

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи

Полтавського державного

медичного університету

професор  Л.П.Кайдашев

06 2021 р.



**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА**

**ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

за результатами фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи очного аспіранта

**ВАЩЕНКО ВІКТОРІЇ ЛЕОНІДІВНИ**

за темою «КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ МАКРАФАГАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСУ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ВТОРИННОЇ ЇЇ ПРОФІЛАКТИКИ»,

поданої на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю

**222- Медицина**

(протокол №12 від 15 червня 2021 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Похилько В.І.

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

**На засіданні були присутні:** проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішніх хвороб №1, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор Скрипник І.М.; співробітники кафедри акушерства і гінекології №2: зав. кафедри, д.мед.н., професор Ліхачов В. К., к.мед.н., доцент Добровольська Л. М., к.мед.н., доцент Макаров О. Г., к.мед.н., доцент Тарановська О. О.; співробітники кафедри акушерства і гінекології №1: зав. кафедри, д.мед.н., професор Громова А.М., к.мед.н., доцент Мартиненко В.Б., к.мед.н., доцент Талаш В. В., к.мед.н., доцент Крутікова Е. І., к.мед.н., доцент Мітюніна Н. І.; к.мед.н. старший науковий співробітник Шликова О. А.; співробітники кафедри патофізіології: зав. кафедри, д.мед.н., професор Костенко В.О., к.мед.н. Акімов О.Є.; співробітники кафедри фізіології: д.мед.н., професор Весніна Л.Е., к.б.н., доцент Соколенко В.М; співробітники кафедри медичної біології: зав. каф., д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; співробітник кафедри гігієни, екології, та охорони праці в галузі: д.мед.н., професор Катрушов О.В.; співробітник кафедри анестезіології та інтенсивної терапії: зав. каф., д.мед.н., професор Тарасенко К.В.

**Всього присутніх:** 18 осіб.

#### **Порядок денний:**

Попередня експертиза дисертаційної роботи очного аспіранта (вечірня форма навчання) кафедри акушерства і гінекології №2 Ващенко Вікторії Леонідівни за темою «Клініко-імунологічні механізми формування макрофагального дисбалансу при преєклампсії та оптимізація підходів до вторинної її профілактики» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації роботи затверджена на засіданні проблемної комісії з педіатрії, акушерства та гінекології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 5 від 20.11.2017р.).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор Ліхачов Володимир Костянтинович, зав. кафедри акушерства і гінекології № Полтавського державного медичного університету.

**Рецензенти:**

Тарасенко Костянтин Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, надруковані за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача в фахових журналах, не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб аспіранта; здобув науковий ступінь кандидата та доктора наук до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Весніна Людмила Едуардівна, доктор медичних наук, професор кафедри фізіології Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, надруковані за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у фахових виданнях та 2 публікації у виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

**Слухали:** доповідь аспіранта вечірньої форми навчання кафедри акушерства і гінекології №2 Ващенко Вікторії Леонідівни.

Високоповажний пане голово! Вельмишановні учасники семінару!

Незважаючи на велику кількість наукових праць з діагностики і профілактики прееклампсії, частота вагітностей і пологів, ускладнених цією патологією, в Україні та світі становить від 7 до 16% і не має тенденції до зниження. В структурі материнської смертності вони займають 3–4 місце, а пе-

ринатальна смертність при тяжких не корегованих формах прееклампсії складає 53-100%. На жаль, незадовільні результати перебігу вагітності у жінок з прееклампсією та її терапії свідчить про відсутність ефективних методів профілактики та лікування цієї складної патології.

Тож з'ясування особливостей патогенезу, виявлення провідних пускових моментів та розробка комплексу профілактичних заходів при прееклампсії і наразі залишається актуальним, бо має на меті зменшення відсотка важких органних і поліорганних порушень у вагітних, роділь, породіль та їх дітей.

Патологічна плацентация з порушенням інвазії трофобласту у спіральні артерії матки неминуче спричиняє розвиток та подальше прогресування вазоконстрикції та ендотеліальної дисфункції. Саме вони є пусковим механізмом, що призводить до гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції, які результуються в розвитку поліорганної недостатності та прееклампсії.

У формуванні діалогу «мати-плід» приймають участь децидуальні макрофаги. Кількість їх підвищується в I триместрі вагітності, потім залишається сталою в II триместрі і знову підвищується під час розвитку пологової діяльності. Активація децидуальних макрофагів може підвищувати продукцію різноманітних медіаторів, в тому числі таких, що спонукають до формування ендотеліальної дисфункції та гестозу.

Роль макрофагальної поляризації субпопуляцій M1 та M2 в контексті розвитку прееклампсії на сьогоднішній день достатньо не вивчена, тож детальний аналіз цього питання, виявлення факторів, які впливають на диференціацію макрофагів у жінок з прееклампсією, буде мати велике значення для прогнозування розвитку цієї патології та її лікування.

Метою нашої роботи було виявити вплив порушення поляризації децидуальних макрофагів на маніфестацію і ступінь тяжкості прееклампсії та розробити ефективний метод її вторинної профілактики.

Завдання дослідження:

1. Виділити групу вагітних високого ризику по виникненню прееклампсії за анамнестичними даними та результатами виявлення зниження інтенсивності кровопливу в спіральних артеріях матки в області плацентарної площадки під час другого ультразвукового скринінгу (в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності).

2. Дослідити особливості фетоплацентарного кровотоку у вагітних групи високого ризику виникнення прееклампсії в II та в ранній фазі III триместру вагітності.

