

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Діденкул Наталі Василівни «Вітамін-D статус при плацентарній дисфункції та внутрішньоутробному інфікуванні», представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія.

Актуальність теми дослідження. Плацентарна дисфункція є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Важливість ПД зумовлена її участю у розвитку таких важких акушерських ускладнень, як прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, антенатальна загибель плоду, передчасні пологи, народження дітей з екстремально низькою масою тіла. Серед жінок з ознаками внутрішньоутробного інфікування плацентарна дисфункція зустрічається частіше, ніж у вагітних без клінічних ознак інфікування, крім того при інфікованій плаценті порушуються регуляторні та компенсаторно-адаптаційні механізми в системі мати-плацента-плід, що призводить до плацентарної дисфункції та підвищенню випадків акушерських та перинатальних ускладнень. Враховуючи тяжкість наслідків плацентарної дисфункції та той факт, що незважаючи частота цієї патології залишається досить високою, методи її лікування досить обмежені, спонукає до пошуку нових способів насамперед прогнозування та профілактики розвитку плацентарної дисфункції.

Відкриття рецепторів вітаміну D безпосередньо в органах і тканинах репродуктивної системи, а також дані про його вплив на формування як вродженого та набутого імунітету наводять на пошук нових методів профілактики та прогнозування розвитку ПД, особливо в умовах, коли дефіцит вітаміну D має досить широке поширення серед населення. Так за даними літератури, лише у 4,6% жителів України рівень вітаміну D відповідає нормативним, а серед вагітних в межах України дефіцит вітаміну D визначається в середньому у 45%.

З огляду на дані про плейотропні «некласичні» ефекти кальцитріолу, його участь в ангіогенезі, регуляції клітинного апоптозу, модуляції імунітету, в процесах фолікулогенезу, інвазії трофобласту в спиралевидні артерії ендометрію, формуванні рецептивності едометрію та процесів імплантації, сумісності по HLA-системі, а також враховуючі відомості про вплив недостатності або дефіциту вітаміну D на розвиток ендотеліальної дисфункції доцільним є вивчення можливого впливу вітамін D статусу вагітних на розвиток ПД та його взаємозв'язок з неспецифічними маркерами запалення, що характеризують важкість процесів системної запальної відповіді у вагітних з ознаками внутрішньоутробного інфікування.

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

Достовірність та наукова новизна одержаних результатів.

Достовірність одержаних результатів досягнута завдяки аналізу анамнестичних, проспективних, загальноклінічних, біохімічних, функціональних, молекулярно-генетичних та імуноферментних даних та підтверджених статистичною обробкою даних. Для досягнення достовірної інтерпретації отриманих результатів було використано різні методики статистичної обробки даних, адаптовані до кількісних та якісних показників, з урахуванням нормальності розподілу даних. Так для порівняння двох незалежних вибірок кількісних показників використано t – критерій Стюдента для даних з нормальним розподіленням та непараметричний U критерій Манна-Уїтні для даних з ненормальним розподіленням, після визначення нормальності розподілу даних варіаційних рядів за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для визначення зв'язку між перемінними розраховувався ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена. Достовірність отриманих результатів для якісних

показників визначали за допомогою критерію Фішера. Для виявлення статистичної значущості частотних показників, а саме розподілу різних алелей та генотипів в групах хворих застосовували метод відношення шансів із використанням 95% довірчого інтервалу. Кількість та якість використаних матеріалів, докладність їх аналізу створює передумови для забезпечення достатнього рівня достовірності дисертаційної роботи.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що дисертація є дослідженням у розробці методів профілактики перинатальних ускладнень шляхом розробки диференційованих підходів до прогнозування, діагностики та профілактики ПД при ВУІ на підставі дослідження особливостей статусу та генотипу вітаміну D та їх взаємовідносин з маркерами синдрому системної запальної відповіді.

У даному дослідженні вперше вивчені особливості перебігу вагітності в залежності від рівня вітаміну D в крові вагітних, а саме з'ясовано взаємозв'язок між розвитком плацентарної дисфункції на тлі внутрішньоутробного інфікування із вітамін-D статусом жінок та з'ясовано, що у вагітних з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням рівень VD достовірно нижчий, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. У вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування встановлено взаємозв'язок рівня VD з такими маркерами синдрому системної запальної відповіді, як прокальцитонін, лактат та С-реактивний білок.

Вперше 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.

