

## **ВІДГУК**

***офіційного опонента, д.мед.н., професора Алли Володимирівни Бойчук на дисертаційну роботу Наталі Василівни Діденкул на тему «Вітамін-D статус при плацентарній дисфункції та внутрішньоутробному інфікуванні» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія***

### *Актуальність теми*

Вирішення проблеми плацентарної дисфункції займає важливе місце у сучасному акушерстві, так як є одним з основних чинників виникнення таких акушерських ускладнень як невиношування, загроза передчасних пологів, преєклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду та в деяких випадках може призводити до антенатальної загибелі плоду. Враховуючи, що плацента є органом, що має захисну, транспортну, гормон-продукуючу функції, які забезпечують життєдіяльність плоду внутрішньоутробно та обумовлюють народження здорової дитини, що має повноцінну імунну систему, здатну захистити організм дитини від інфекційних агентів, та нервову систему, що розвивається відповідно строкам, важливість повноцінного функціонування плаценти важко переоцінити. Нажаль показники останніх років вказують на те, що незважаючи на глибоке вивчення проблеми плацентарної дисфункції та розроблені методики її лікування не знижують показники перинатальної захворюваності та смертності, що спонукає шукати нові підходи до вирішення проблеми плацентарної дисфункції, особливо важливою є розробка методів прогнозування та профілактики плацентарної дисфункції. До формування клінічних проявів її ускладнень.

Серед перспективних напрямлень у вирішенні цього питання є вивчення можливості використовувати препарати вітаміну D та виявляти пацієток з вітамін D дефіцитним станом серед жінок репродуктивного віку, які планують вагітність, або входять в групу ризику розвитку плацентарної

дисфункції. До дослідження можливостей профілактики плацентарної дисфункції саме в цьому напрямку спонукає інформація останніх років про роль вітаміну D у формуванні та функціонуванні репродуктивної системи жінки. Так відомості про те, що вітамін D впливає на рецептори, які беруть участь у синтезі прогестерону, впливає на вікно імплантації, функціонування гомеозисних генів людини та має опосередкований вплив на HLA- систему людини, крім того відомості про те, що рецептори вітаміну D знайдені і в хоріоні і в плаценті, та той факт, що ферменти 1 $\alpha$  гідроксилаза, що бере участь у синтезі активної форми вітаміну D – кальцитріолу, та фермент 24-гідроксилаза, що навпаки деактивує кальцитріол, синтезуються в плаценті дають змогу в перспективі розробити патогенетично обґрунтовані методи профілактики розвитку плацентарної дисфункції на до клінічному етапі.

*Зв'язок теми дисертації з галузевими науковими програмами.*

Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної програми кафедри акушерства та гінекології №2 Одеського національного медичного університету «Стан мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів в розвитку гіпер-, гіпопластичних процесів ендометрію і плацентарного комплексу та етіопатогенетичні напрямки їх корекції та терапії», № державної реєстрації 0115 U006647.

*Новизна наукових досліджень та одержаних результатів*

На основі досліджень, представлених в дисертаційній роботі вивчені особливості перебігу вагітності в залежності від рівня вітаміну D, з'ясовано взаємозв'язок між розвитком плацентарної дисфункції на тлі внутрішньоутробного інфікування із вітамін-D статусом жінок. Вивчено кореляцію між рівнем VD та такими маркерами синдрому системної запальної відповіді, як прокальцитонін, лактат та С-реактивний білок. У вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування визначено частоту BsmI-поліморфізму гену рецепторів VD та з'ясовано його асоціацію з частотою розвитку ПД на тлі синдрому системної запальної відповіді. Патогенетично обґрунтовано можливість

прогнозування, діагностики та профілактики плацентарної дисфункції на підставі визначення рівня кальцитріолу в крові жінок та поліморфізму генів, що кодують рецептори VD. Розроблено нову методику прогнозування плацентарної дисфункції у пацієток групи ризику на етапі прегравідарної підготовки.

#### *Практичне значення отриманих результатів*

Визначення рівня вітаміну D в крові жінок на етапі прегравідарної підготовки та у вагітних з групи ризику формування плацентарної дисфункції дозволяє рекомендувати його для прогнозування та діагностики плацентарної дисфункції, в тому числі у жінок з високим інфекційним ризиком. Розроблена тактика корекції недостатності або дефіциту вітаміну D шляхом його дотації може бути рекомендована до застосування в програмі догравідарної підготовки жінок з групи ризику розвитку ПД або з ранніх строків вагітності, що дозволить покращити перинатальні наслідки. Основні положення роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології №1 та №2 Одеського національного медичного Університету, в практичну роботу пологових будинків м. Одеси, використовуються в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики на курсах тематичного удосконалення, вебінарах.

#### *Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій*

Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів дисертаційної роботи не викликають сумнівів. Висновки та рекомендації логічно випливають із результатів проведеного дослідження. Достовірність одержаних результатів базується на достатній кількості клінічних спостережень та інструментальних досліджень, використанні сучасних інформативних методів, даними статистичної обробки. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і ґрунтується на достатній кількості обстежених вагітних. Дисертантом застосовані сучасні методики, технічні засоби, які сертифіковані і дозволені для використання у медичній науці і практиці. Використання сучасних кількісних методів оцінки

показників для обробки результатів дослідження, параметрів варіаційної статистики, а також сучасних методів статистичного аналізу забезпечило високу вірогідність положень, рекомендацій та висновків, наведених у дисертації.