3. Визначити зміни показників клітинно-гуморального імунітету в крові та рівнів про- і протизапальних цитокінів в цервікальному слизу у вагітних групи високого ризику виникнення прееклампсії в II та в ранній фазі III триместру вагітності.

4. Провести порівняльний аналіз активності індукцйбельної NO-синтази та аргінази в слизу цервікального каналу обстежених вагітних і співставити їх з наявними особливостями диференціації децидуальних макрофагів M1 та M2 в плаценті цих жінок.

5. Розробити патогенетично обґрунтований метод вторинної профілактики прееклампсії у вагітних групи високого ризику по її виникненню та проаналізувати ефективність методу як в патогенетичному, так і клінічному аспектах.

Дослідження було виконано на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету – у Перинатальному центрі КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М.В. Скліфосовського ПОР». Була обстежена 121 вагітна: 30 здорових вагітних (контрольна група - КГ) з відсутністю факторів ризику виникнення прееклампсії, непорушеним кровотоком у спіральних артеріях матки в області плацентарної площадки в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності, у яких не було виявлено інфекції в цервікальному каналі; та основна група (ОГ) – 91 вагітна групи підвищеного ризику по виникненню прееклампсії, з порушеним кровотоком у спіральних

артеріях матки в області плацентарної площадки в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності без інфікування нижніх відділів статевих шляхів. Основна група була поділена на дві підгрупи: 32 вагітні (ОГ-I), які не отримували удосконалену вторинну профілактику прееклампсії і 59 вагітних (ОГ-II), які отримували таку профілактику (метформін, вітамін D3 та корвітин).

*Критеріями включення жінок у дослідження* була наявність у вагітних факторів ризику по виникненню прееклампсії, ІМТ>25 та зниження у них кровоплину в спіральних артеріях матки в області плацентарної ділянки під час другого скринінгового УЗД в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності.

Методом розрахунку співвідношення шансів нами були виділені п'ять основних анамнестичних факторів ризику виникнення прееклампсії у обстежених жінок:

- перинатальні втрати в анамнезі (ВШ 4,23; 95%ДІ [2,17-7,62],  $p<0,05$ );
- прееклампсія при попередніх пологах (ВШ 7,04; 95%ДІ [3,28-9,15]  $p<0,05$ );
- сімейний анамнез прееклампсії (ВШ 5,77; 95%ДІ [3,00-6,30],  $p<0,05$ );
- хронічна артеріальна гіпертензія (ВШ 11,82; 95%ДІ [4,77-18,01],  $p<0,05$ );
- надлишкова вага жінки і ожиріння (ВШ 3,44; 95%ДІ [1,08-6,54],  $p<0,05$ ).

Крім цього, враховувались інші, менш вагомі, анамнестичні фактори ризику виникнення прееклампсії:

- ускладнений гінекологічний анамнез (самовільні або штучні аборти перед першими пологами, порушення менструальної функції в ювенільному періоді);
- перша вагітність;
- ускладнений акушерський анамнез (затримка розвитку плода, передчасні пологи);
- жінки молодого (до 18 років) та старшого (після 35 років) репродуктивного віку;

- незбалансоване харчування.

*Критеріями виключення жінок із дослідження були:*

- інфікування нижніх відділів статевого тракту;
- гострі та підгострі соматичні інфекційні захворювання на момент обстеження;
- тяжкі екстрагенітальні захворювання;
- наявність алергічних станів;
- спадкові та набуті тромбофілії;
- шкідливі звички (зловживання алкоголем, тютюнопаління, наркотична залежність);
- ускладнення даної вагітності (загрозливий викидень у пізньому терміні, резус-ізоsensibilізація, ознаки внутрішньоутробного інфікування плода).

У всіх обстежених жінок в 18-20<sup>+6</sup> тижнів та 28-34 тижні вагітності доплерометричним методом визначали інтенсивність маткового та плодового кровоплину. В подальшому, в 28-34 тижні також визначали материнсько-плодовий кровоплин, вивчали стан загального та місцевого імунітету, включаючи дослідження рівнів про- та протизапальних цитокінів у цервікальному слизу. Аналізували активність індукцибельної NO-синтази та аргінази в слизу цервікального каналу.

Дослідження балансу субпопуляцій децидуальних макрофагів (M1 та M2) в плаценті було проведено за допомогою імуногістохімічного методу визначення маркерів CD68 та CD163.

Нами було з'ясовано, що у жінок із високим ризиком виникнення преєклампсії, вже в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності, задовго до клінічної маніфестації цієї небезпечної патології, виникають явища гіперперфузії плаценти. Так, у 91 жінки основної групи виявлене помірне зменшення інтенсивності кровотоку в маткових артеріях порівняно із КГ, про що свідчить збільшення у них індексів судинного опору (в середньому в 1,2 рази). В спіральних артеріях матки

у вагітних ОГ інтенсивність кровотоку знижувалась в більшій мірі, ніж в маткових артеріях (в середньому в 1,25-1,4 рази).

Виявилось, що при збільшенні індексу резистентності в спіральних артеріях матки в області плацентарної площадки до показника 0,7 і більше, виявленому при УЗД в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності, в подальшому в 71% випадків виникає преєклампсія. Тому цю ознаку доцільно використовувати як прогностичний маркер високого ризику виникнення преєклампсії і призначати таким жінкам ранню вторинну профілактику цього захворювання.

