценти при різних термінах розродження встановлено зменшення судинного та підвищення стромального компоненту.

Під час проліферації синцитіотрофобласту утворюються симпластичні вузлики, які виконують бар'єрну функцію та відсоток яких збільшується у

жінок В1 групи, що свідчить про апоптоз СТФ, та визначається, як компенсаторно-приспосувальний процес у відповідь на ішемію або інфікування.

Під час імуногістохімічного дослідження виявлена наявність про- та протизапальної М1 та М2 субпопуляцій макрофагів / мононуклеарів (CD68+ та CD163+) у різних тканинних компартментах плаценти, більш показовими були зміни в амніотичній оболонці, які виконують бар'єрну функцію, в стромі, кровоносних капілярах, в фіброзно змінених термінальних ворсинах, міжворсинчастому просторі, що визначається їх функціональним станом та роллю відповідно до перебігу ЗВУРП.

В плацентарному амніоні рівень експресії CD163+ макрофагів підвищується у жінок групи ЗВУРП, тому що макрофаги в амніотичній рідині та амніотичній оболонці переважно мають фетальне походження і виконують «сторожову» функцію.

При цьому у фіброзно змінених термінальних ворсинах рівень експресії CD68+ та CD163+ макрофагів підвищується. Дані макрофаги виявляються в місцях пошкодження синцитію, і є посередниками процесу відновлення. Макрофагами профілю М2 під час поглинання клітинних уламків на поверхні плаценти досягається точка "насичення", що призводить до зменшення подальшого фагоцитозу та змінюється поляризації до профілю М1, що свідчить про посилення ознак запалення, фіброзу та настання стадії декомпенсації.

В стромі термінальних ворсин хоріону рівень макрофагів М1 та М2 знижується, оскільки основним механізмом зменшення клітин обумовлено апоптозом, посиленою участю в процесах фагоцитозу та зниженням толерогенної активності.

Необхідно звернути увагу на суттєву роль М1 та М2 субпопуляцій макрофагів у некротичних процесах. Як видно з представленого фото, участь макрофагів прозапального профілю CD68 визначалась посиленою міграцією з локалізацією навколо вогнища некрозу та поодинокую присутністю клітин

протизапального профілю CD163. Рівень експресії CD68 макрофагів саме в вогнищі некрозу склав – 84-89%., рівень експресії CD163 макрофагів – 12-18%.

Всередині кровоносних судин ворсинкового хоріону рівень експресії мононуклеарних клітини CD68+ та CD163+ (моноцити та В-лімфоцити) знижувався, натомість у міжворсинчастому просторі – підвищувався. Виявлена нами гіперекспресія M1 та M2 макрофагів у жінок, вагітність яких ускладнилась ЗВУРП свідчить про те, що мононуклеари крові плода знаходяться в кровоносних судинах, мононуклеари периферичної крові матері, які надходять в міжворсинчастий простір можуть почати диференціюватися в зрілі макрофаги M1 профілю під впливом M1-активуючих запальних стимулів, однак, під впливом факторів (зовнішніх, внутрішніх, лікування та компенсаторних резервів організму) вони можуть реполяризуватися в M0 або навіть в M2 макрофаги.

Таким чином, в ході проведеного дослідження встановлено ключову роль ангіогенного фактора ТФР- β_1 та його корецептор – рЕнг в якості ранніх прогностичних предикторів розвитку ЗВУРП, що є особливо актуальним при клінічному застосуванні.

Дозвольте на висновках не зупинятись, оскільки вони вам були розіслані в електронному варіанті разом з запрошенням.

Дякую за увагу !

Рецензенти дали позитивні рецензії.

Було задано 15 запитань, на які здобувачем дані відповіді.

В дискусії взяли участь: завідувач кафедри акушерства та гінекології №2, д.мед.н., професор Ліхачов В.К., завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом, д.мед.н., професор Старченко І.І., завідувачка кафедри педіатрії №2, д.мед.н., професор Крючко Т.О., к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Ляховська Т.Ю., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Талаш В.В.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. В останні роки сучасне акушерство приділяє увагу затримці внутрішньоутробного розвитку плода, тому що дана патологія залишається другою основною причиною попередженої перинатальної захворюваності та смертності.

