

Відзив
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Бережної Варвари Анатоліївни «Прогностичні критерії
трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні
затримки внутрішньоутробного розвитку плода», яка подана на здобуття
наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації.

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП) на сьогоднішній день залишається важливою причиною внутрішньоутробних, перинатальних та неонатальних захворювань. Новонароджені, які народились у жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП мають проблеми в перинатальному та ранньому неонатальному періодах. Окрім короткострокових проблемах у новонароджених зі ЗВУРП, також програмується довгострокові проблеми зі здоров'ям, такі як затримка фізичного росту та порушення розвитку нервової системи, метаболічні синдроми, серцево-судинні захворювання, ендокринні аномалії.

Дисфункція плаценти визначається, як головний фактор, який впливає на розвиток плода. Важливу роль для підтримання гомеостазу в плаценті відіграють макрофаги, профілю M1 та M2. Тому порушення їх поляризації впливає на будь яку патологічну вагітність, зокрема й ЗВУРП. Більш поглиблене вивчення поляризації макрофагів надає змогу розширити уявлення про патогенез ЗВУРП.

Основним в діагностики ЗВУРП залишається ультразвуковий метод. Але дотепер триває пошук маркерів ранньої діагностики ЗВУРП. Ангіогенним факторам належить вагома ланка розвитку ЗВУРП. Трансформуючий фактор росту β_1 та його ко-рецептор, розчинний ендоглін – ангіогенні фактори, які більш всього впливають на фізіологічну плацентацию та подальший розвиток плода.

Тому більш розширене дослідження плацентарної тканини та визначення рівня ангіогенних факторів для ранньої діагностики ЗВУРП в дисертаційній роботі Бережної Варвари Анатоліївни представляється актуальним і практично важливим.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт Української медичної стоматологічної академії МОЗ України кафедри акушерства і гінекології № 1: «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворювань» (№ державної реєстрації 0117U005253) та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики: «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» (№ державної реєстрації 0117U005252). Дисертантка – співвиконавець НДР.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

Метою дисертаційної роботи було означити критерії ризику у жінок зі ЗВУРП, визначити прогностичну цінність ангіогенних маркерів, встановити поляризацію макрофагів при формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Основні положення роботи є обґрунтованими і достовірними, оскільки дана дисертаційна робота виконана на достатній кількості клінічного матеріалу, а саме 120 жінок, вагітність яких ускладнилась ЗВУРП. Використовувались сучасні методи дослідження, які є адекватними меті та завданням роботи.

Дисертанткою використаний раціональний методологічний підхід до дизайну дослідження, сучасні методи дослідження, адекватна статистична обробка результатів та ґрунтовний літературний пошук. Поряд зі стандартними клінічними та ультразвуковими методами, застосовано сучасні лабораторні методики для визначення ангіогенних факторів та дослідження плацентарної тканини.

Дисертаційна робота побудована методично правильно, висновки і рекомендації логічно впливають з наведених результатів дослідження.

Використані адекватні та сучасні методи статистичної обробки з ґрунтовним аналізом, що дозволяє вважати усі викладені наукові положення роботи повністю обґрунтованими та достовірними.

В роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Авторкою вперше визначено роль ангіогенних факторів (трансформуючого фактору росту β_1 та розчинного ендогліну у крові жінки) при ЗВУРП. На основі даних маркерів за допомогою ROC-аналізу розрахована прогностична значущість предикторів раннього виявлення дитини з малою вагою до гестаційного віку.

Важливим досягненням дисертантки є встановлення процесу поляризації M1/M2 макрофагів (CD68+ та CD163+ макрофаги / мононуклеари) у плаценті при ЗВУРП. Уперше виявлено, що порушення поляризації про- та протизапальної M1 та M2 субпопуляцій макрофагів / мононуклеарів у різних тканинних компартментах плаценти визначається їх функціональним станом та роллю відповідно до перебігу ЗВУРП при різних термінах розродження.

5. Практичне значення отриманих результатів.

Дисертанткою визначені порогові концентрації ангіогенних факторів (трансформуючого фактору росту β_1 та розчинного ендогліну в крові матері) для прогнозування на ранніх етапах розвитку ЗВУРП та народженням дитини з малою вагою до гестаційного віку. Також визначена локалізація M1 та M2 макрофагів / мононуклеарів для оцінки та діагностики субпопуляційного складу тканин плаценти при ЗВУРП.

Результати роботи впровадженні в практичну та навчальну роботу лікувальних та навчальних закладів України.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: надруковано 5 статей 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.

7. Структура та зміст дисертації.

Дисертація Бережної Варвари Анатоліївни викладена державною мовою на 271 сторінці комп'ютерного набору, містить 25 таблиці 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 та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 269 джерел – 35 кирилицею та 234 латиницею, додатків.