При подальшому спостереженні (в 28-34 тижні вагітності) у вагітних першої підгрупи основної групи вагітних, які не отримували удосконалене профілактичне лікування, було виявлене подальше погіршення кровотоку в фетоплацентарному комплексі, про що свідчило зростання індексів судинного опору порівняно із показниками контрольної групи, особливо у тих жінок, у яких маніфестувалась преєклампсія. Так, у жінок з преєклампсією в маткових судинах показники С/Д, ІР та ІІІ виросли в 1,4-1,5 рази; в спіральних артеріях матки – в 1,3–1,4 рази; в артеріях пуповини - в 1,3 рази; в середній мозковій артерії плода – в 1,2-1,3 рази (розбіжності достовірні).

При визначенні особливостей імунологічного статусу у обстежених жінок виявилось, що розвиток преєклампсії супроводжується змінами у процесах розподілу популяцій лімфоцитів в периферійній крові. Це проявлялося тенденцією до зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) та В-клітин (CD22+); виявлено зниження концентрації Т-хелперів (CD4+) при достовірному підвищенні Т-супресорів/кілерів (CD8+) із відповідним зменшенням показника імуnoreгуляторного індексу.

Показник IgM у жінок з преєклампсією був достовірно підвищений, що може вказувати на наявність трофобластичної стимуляції імунної системи цих жінок. Рівні IgG були достовірно знижені як в основній групі в цілому, так і у вагітних з преєклампсією. Проведений кореляційний аналіз показав достовірний зв'язок між зниженням рівня В-лімфоцитів (CD22+) та падінням концентрації IgG.



Виявлене також збільшення циркулюючих імунних комплексів в ОГ-I ( $95,5 \pm 4,6$  од/мл при нормі  $84,1 \pm 3,5$  од/мл;  $P < 0,05$ ), особливо у вагітних, у яких розвинулась преєклампсія ( $103,7 \pm 5,1$  од/мл). Зростання рівня ЦІК вище 100 од/мл мало тісний зв'язок з розвитком преєклампсії.

Результати проведеного дослідження клітинно-гуморального імунітету показали, що у вагітних ОГ-I, які не отримували запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу препаратів (і у яких майже в половині випадків маніфестувала преєклампсія), поглибились явища імуносупресії, притаманні вагітності в цілому.

Вивчаючи динаміку змін показників прозапальних та протизапальних цитокінів в цервікальному слизу при фізіологічній вагітності та вагітності, ускладненій преєклампсією, виявилось, що у вагітних з групи високого ризику по виникненню преєклампсії спостерігалось значне зростання рівнів прозапальних цитокінів INF- $\gamma$  та TNF- $\alpha$ . На противагу цьому, концентрація протизапального цитокіну IL-10 достовірно знижувалась, сягаючи величини  $4,90 \pm 0,25$  пг/мл у жінок, у яких виникла преєклампсія (проти  $9,56 \pm 0,63$  пг/мл в контрольній групі). Співвідношення вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів зросло в 3,2 рази в ОГ-I в цілому та в 5 разів у жінок ОГ-I, у яких виникла преєклампсія, що свідчило про значне домінування прозапальних цитокінів у жінок з цією патологією.

Таким чином, надмірна запальна реакція материнського організму (у вигляді надлишкового вивільнення прозапальних цитокінів при дефіциті протизапальних цитокінів), спрямована, вірогідно, проти чужорідних материнському організму фетальних антигенів та призводить до ланцюга подій, пов'язаних з формуванням системної ендотеліальної дисфункції. В контексті останньої нами вивчалась активність iNOS та аргінази в цервікальному слизу.

Виявилось, що активність iNOS в основній групі-I достовірно зростає, і позитивно корелює зі зростанням вмісту прозапального цитокіна TNF- $\alpha$  в цервікальному слизу. Натомість, активність аргінази в цервікальному слизу у

вагітних ОГ-I порівняно з контролем достовірно знижувалась: в 1,7 рази в ОГ-I в цілому і в 1,9 рази у жінок ОГ-I, у яких розвинулась преєклампсія.

Спираючись на наведені дані, можна заключити, що у вагітних з преєклампсією порушується баланс про- та протизапальних цитокінів на користь TNF- $\alpha$  та INF- $\gamma$  при зменшенні вмісту IL-10, що спричиняє дисбаланс активності ферментів, які регулюють обмін L-аргініну, із збільшенням активності iNOS. Активність же аргініну суттєво знижується.

Враховуючи той факт, що INF- $\gamma$  та iNOS приймають участь в диференціації децидуальних макрофагів і стимулюють субпопуляцію M1, а IL-10 та аргінін сприяють виробленню субпопуляції M2, нами було проведено дослідження співвідношення цих субпопуляцій імуногістохімічним методом в плацентах жінок із преєклампсією, які були розроджені в другому триместрі та в ранній фазі третього триместру вагітності за медичними показаннями. Отримані дані порівнювали із співвідношенням цих субпопуляцій в плацентах здорових жінок, розроджених в 32-34 тижні вагітності в зв'язку з наявністю у них монохоріальної моноамніотичної двійні (розродження в такій клінічній ситуації та в такому терміні вагітності передбачено сучасними клінічними протоколами).

В результаті проведеного дослідження виявилось, що в плацентах жінок із преєклампсією вміст децидуальних макрофагів фенотипу M1 в 1,7 разів перевищує їх кількість у здорових жінок, тоді як вміст макрофагів фенотипу M2, навпаки, зменшувався в 1,5 рази. Відповідно, співвідношення M1/M2 у хворих на преєклампсію достовірно зросло в 2,5 рази.

Тобто, на противагу здоровим вагітним, у жінок з преєклампсією в плаценті домінують децидуальні макрофаги субпопуляції M1 (за рахунок стимулюючого впливу INF- $\gamma$  та активації індукцибельної NO-синтази), що, вірогідно, спричиняє прогресування ендотеліальної дисфункції, поглиблення проявів преєклампсії і подальшого зниження кровоплину в спіральних артеріях матки.