Поширеність ЗВУРП у структурі акушерської патології складає від 15% до 20% всіх вагітностей. Активне вивчення факторів ризику та патогенетичних механізмів ЗВУРП є провідним напрямком сучасних досліджень, оскільки їх розкриття сприятиме покращенню ефективності діагностики, прогнозування та профілактики даної нозології.

Плацентарна дисфункція з порушенням гемодинаміки є найбільш частою причиною зниження обміну кисню і поживних речовин при виникненні ЗВУРП. Вагоме значення для регуляція функціонального стану плаценти та розвитку плода належить ангіогенним факторам. До важливих ангіогенних факторів належать трансформуючий фактор росту β_1 (ТФР- β_1) та його ко-рецептор, розчинний ендоглін (рЕнг). Для підтримання гомеостазу в системі «мати – плацента – плід» макрофаги відіграють важливу роль. Порушення поляризації макрофагів M1 та M2 відзначено при плацентарній дисфункції, що супроводжує ЗВУРП. Отже, поглиблене дослідження ролі M1 та M2 макрофагів у плаценті жінок зі ЗВУРП сприятиме розширенню уявлень про патогенез ЗВУРП, а дослідження ангіогенних факторів допоможе визначити прогностичних маркерів ранньої діагностики ЗВУРП.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії (протокол № 4 від 22.11.2017 р.) та засіданні проблемної комісії з «Педіатрії, акушерства та гінекології» Української медичної стоматологічної академії (протокол № 5 від 20.11.2017 р.).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідницькою роботою, яка виконана на кафедрі

акушерства і гінекології № 1 і є фрагментом науково-дослідної теми Української медичної стоматологічної академії: «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворювань», державний реєстраційний № 0117U005253. Та є 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.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел літератури з даної теми, обґрунтовано актуальність напрямку досліджень ролі ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг) та поляризації M1/M2 макрофагів у розвитку ЗВУРП. Автор особисто здійснював відбір вагітних із ЗВУРП, проводив забір біоптатів плаценти, клінічне обстеження вагітних та брав участь у проведенні інструментальних методів обстеження. Автором особисто виконано статистичну обробку і науковий аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано основні положення, висновки і практичні рекомендації, проведено впровадження результатів досліджень у клінічну практику. Автором написано всі розділи дисертаційної роботи та підготовані до друку наукові праці. У наукових розробках, які відображені в публікаціях сумісно зі співавторами, участь пошуковця є провідною. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота Бережної Варвари Анатоліївни виконана з використанням загальноклінічних, інструментальних, імуноферментних, органометричних, морфометричних, морфологічних, імуногістохімічних і математико-статистичних методів. Проводили дослідження 205 жінкам.

Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи та результати дослідження є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом №11-н від 10 березня 2021 року в складі Весніної Людмили Едуардівни, д.мед.н., професора, професора кафедри фізіології (голова комісії), Ляховської Тетяни Юріївни, к.мед.н, доцент, доцента кафедри акушерства та гінекології №1, Макарова Олега Геннадійовича, к.мед.н, доцент, доцента акушерства та гінекології №2, Скрипник Валентини Павлівни, головного метролога академії, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Бережної Варвари Анатоліївни та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених здобувачкою досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біомедичної етики. При роботі здобувачка дотримувалася вимог Хельсінкської декларації прав людини; Конвенції ради Європи щодо прав людини і біомедицини; Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї; вимогам Міжнародних рекомендацій з проведення медико-біологічних досліджень; вимогам Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» №286 від 27.12.2001 р. зі змінами, вимогам Наказів МОЗ України, а також вимогам Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Комісією з питань біоетики Української медичної стоматологічної академії

(протокол №192 від 24.03.2021 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. Уперше визначено роль ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг у крові), як ключових факторів ризику розвитку вагітності ускладненої ЗВУРП, що завершилась народженням дитини з малою вагою до гестаційного віку та процесу поляризації М1/М2 макрофагів (CD68+ та CD163+ макрофаги / мононуклеари) у плаценті при ЗВУРП.

Уперше на основі ROC-аналізу розрахована прогностична значущість предикторів раннього виявлення дитини з малою вагою до гестаційного віку на основі маркерів – ТФР- β_1 (AUC=0,807; Std. Error=0,102; 95% ДІ 0,6075–1,007; $p=0,01$), якість прогнозування при точці розподілу $d=143,7$ з чутливістю 83,3% та специфічністю 62,5%) та рЕнг (AUC=1,0; Std. Error=0; 95% ДІ 1–1; $p<0,0001$), якість прогнозування при точці розподілу $d=4,5$ з чутливістю 100% та специфічністю 75%, значення $d>4,5$).