У вступі дисертанткою обґрунтована доцільність роботи, викладена мета та завдання дослідження, сформульована наукова новизна роботи, практична значимість та результати впровадження. Відображені апробація результатів дисертації, публікації, обсяг і структура роботи.

Перший розділ (огляд літератури) присвячений аналізу сучасних літературних даних щодо ЗВУРП. Дисертанткою наводяться дані щодо основних причин виникнення даної патології, основних ланках патогенезу, методів діагностики та ускладнень. Огляд літератури чітко обґрунтовує актуальність та доцільність обраного напрямку дослідження.

У другому розділі дисертації авторка обґрунтовує принципи формування груп, розкриває дизайн, матеріал та методи дослідження. Описує застосовані нею методи дослідження: загальноклінічний, інструментальний (ультразвукове та доплерометричне дослідження), імуноферментний, органо- та морфометричний, морфологічний, імуногістохімічний, статистичні методи.

Третій розділ присвячений особливостям клінічного перебігу вагітності жінок, які народили дітей зі ЗВУРП та визначили достовірні факторів ризику. При ретроспективному аналізі встановлено, що ЗВУРП сприяють антропометричні показники вагітних, соціальні фактори, наявність

екстрагенітальної та гінекологічної патології. Значущими залишаються фактори ризику акушерської патології та ультразвукових даних.

Четвертий розділ дисертаційної роботи освітлює клінічні, ультразвукові та додаткові діагностичні особливості перебігу вагітності та пологів у жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП. З'ясовано, що відбувається зниження рівня концентрації трансформуючого фактору росту β_1 та підвищення рівня розчинного ендогліну. Побудована прогностична модель ризику розвитку малої ваги у новонародженого на основі методу регресії та ROC-аналізу, яка володіє високою інформативністю для діагностики на ранніх етапах вагітності.

У п'ятому розділі дисертації наведені результати стану фетоплацентарного комплексу при ЗВУРП та відмінність між жінками, які розродженні в різні терміни вагітності. Підтверджені компенсаторно-приспосувальні механізми у вагітних, що народили дітей після 37 тижня, та визначена стадія субкомпенсації плацентарної дисфункції з недостатнім включенням компенсаторних процесів у плаценті жінок, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності. Наразі, при вагітності обтяженій ЗВУРП макрофаги беруть участь у регуляції компенсаторно-приспосувальних механізмів плаценти. В плаценті жінок, що народили дитину після 37 тижня визначають M2 макрофаги протизапального пулу. Однак, в плаценті жінок, що народили дитину до 36⁺⁶ тижня вагітності збільшена кількість M1 макрофагів прозапального пулу, що визначає розвиток хронічної плацентарної недостатності і посилює формування ЗВУРП.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» авторкою представлено змістовний і глибокий аналіз отриманих результатів роботи у їхньому порівнянні з результатами інших дослідників. Матеріали, наведені в даному розділі, зміст розділу і стиль викладення свідчать про вміння дисертантки аналізувати та порівнювати результати наукових досліджень.

На підставі отриманих результатів сформульовано шість висновків, які логічно витікають з аналізу та обговорення отриманих результатів, повністю

відповідають положенням, що були визначені в меті і завданнях роботи, відображають основний зміст роботи та є підсумком усього проведеного дослідження.

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 завершеною науковою працею.

8. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

За результатами аналізу дисертаційної роботи Бережної Варвари Анатоліївни слід зазначити важливість та значущість її для сучасного акушерства, гінекології та перінатології. Між тим, визначаючи здобутки дисертаційного дослідження, є необхідним висловити і деякі зауваження, які не є принциповими та не знижують якість дисертаційної роботи.

У тексті дисертації зустрічаються поодинокі граматичні помилки, невдалі стилістичні вислови, друкарські помилки. Недоцільним є використання абrevіатурних скорочень у висновках дисертації. Це ускладнює їх сприйняття.

В порядку дискусії прошу відповісти на запитання:

1. Як ви вважаєте, який із досліджуваних вами ангіогенних факторів має більший вплив на розвиток ЗВУРП?
2. Ваші дослідження підтверджують той факт, що основною причиною формування ЗВУРП, залишається плацентарна недостатність?

Висновок. Розглянувши наукові публікації зараховані за темою дисертації, саму дисертаційну роботу Бережної Варвари Анатоліївни на тему «Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», вважаю, що робота є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, які надають нові діагностичні можливості затримки

внутрішньоутробного розвитку плода та розширюють уявлення про патогенез даної патології.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувач набув достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі дослідницької діяльності, оволодів методологією наукової та педагогічної діяльності, провів власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

За 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 Бережної Варвари Анатоліївни «Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода» повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 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