Враховуючи це, нами був розроблений метод вторинної профілактики преєклампсії. Він включав в себе комплекс медикаментозних препаратів, 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).

Щодо можливості застосування метформіну у вагітних. В листопаді 2019 року дослідницька група Північної Америки з питань гестаційного цукрового діабету рекомендувала призначати метформін вагітним із цим захворюванням. Товариство материнської та перинатальної медицини США признало ефективність і безпеку метформіну при застосуванні у вагітних з підвищеною масою тіла.

Можливість призначення метформіну вагітним також обґрунтовується багаточисельними рандомізованими дослідженнями, результати яких підсумовані в огляді Кокранівської бібліотеки «Метформін у жінок з надлишковою масою тіла або ожирінням під час вагітності для покращення результатів у матерів та немовлят» (2018 рік). Ними не виявлено суттєвої різниці між метформіном та плацебо у відношенні частоти кесаревого розтину, пологів до 37 тижнів вагітності, дисточії плечиків, розривів промежини та післяпологових кровотеч. Не знайдено різниці у новонароджених щодо частоти гіпоглікемії та гіпербілірубінемії. Оцінка по шкалі Апгар на п'ятій хвилині після народження дитини в обох групах обстежених, частота мертвонароджень і неонатальної смертності також не відрізнялась між собою.

Ми призначали профілактичне лікування починаючи з моменту виявлення зниження кровотоку в спіральних артеріях матки в області плацентарної площадки в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності і продовжували його до розродження жінки. Метформін призначався по 500 мг на добу. Вітамін Д3 застосовували по 2000 МО на добу. Корвітин, який є комплексом кверцетина (500 мг) з повідоном, застосовувався шляхом внутрішньовенних крапельних інфузій

500 мг препарату, розчиненого в 100 мл фізрозчину 1 раз на добу протягом 10 днів. Курс лікування повторювався двічі за вагітність, через 6 тижнів.

Активний метаболіт вітаміну D (1,25[ОН]<sub>2</sub>D) є регулятором децидуального імунітету, а плацента є однією з основних ланок його екстраниркового синтезу. Показано, що цей метаболіт вітаміну D не тільки сприяє диференціації макрофагів субпопуляції M2, але також пригнічує диференціювання макрофагів M1. Застосована нами доза вітаміну D3 (2000 МО) знаходиться в межах багаточисельних міжнародних рекомендацій.

Включення в комплекс профілактичних заходів кверцитину обгрунтовано його здатністю нормалізувати баланс вазопресорів та вазодилітаторів, за рахунок чого відновлюється регіональний кровоток, що дозволяє збільшити знижений кровоплин в спіральних артеріях матки у вагітних з прееклампсією.

Ефективність запропонованого методу вторинної профілактики розвитку прееклампсії оцінювалась з урахуванням клінічних даних, наведених клініко-лабораторних обстежень, результатів кардіотокографічних та ультразвукових досліджень стану плода.

Застосування запропонованого нами методу дійсно дозволило попередити порушення кровоплину в матково-плацентарно-плодовій системі. Так, в терміні 28-34 тижні вагітності в маткових артеріях у жінок ОГ-II були констатовані доплерометрично показники С/Д і ІР, які були нижчі від таких в ОГ-I на 9% та 11% відповідно і не відрізнялися від показників контрольної групи. В спіральних артеріях відмічався аналогічний ефект.

На противагу пригніченню клітинно-гуморального імунітету, виявленого у жінок ОГ-I, які не отримували запропоноване нами профілактичне лікування, в групі вагітних, що отримали курс вторинної профілактики прееклампсії, починаючи з 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності (ОГ-II), в 28-34 тижнів вивчені показники імунітету наблизилися до таких у здорових вагітних жінок.

Теж саме можна сказати і про рівні цитокінів. В порівнянні з жінками ОГ-I групи, у тих пацієнток, які отримували профілактичне лікування, нами

були виявлені достовірно вищі показники IL-10 та нижчі значення прозапальних INF- $\gamma$  та TNF- $\alpha$ .

Крім того, у жінок, які, починаючи з 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності приймали рекомендовані нами препарати, відбулася нормалізація балансу активності iNOS та аргінази. Ці показники, а також їх співвідношення наблизились до таких в контрольній групі

При імуногістохімічному дослідженні біоптатів плаценти було виявлено, що в плацентах жінок, які пройшли курс рекомендованої профілактики, вміст децидуальних макрофагів фенотипу M1 був нижчим порівняно з показником у жінок ОГ-I в 1,4 рази, наблизившись до показника у здорових вагітних. Вміст макрофагів фенотипу M2, навпаки, виявився вищим в 1,4 рази (124/10 полів зору в ОГ-II при 88/10 полів зору в ОГ-I). Відповідно, співвідношення M1/M2 у вагітних ОГ-II достовірно знизилось до  $0,56 \pm 0,06$ , наближаючись до такого в КГ ( $0,42 \pm 0,043$ ;  $P > 0,05$ ) при показнику в ОГ-I  $1,06 \pm 0,2$  ( $P < 0,05$ ).

В цілому, профілактичне лікування дозволило знизити частоту маніфестації прееклампсії в 1,4 рази (а частоту тяжкої прееклампсії - в 2,6 рази), значно знизити частоту ускладнень вагітності, асоційованих з прееклампсією. В тому числі в 2,2 рази зменшилась частота передчасних 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.

На висновках і практичних рекомендаціях дозвольте не зупинятися.

Дякую за увагу.