Уперше виявлено, що порушення поляризації про- та протизапальної М1 та М2 субпопуляцій макрофагів / мононуклеарів (CD68+ та CD163+) у різних тканинних компартментах плаценти, а саме в амніотичній оболонці, стромі, кровоносних капілярах або фіброзно змінених термінальних ворсинах, або в міжворсинчастому просторі. Їх поляризація визначається функціональним станом та роллю, відповідно до перебігу ЗВУРП. Показано, що у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП та завершилась пологами після 37 тижнів вагітності на відміну від жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП та завершилась пологами до 36⁺⁶ тижнів вагітності рівень експресії прозапальних CD68+ макрофагів / мононуклеарів підвищений у фіброзно змінених термінальних ворсинах і міжворсинчастому просторі, але знижений у стромі та всередині кровоносних судин ворсин, тоді як рівень експресії протизапальних CD163+ макрофагів / мононуклеарів зростає в кровоносних капілярах ворсин і міжворсинчастому просторі, але знижується в амніотичній оболонці та стромі термінальних ворсин.

Доповнено наукові дані відносно морфологічної та морфометричної складової плацентарної тканини при ЗВУРП у жінок, що народили дитину до 36⁺⁶ тижня вагітності, зокрема відзначено більш виражені ознаки гіповаскуляризації (зниження показників діаметру та площі гемокапілярів, показників відсотку утворення СКМ від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти, об'ємної щільності капілярів) та ознаки гіпоплазії ворсин хоріона (зниження проліферації термінальних ворсин та частки симпластичних вузликів, збільшення товщини синцитіотрофобласту термінальних ворсин та об'ємної щільності сполучної тканини).

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертаційна робота викладена на 271 сторінці комп'ютерного набору, містить 25 таблиць та 59 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 269 джерел – 35 кирилицею та 234 латиницею, додатків. Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. із змінами, внесеними Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019 р.

11. Практичне значення роботи. Розроблено та впроваджено в практику нові методи визначення локалізації M1 та M2 макрофагів / мононуклерів у плаценті, що може застосовуватися в клініко-діагностичних лабораторіях для оцінки та діагностики субпопуляційного складу тканин плаценти при ЗВУРП.

Запропоновано та впроваджено для прогнозування на ранніх етапах розвитку ЗВУРП та народженням дитини з малою вагою до гестаційного віку використовувати визначення концентрації ТФР- β_1 та рЕнг в крові матері. Зниження рівня концентрації ТФР- β_1 нижче 143,7 нг/мл та підвищення рівня рЕнг вище 4,5 нг/мл – свідчить про потенційно високий ризик розвитку плода малої ваги до гестаційного віку у жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено та використовуються у навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології №1; кафедри акушерства та гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Харків); кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету (Харків); кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України» (Запоріжжя); лабораторній практиці Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії (Полтава). Впроваджено в лікувально-діагностичний процес КП «Міський клінічний пологовий будинок ПМР».

12. Повнота опублікування результатів дисертації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, з яких 5 статей, надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті, надруковані у виданнях науково-метричної бази Web of science, 1 стаття у закордонних виданнях бази даних Scopus, надруковано 2 тези в матеріалах науково-практичних конференцій.

Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п. 11 Постанови Кабінету Міністрів України № 167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р.

13. Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції «Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів» (Харків, 16-17 травня 2019 р.); пленум асоціації акушер-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 3-4 жовтня 2019 р.); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика», присвяченій Міжнародному дню

передчасно народженої дитини «Реалії надання перинатальної допомоги в умовах реформування галузі охорони здоров'я України» (Полтава, 29-30 листопада 2019 р.); всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю «ІІ Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика», присвяченій 100-річчю Української медичної стоматологічної академії. Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи (Полтава, 27-28 листопада 2020 р.).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

- 1) Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода. / А.М. Громова, В.А. Бережна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т.18, №3(63). – С. 301-307.
(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел стосовно ЗВУРП)
- 2) Роль гінекологічних захворювань при затримці внутрішньоутробного росту плода. / А.М. Громова, В.А. Бережна // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – №1(155). – С. 116-120.
(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, статистична обробка результатів, написання тексту)
- 3) Клініко-діагностичні зміни при затримці внутрішньоутробного розвитку плода. / В.А. Бережна // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – №4(158). – С. 96-100.
- 4) Імунологічна оптимізація методів діагностики при затримці внутрішньоутробного розвитку плода. / В.А. Бережна // Вісник проблем біології і медицини. – 2021. – №1(159). – С. 23-26.
- 5) Features of ultrasound imaging in fetal intrauterine growth retardation. / V.A. Berezhna // Проблеми екології та медицини. – 2021. – Т.25, №1-2. – С.3-6.