*Оцінка структури та повнота викладу матеріалів роботи, її завершеність і рекомендації*

Дисертація викладена за затвердженою структурою, написана на 203 сторінках, складається зі вступу, 3-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій щодо практичного використання отриманих результатів, списку використаної літератури та додатків, ілюстрована 13 таблицями і 20 рисунками. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт у фахових виданнях, із них десять статей, двоє тез та чотири патенти. Основні положення дисертації представлені на численних наукових форумах. У вступі дисертації визначена актуальність теми, мета і поставлені задачі дослідження, які відповідають обраній темі і меті дослідження. Дисертантом доведена наукова новизна і практичне значення роботи, зазначений особистий внесок здобувача і апробація результатів дослідження. Висвітлено зв'язок дисертаційної роботи з науково-дослідницькою роботою кафедри, на якій виконувався даний фрагмент роботи. Метою роботи була розробка методів профілактики перинатальних ускладнень шляхом розробки диференційованих підходів до прогнозування, діагностики та профілактики плацентарної дисфункції при внутрішньоутробному інфікуванні на підставі дослідження особливостей статусу та генотипу вітаміну D та їх взаємовідносин з маркерами синдрому системної запальної відповіді.

Вступ містить у собі постановку завдання, чітко викладені актуальність роботи, її зв'язок із науковою тематикою, мета, завдання, методи дослідження наукова та практична новизна.

В розділі «Огляд літератури» розкривається актуальність та сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції, обговорюються питання етіології та

патогенезу розвитку плацентарної дисфункції, місце запальної патології у структурі формування порушень функції плаценти та можливості використання кальцитріолу та маркерів системної запальної відповіді в якості методів профілактики та прогнозування розвитку плацентарної дисфункції.

В розділі присвяченому матеріалам та методам дослідження представлені бази, матеріал дослідження, принципи формування груп. Послідовно надано характеристику використаним методам обстеження, які є сучасними та адекватними у досягненні мети дослідження та вирішенні поставлених задач. Обрані сучасні методи статистичної обробки, які підтвердили достовірність результатів дослідження.

Третій розділ дисертаційного дослідження містить клінічні та статистичні дані характеристики обстежених груп вагітних. Проводили аналіз анамнестичних даних, досліджували особливості перебігу вагітності у жінок з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням, проводили антенатальну оцінку стану фето-плацентарного комплексу і внутрішньоутробного плоду.

В четвертому розділі приведені результати дослідження вітаміну D статусу і його впливу на перебіг вагітності та пологів. Зокрема приведена характеристика статусу вітаміну D у вагітних, що спостерігалися з приводу плацентарної дисфункції у порівнянні із вагітними із фізіологічним перебігом вагітності, проведена оцінка його взаємозв'язку з ускладненнями вагітності та перебігом пологів. Вивчені особливості Bsm1 - поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D, у вагітних основної та контрольної груп. Проведена оцінка рівня неспецифічних маркерів запалення у вагітних з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням. Приведені результати дослідження вітаміну D статусу у жінок з обтяжливим анамнезом на прегравідарному етапі та результати дотації вітаміну D в програмі догравідарної підготовки з метою профілактики плацентарної дисфункції.

В п'ятому розділі проведені аналіз, узагальнення результатів дослідження та їх обговорення. Приведені найбільш суттєві дані що стосуються актуальності обраної теми, матеріалів та методів дослідження, даних власних досліджень, що дозволяє зробити адекватний висновок щодо всієї роботи в цілому. Висновки та практичні рекомендації обґрунтовано впливають з отриманих результатів досліджень і є логічним завершенням роботи.

*Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації:*

Принципових зауважень до представленої дисертаційної роботи немає, проте відмічається перевантаженість її фразеологічними зворотами, зустрічаються стилістичні помилки, але вони не знижують її цінності.

**В ході рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання:**

1. Поясніть більш детальніше та обґрунтуйте вибір неспецифічних маркерів запалення, використаних у вашій роботі.
2. Яким чином на Вашу думку реалізується вплив дефіциту вітаміну D на показники маркерів системної запальної відповіді у вагітних з ознаками внутрішньоутробного інфікування?
3. Які найбільш суттєві практичні рекомендації ви б надали практичним лікарям для удосконалення методики прогнозування та профілактики плацентарної дисфункції?

#### **Загальний висновок**

Дисертаційна робота Діденкул Наталі Василівни є закінченою, самостійною науковою працею, в якій розроблені та обґрунтовані наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати як вирішення актуального наукового завдання — поліпшення перинатальних наслідків у вагітних жінок з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції та застосування патогенетично обґрунтованої прегравідарної підготовки. За своєю актуальністю, теоретичною і практичною значимістю дисертаційна робота Діденкул Наталі Василівни на тему “Вітамін-D статус при плацентарній дисфункції та внутрішньоутробному інфікуванні” відповідає вимогам щодо дисертаційних

робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності  
14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент,  
завідувач кафедри акушерства  
та гінекології навчально-наукового  
інституту післядипломної освіти  
ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

А.В. Бойчук

Особистий підпис

завідувач  
заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