**Рецензенти** дали позитивні рецензії.

Було задано 22 запитання, на які здобувачем дані відповіді.

**В дискусії взяли участь:** проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішніх хвороб №1, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор Скрипник І.М.; співро-

бітники кафедри акушерства і гінекології №2: зав. кафедри, д.мед.н., професор Ліхачов В. К., к.мед.н., доцент Добровольська Л. М., к.мед.н., доцент Макарів О. Г., к.мед.н., доцент Тарановська О. О.; співробітники кафедри акушерства і гінекології №1: зав. кафедри, д.мед.н., професор Громова А.М., к.мед.н., доцент Мартиненко В.Б., к.мед.н., доцент Талаш В. В., к.мед.н., доцент Крутікова Е. І., к.мед.н., доцент Мітюніна Н. І.; к.мед.н. старший науковий співробітник Шликова О. А.; співробітники кафедри патофізіології: зав. кафедри, д.мед.н., професор Костенко В.О., к.мед.н. Акімов О.Є.; співробітники кафедри фізіології: д.мед.н., професор Весніна Л.Е., к.б.н., доцент Соколенко В.М; співробітники кафедри медичної біології: зав. каф., д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; співробітник кафедри гігієни, екології, та охорони праці в галузі: д.мед.н., професор Катрушов О.В.; співробітник кафедри анестезіології та інтенсивної терапії: зав. каф., д.мед.н., професор Тарасенко К.В.

## **ВИСНОВОК**

**1. Актуальність теми.** Незважаючи на велику кількість наукових праць з діагностики і профілактики прееклампсії, частота вагітностей і полохів, ускладнених гестозом, в Україні та світі становить від 7 до 16% і не має тенденції до зниження, а в структурі материнської смертності вони займають 3–4 місце. На сьогоднішній день запропоновано понад 30 теорій розвитку прееклампсії. Це обумовило розробку великої кількості схем інтенсивної терапії цієї патології. На жаль, аналіз незадовільних результатів терапії прееклампсії свідчить про відсутність ефективних методів профілактики та лікування цієї складної патології.

Прогресування тяжкості прееклампсії та відсутність ефекту від лікування чи неадекватна її терапія часто обумовлює необхідність дострокового розродження, у зв'язку з чим передчасно народжені діти страждають на функціональну незрілість, гіпорексфію, м'язеву гіпотонію, гіпоглікемію. Збільшується частота випадків синдрому дихальних розладів, вегетативних дисфункцій, судомного синдрому, різних гастро-інтестинальних, серцево-судинних, гемодинамічних розладів, порушення функції печінки, на-

брякового синдрому, а також порушення співвідношення факторів клітинного та гуморального імунітету. Перинатальна смертність при тяжких неконтрогованих формах преєклампсії складає 53-100 %.

Тож з'ясування особливостей патогенезу, виявлення провідних пускових моментів та розробка комплексу профілактичних заходів при преєклампсії і наразі залишається актуальним, бо має на меті зменшення відсотка важких органних і поліорганних порушень у вагітних, роділь, породіль та їх дітей.

Патологічна плацентажія з порушенням інвазії трофобласту у спіральні артерії матки неминує спричиняє розвиток та подальше прогресування вазоконстрикції та ендотеліальної дисфункції. Саме вони є пусковим механізмом, що призводять до гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції, які неминує результуються в розвитку поліорганної недостатності та преєклампсії. При цьому не вирішеним на сьогодні залишається питання: чому маніфестація клінічних проявів преєклампсії здебільшого відбувається в II половині гестаційного процесу, хоча інвазія трофобласту вважається завершеною вже в 16-18 тижнів вагітності? Відповідь на це питання потребує подальшого пошуку, і на нашу думку вона полягає у площині імунологічних взаємовідносин між організмом матері та плоду.

У формуванні діалогу «мати-плід» приймають участь децидуальні макрофаги (ДМФ). Кількість ДМФ підвищується в I триместрі вагітності, потім залишається сталим в II триместрі і знову підвищується під час розвитку пологової діяльності. Активація плацентарних та децидуальних макрофагів може підвищувати продукцію різноманітних медіаторів, в тому числі таких, що спонукають до формування ендотеліальної дисфункції та гестозу.

Роль макрофагальної поляризації субпопуляцій децидуальних макрофагів M1 та M2 в контексті розвитку преєклампсії на сьогоднішній день достатньо не вивчена, тож детальний аналіз цього питання, виявлення факторів, які впливають на диференціацію ДМФ у жінок з преєклампсією, буде мати велике значення для прогнозування розвитку цієї патології та її лікування.

**2. Тема дисертації** на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради навчально-наукового інституту післядипломної освіти вищого державного закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 5 від 05.12.2017 р.) та засіданні проблемної комісії з педіатрії, акушерства та гінекології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 5 від 20.11.2017р.).

**3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи.** Дисертаційна робота 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).

**4. Особистий внесок здобувача у дисертації.** Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології №2 Полтавського державного медичного університету (м.Полтава).

Здобувачем самостійно, на основі аналізу літератури, 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 КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М.В.Склясовського ПОР». Імуногістохімічне дослідження субпопуляцій децидуальних макрофагів M1 та M2 проводилось у патоморфологічній лабораторії «CSD Health Care» (м.Київ).

Сумісно з науковим керівником проаналізовані результати проведеного дослідження. Обґрунтоване використання в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності маркерів високої вірогідності виникнення в подальшому прееклампсії та комплекс заходів ранньої профілактики прееклампсії у вагітних групи високого ризику її виникнення. 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.