Статті, що надруковані у виданнях науково-метричної бази Web of science:

- 6) Акушерські й антенатальні фактори затримки внутрішньоутробного росту плода (ретроспективний аналіз). / А.М. Громова, В.А. Бережна // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Т.22, №3(120). – С.395-401.

(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, статистична обробка результатів, написання тексту)

- 7) Morphometric analysis of placental and m1/m2 macrophages polarization in the detection of fetal growth restriction. / V.A. Berezhna, A.M. Gromova, T.V. Mamontova, N.O. Udovytska, I.I. Starchenko, L.E. Vesnina // Світ медицини та біології. – 2021. – №1(75). – С. 012-017.

(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір матеріалу для дослідження, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку)

Статті, що надруковані у виданнях науково-метричної бази Scopus:

- 8) CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction. / V.A. Berezhna, T.V. Mamontova, A.M. Gromova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. – Volume 74, Issue 2. – С. 213-219.

(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір матеріалу для дослідження, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку)

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

- 9) Ретроспективний аналіз жінок з затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. / В.А. Бережна // Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів. Науково-практична конференція (Харків, 16-17 травня 2019 р.): тези дод №1. – Харків, 2019. – С. 21.

- 10) Критерії факторів ризику затримки внутрішньоутробного розвитку плода при УЗД дослідженні. / В.А. Бережна, А.М. Громова //

Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання. Пленум асоціації акушер-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю (Київ, 3-4 жовтня 2019 р.): мат. доп. – Київ, 2019. – С. 3- 4.

(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку результатів)

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Бережної Варвари Анатоліївни відповідає спеціальності 222 – Медицина за спеціалізацією 14.01.01. «Акушерство та гінекологія» згідно з її паспортом, затвердженим постановою президії ВАК України від 14.11.2001 р. № 18-09/9 за пунктом 2.4 напрямків досліджень: «Узагальнення результатів первинної профілактики акушерсько-гінекологічних захворювань і розроблення більш досконалих методів їх попередження, а також диспансеризації контингентів хворих».

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Бережна Варвара Анатоліївна, 1981 року народження, освіта вища. У 2004 році закінчила медичний факультет Української медичної стоматологічної академії за спеціальністю “лікувальна справа”. З 2004 по 2006 р. – навчалася в інтернатурі за спеціальністю «Акушерство та гінекологія». З 2006 по теперішній час працює лікарем акушером-гінекологом в КП «Міський клінічний пологовий будинок ПМР». З вересня 2017 р. навчається на очній (вечірній) аспірантурі кафедри акушерства та гінекології №1.

За період навчання у аспірантурі здобувачка набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Українській медичній стоматологічній академії зі спеціальності 222 – Медицина, оволоділа необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою лабораторних досліджень, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних

публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з акушерства та гінекології, суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників академії.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.

Українська медична стоматологічна академія має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Бережної Варвари Анатоліївни не містять виявлених текстових та інших запозичень.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Українській медичній стоматологічній академії вважають, що дисертаційна робота очного (вечірнього) аспіранта **Бережної Варвари Анатоліївни** за темою **«Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода»** є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у визначенні факторів ризику та маркерів ранньої діагностики для прогнозування затримки внутрішньоутробного розвитку плода, доповнює патогенетичні ланки плацентарної дисфункції при затримці внутрішньоутробного розвитку плода. Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження

ступеня доктора філософії» № 167 від 6 березня 2019 р., та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 Медицина.

Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару,
д.мед.наук, професор

І.І. Старченко

Секретар фахового семінару,
к.б.н., доцент

В.М. Соколенко

Рецензенти:

д.мед.наук, професор

К.В. Тарасенко

к.мед.наук, доцент

Л.М. Добровольська