**5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.** Для вирішення поставлених задач в дисертаційній роботі Ващенко Вікторією Леонідівною були використані методи дослідження, що дозволили отримати дані про інфікування статевих шляхів вагітних жінок, інтенсивність кровоплину в маткових, спіральних артеріях, судинах пуповини та середній мозковій артерії плода, дані про стан плода, отримані за допомогою КТГ. Визначались показники загального та місцевого імунного статусу організму вагітних, включаючи дослідження рівня про- та протизапальних цитокінів у цервікальному слизу. Досліджувались показники активності іNOS та аргінази в цервікальному слизу в залежності від терміну та перебігу вагітності. Імуногістохімічне дослідження субпопуляцій децидуальних макрофагів M1 та M2 проводилось у патоморфологічній лабораторії «CSD Health Care» (м.Київ), яка є членом європейської системи контролю якості NordiQC. Оцінювалась ефективність запропонованого методу вторинної профілактики розвитку прееклампсії.

**6. Характеристика первинної документації.** Комісія, затверджена наказом № 2-н від 17 травня 2021 року в складі Непоради Каріне Степанівни, д.мед.н., професора, завідувача кафедри біологічної та біоорганічної хімії (голова комісії), Ляховської Тетяни Юріївни, к.мед.н, доцентки кафедри акушерства і гінекології №1, Тарановської Олени Олексіївни, доцентки кафедри акушерства і гінекології №2, Скрипник Валентини Павлівни, головного метролога університету, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Ващенко Вікторії Леонідівни 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 аспіранткою досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

**7. Висновок комісії з питань біомедичної етики.** Работа виконувалась з урахуванням Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Комісією з етичних питань та біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол №192 від 24.03.2021 р.) видано рішення про відповідність проведених досліджень загальноприйнятим морально-етичним нормам, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої гідності учасників дослідження та вимогам законодавчих документів України.

**8. Наукова новизна роботи.** Уточнено наукові дані щодо факторів високого ризику виникнення прееклампсії, які можна оцінити вже в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності (анамнестичні фактори та зниження кровоплину в спіральних артеріях матки, які розташовані в області плацентарної площадки), задовго до клінічної маніфестації даного захворювання.

Встановлено, що у вагітних з прееклампсією проявились явища імуносупресії і клітинно-гуморального дисбалансу: достовірне зниження вмісту Т-хелперів при підвищенні концентрації Т-супресорів/кілерів, падіння кількості В-клітин і пов'язане з цим зниження рівня IgG ( $r=0,58$ ;  $P<0,01$ ). Виявлено суттєве зростання кількості циркулюючих імунних комплексів, причому при рівні ЦК вище 100 од/мл частота виникнення прееклампсії становила 67% ( $P<0,001$ ).

Вперше доведено значне зростання у жінок з високим ризиком виникнення прееклампсії рівнів прозапальних цитокінів INF- $\gamma$  (в 1,5 рази) та TNF- $\alpha$  (в 2,6 рази) при достовірному зниженні концентрації протизапального цитокіну IL-10 (в 1,9 рази) в цервікальному слизу порівняно із здоровими вагітними. Вперше виявлено, що у вагітних з прееклампсією має місце дисбаланс активності ферментів, які регулюють обмін L-аргініну, із зростанням активності індукцибельної NO-синтази в 2,6 рази ( $P<0,001$ ) при одночасному падінні активності аргінази (в 1,9 рази) ( $P<0,001$ ). Вперше показано, що ці зміни у

вагітних високого ризику виникнення прееклампсії в II та ранній фазі III триместру вагітності сприяють порушенню правильного співвідношення субпопуляцій децидуальних макрофагів M1 та M2 в плаценті на користь субпопуляції M1 (тоді як у здорових вагітних в цьому терміні повинні переважати децидуальні макрофаги субпопуляції M2). Знайдені достовірні кореляції між підвищеним вмістом макрофагів субпопуляції M1 в плаценті жінок з прееклампсією та зростанням концентрації в цервікальному слизу прозапального цитокіну INF- $\gamma$  ( $r=0,65$ ;  $P<0,05$ ) та індукцбельної NO-синтази ( $r=0,59$ ;  $P<0,05$ ). Також виявились достовірними кореляції між падінням вмісту макрофагів фенотипу M2 в плаценті у таких жінок і зниженням рівня протизапального цитокіну IL-10 ( $r=0,49$ ;  $P<0,05$ ) та зменшенням активності аргінази в цервікальному слизу ( $r=0,60$ ;  $P<0,02$ ).

Обґрунтований 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<sup>+6</sup> тижнів вагітності.

**10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 218 сторінках друкованого тексту і складається зі 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 найменувань, з них 147 кирилицею, 127 - латиницею. Робота ілюстрована 25 рисунками, 6 фотографіями та 23 таблицями.

**11. Практичне значення роботи.** Обґрунтовані можливість і доцільність використання в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності в якості маркерів високої вірогідності виникнення в подальшому прееклампсії: анамнестичні фактори ризику (в першу чергу, наявність прееклампсії при попередніх пологах, сімейний анамнез прееклампсії, хронічна артеріальна гіпертензія, перинатальні втрати в анамнезі та надлишкова вага жінки і ожиріння); виявлення при УЗД

в 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності збільшення індексу резистентності в спіральних артеріях матки в області плацентарної площадки до величини 0,7 і більше (в подальшому у 71% таких жінок виникає преєклампсія;  $P < 0,01$ ); зростання рівня циркулюючих імунних комплексів в крові в цьому ж терміні вагітності більше 100 од/мл (вірогідність виникнення преєклампсії становить 67%;  $P < 0,001$ ); зниження рівнів Т-хелперів (CD4+) в крові вагітних.

Патогенетично обґрунтовано застосування вторинної профілактики преєклампсії у жінок групи високого ризику по її виникненню шляхом відновлення правильної диференціації субпопуляції децидуальних макрофагів (пригнічення вироблення фенотипу M1 та стимуляція диференціації фенотипу M2) впливом на вироблення факторів їх індукції (пригнічення продукції iNOS та прозапального цитокіну INF- $\gamma$  для субпопуляції M1 та активації функціонування аргінази і вироблення протизапального цитокіну IL-10 – для субпопуляції M2). Для цього, починаючи з 18-20<sup>+6</sup> тижнів вагітності, були застосовані: метформін, який пригнічує транслокацію нуклеарного фактора транскрипції (NF- $\kappa$ B), що призводить до зменшення вироблення прозапальних цитокінів та зниження диференціації M1-макрофагів; активна форма вітаміну D (1,25[ОН]2D), який не тільки сприяє диференціації макрофагів M2, але також пригнічує диференціювання макрофагів M1; корвітин, діючою речовиною якого є кверцетин, що гальмує продукцію прозапальних цитокінів та змінює баланс ендотеліальних вазоактивних речовин на користь вазодилаторів, за рахунок чого зростає регіональний кровоплин, в тому числі в спіральних артеріях матки.

Застосування запропонованого нами методу вторинної профілактики виникнення преєклампсії у вагітних групи високого ризику по даному захворюванню призвело до значних позитивних змін у роботі системи імунітету, обміну оксиду азоту в цервікальному слизу та нормалізації диференціації децидуальних макрофагів в плаценті на користь субпопуляції M2 з відповідним покращенням клінічних наслідків: попередження порушень кровоплину в матково-плацентарно-плодовій системі, зниження частоти маніфеста-

цій преекламписії в 1,4 рази ( $P < 0,05$ ), передчасних пологів – в 2,2 рази ( $P < 0,05$ ), асфіксії новонароджених – в 4 рази ( $P < 0,05$ ), народжень дітей з екстремально низькою вагою – в 2,1 рази ( $P < 0,05$ ).

**12. Повнота опублікування результатів дисертації.** За темою дисертації надруковано 8 наукових праць, серед яких 4 статті в наукових фахових виданнях України, 1 стаття в українському журналі, включеному до міжнародної наукометричної бази Web of Science та 1 стаття в закордонному журналі, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus. Отримано деклараційний патент України на корисну модель, опубліковане 1 нововведення.

Текст дисертації аспіранта В.Л.Ващенко згідно діючого Положення, затвердженого в нашому виші, був перевірений на академічну доброчесність (для виключення наявності плагіату). Виявлено, що дисертація Ващенко В.Л. «Клініко-імунологічні механізми формування макрофагального дисбалансу при преекламписії та оптимізація підходів до вторинної її профілактики» не містить текстових та інших запозичень.

**13. Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались нанауково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання післядипломної медичної освіти та клінічної медицини», присвяченої 25-річчю навчально-наукового інституту післядипломної освіти Української медичної стоматологічної академії (16 жовтня 2018 року, Полтава), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2018» (16 листопада 2018 року, Полтава), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» (31 жовтня - 01 листопада 2019 року, Полтава), на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Реалії надання перинатальної допомоги в умовах реформування галузі охорони здоров'я України» (29-30 листопада 2019 року, Полтава); на конференції з міжнародною участю «II Полтавські перинатальні читання ім.Н.М. Максимовича-Амбодика», присвяченій 100-річчю Української медичної сто-

матологічної академії «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» 27-28 листопада 2020 року.

#### **14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.**

##### **Статті:**

1. O.Makarov, V.Likhachov, O.Taranovskaya, L.Dobrovolska, V.Vashchenko. Role of uterine blood flow disturbances in the development of late gestosis (Роль порушень маткового кровотоку у розвитку пізнього гестозу)// Wiadomosci Lekarskie. TomLXXI. 2018. №9, С.1719-1721. (Scopus). (Аспірантом проведені клінічні спостереження, аналіз та узагальнення результатів дослідження).
2. Likhachov V.,Vashchenko V.,Shymanska Ya. Features of structure and functions of decidual macrophages in healthy pregnancy and preeclampsia (Особливості будови та функції децидуальних макрофагів у здорових вагітних та у жінок з преєклампсією). Проблеми екології та медицини. 2019. Том 23. № 5-6. С.50-55. (Аспірантом проведено пошук та узагальнення наукової літератури по даній темі, підготовка статті до друку).
3. Ващенко В.Л., Ліхачов В.К., Тарановська О.О. Перебіг вагітності та її завершення у жінок групи високого ризику по виникненню преєклампсії. Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020. Том 20. Випуск 1 (69).106-110. (Аспірантом проведені клінічні спостереження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка статті до друку).
4. Ващенко В.Л., Ліхачов В.К., Добровольська Л.М., Тарановська О.О. Вплив вторинної профілактики розвитку преєклампсії у жінок групи високого ризику на показники фетоплацентарного кровотоку. Вісник проблем біології і медицини.2020. Вип.3, том 157. С.94-97. (Аспірантом проведено клініко-лабораторні спостереження, аналіз результатів дослідження, їх статистична обробка).

5. Ващенко В.Л., Ліхачов В.К., Акімов О.Є., Тарановська О.О. Фактори диференціації децидуальних макрофагальних субпопуляцій  $M_1$  та  $M_2$  у вагітних з преєклампсією, порушення їх співвідношення та пошуки шляхів корекції. Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020. Том 20. Випуск 3 (71). С.14-19. (Аспірантом виконане клінічні спостереження, проведений забір матеріалів для лабораторного та імуногістохімічного дослідження, проаналізовано отримані результати).
6. В.К.Ліхачов, В.Л.Ващенко, О.О.Тарановська, Л.М.Добровольська, О.Г.Макаров. Зміни показників клітинно-гуморального імунітету та рівень про- і протизапальних цитокінів в цервікальному слизу у вагітних групи високого ризику по виникненню преєклампсії. Світ медицини та біології. 2021, №2 (76), С.78-83. (Web of Sciens) (Аспірантом проведені клінічні спостереження, виконаний забір матеріалів для лабораторного аналізу та узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка статті до друку).

### **Патенти:**

1. Ліхачов В.К., Тарановська О.О., Добровольська Л.М., Ващенко В.Л. Спосіб доклінічного прогнозування преєклампсії за рівнем преплацентарного кровотоку//Патент України на корисну модель №132404,МПК А61В 17/42.-Номер заявки 201809448.-Дата заявки.-19.09.2018.-Чинні права на корисну модель з 25.02.2019.-Опубліковано 25.02.2019.-Бюл.№4. (Аспірантом проведена частина клінічних спостережень, підготовка документації, що подавалась в патентний відділ УМСА).

### **Нововведення**

- 1.ЛіхачовВ.К., Тарановська О.О., Добровольська Л.М., Ващенко В.Л. Спосіб доклінічного прогнозування преєклампсії за рівнем преплацентарного кровотоку//Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для

впровадження досягнень медичної науки у сфері охорони здоров'я (Випуск 6).-Київ,2020.- Реєстровий №21/06/19.-С.22. (Аспірантом проведені клінічні спостереження, підготовка документації, що подавалась в патентний відділ УМСА).

Матеріали, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Стендова доповідь на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання післядипломної медичної освіти та клінічної медицини», присвяченої 25-річчю навчально-наукового інституту післядипломної освіти Української медичної стоматологічної академії 16 жовтня 2018 року, Полтава. Стендова доповідь Ващенко В.Л., Тарановської О.О. «Особливості преплацентарного кровотоку у вагітних з прееклампсією».
2. Доповідь (усна) на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2018» 16 листопада 2018 року, Полтава. Доповідь Ващенко В.Л. «Фактори ризику розвитку прееклампсії».
3. Стендова доповідь на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я» 31 жовтня - 01 листопада 2019 року, Полтава. Стендова доповідь Тарановської О.О., Ліхачова В.К., Ващенко В.Л. «Здоров'я вагітних з прееклампсією: клініко-анамнестичні паралелі».
4. Доповідь (усна) на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій Міжнародному дню передчасно народженої дитини «Полтавські перинатальні читання ім.Н.М.Максимовича-Амбодика», «Реалії надання перинатальної допомоги в умовах реформування галузі охорони здоров'я України» 29-30 листопада 2019 року, Полтава. Доповідь В.Л.Ващенко «Прееклампсія: перинатальні наслідки».
5. Доповідь (усна) на Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю «II Полтавські перинатальні читання ім.Н.М. Максимовича-Амбодика», присвяченій 100-річчю Української медичної стоматоло-



гічної академії «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» 27-28 листопада 2020 року, Полтава. Доповідь В.Л.Ващенко «Особливості клітинно-гуморального імунітету та балансу про- і протизапальних цитокінів у жінок з прееклампсією».

6. Стендова доповідь на Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю «II 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» 27-28 листопада 2020 року, Полтава. Стендова доповідь «Особливості поляризації децидуальних макрофагів  $M_1$  та  $M_2$  у вагітних з прееклампсією».

**15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту.** Дисертаційна робота Ващенко Вікторії Леонідівни відповідає спеціальності 222 – Медицина.

**16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо.** Ващенко Вікторія Леонідівна, 1976 року народження, освіта вища. У 1999 році закінчила медичний факультет Української медичної стоматологічної академії за спеціальністю «лікувальна справа».

З 1999 по 2001р. - навчалася в інтернатурі за спеціальністю «Акушерство і гінекологія»

З 2001 по 2009р. - працювала лікарем акушером-гінекологом Полтавського міського клінічного пологового будинку.

З 2009 по 2012р.- працювала лікарем акушером-гінекологом в Полтавській обласній клінічній лікарні в пологовому відділенні екстрагенітальної патології.

З 2012 переведена на посаду заступника головного лікаря з акушерства та гінекології КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М.В.Склясовського ПОР».

З 2017р. навчається у очній аспірантурі вечірньої форми навчання на кафедрі акушерства і гінекології №2 ПДМУ.

За період навчання у аспірантурі здобувач набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 222 – Медицина, оволоділа необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою лабораторних та клінічних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи.

#### **17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.**

ПДМУ 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 Ващенко В.Л. 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 Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота аспіранта вечірньої форми навчання **Ващенко Вікторії Леонідівни** за темою **«Клініко-імунологічні механізми формування макрофагального дисбалансу при прееклампсії та оптимізація підходів до вторинної її профілактики»** є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у вдосконаленні поглядів на патогенез виникнення прееклампсії

та обґрунтуванні нових підходів до її профілактики шляхом корекції метаболічних та імунологічних параметрів організму із нормалізацією балансу субпопуляції децидуальних макрофагів. Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р. № 167, та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 Медицина.

Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару,  
д.мед.наук, професор



В.І. Похилько

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



В.М. Соколенко

**Рецензенти:**

д.мед.наук, професор



К.В.Тарасенко

д.мед.наук, професор

Л.Е. Весніна