Вдосконалено програму догравідарної підготовки пацієток з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції, шляхом корекції вітамін-D дефіцитного стану розробленою у дослідженні методикою. Вперше патогенетичне обґрунтовано можливість прогнозування, діагностики та

профілактики плацентарної дисфункції на підставі визначення рівня кальцитріолу в крові жінок та поліморфізму генів, що кодують рецептори VD.

Структура роботи, виклад матеріалу та оформлення здійснені відповідно до вимог, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Робота складається із анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

В дисертаційній роботі чітко визначено критерії відбору пацієток, що увійшли в дослідження щоб мінімізувати вплив хронічних захворювань та патологічних станів, що можуть впливати на обмін кальцитріолу та його вміст в організмі.

На першому етапі дослідження проведено аналіз перебігу вагітності у жінок з плацентарною дисфункцією у порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності, та визначено співвідношення тяжкості ускладнень гестаційного процесу з рівнем забезпеченості вагітних вітаміном D. Результати показали достовірну відмінність в групах як за середнім рівнем вітаміну D в крові вагітних, так і за частотою зустрічності вітамін-D дефіцитного стану. Крім того отримано значну відмінність у активності системної запальної відповіді у жінок з плацентарною дисфункцією, що було підтверджено показниками вмісту неспецифічних маркерів запалення, які були достовірно вище в основній групі пацієток, та рівні їх корелювали із забезпеченістю вітаміном D.

Вивчення поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D, та аналіз розподілу генотипів серед жінок з клінікою плацентарної дисфункції та умовно здорових вагітних показали деякі відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга, яка була статистично значимою тільки в групі з патологічним перебігом вагітності. Крім того виявлено, що поєднання гетерозиготного генотипу з недостатністю

вітаміну D в крові вагітних значно збільшує ризик розвитку плацентарної дисфункції.

На другому етапі дослідження, враховуючи отримані дані першого етапу, де у жінок з недостатністю або дефіцитом вітаміну D ризик розвитку плацентарної дисфункції був достовірно вищим, розроблена методика догравідарної підготовки пацієнток шляхом дотації вітаміну D у поєднанні з вітамінно-мінеральним комплексом. Результати досліджень виявили достовірно нижчий показник розвитку плацентарної дисфункції у вагітних, що отримували розроблену методику профілактики, та в яких етапи імплантації, плацентації та першої та другої хвиль інвазії трофобласту проходили на тлі оптимального рівня вітаміну D в крові. Показники частоти ускладнень гестаційного процесу, що були достовірно нижче в групі з догравідарною підготовкою також вказують на успішність розробленої методики профілактики плацентарної дисфункції.

Наукове значення роботи полягає у отриманні патогенетично-оґрунтованих методів прогнозування розвитку плацентарної дисфункції та пов'язаних з нею гестаційних ускладнень. Одержані результати мають важливий вклад у розвиток питання профілактики плацентарної дисфункції, особливо на догравідарному етапі у жінок групи ризику та на етапі до клінічних проявів цієї патології у вагітних.

Практичне значення отриманих результатів полягає у визначення рівня вітаміну D в крові жінок на етапі догравідарної підготовки та у вагітних з групи ризику формування плацентарної дисфункції та дозволяє рекомендувати його для прогнозування та діагностики плацентарної дисфункції, в тому числі у жінок з високим інфекційним ризиком. Розроблена тактика корекції недостатності або дефіциту VD 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 та знизити ускладнення гестаційного процесу як для вагітної, так і для новонародженого.

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 (акти впровадження методики додаються в додатках дисертації), використовуються при проведенні передатестаційних циклів, курсів тематичного удосконалення лікарів акушерів-гінекологів.

Повнота викладення матеріалів у публікаціях положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

За темою дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з яких 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України; 3 статті у закордонних виданнях, в тому числі 2 у Scopus; 3 патенти на корисну модель та на винахід; 2 тези в матеріалах наукових форумів (додаток 1)

У перелічених публікаціях у повній мірі відображено основні результати дисертаційної роботи.

Основні положення дисертації апробовано на розширеному засіданні кафедри акушерства та гінекології №2 ОНМедУ. Результати роботи оприлюднено на пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (м. Одеса, 2017р.), Українсько-білоруській міжнародній конференції «дефіцит та недостатність вітаміну D у клінічній практиці» (м. Чернігів 2017р.), міжнародній науково-практичній конференції «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (м. Одеса 2017р.), науково-практичній конференції «Роль вітаміна D в неонатології, терапії та акушерстві» (м. Миколаїв, 2017р.); XI міжнародній конференції молодих вчених «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», присвяченій пам'яті Є. П. Подрушняка (м. Київ, 2018р.), на всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (м. Дніпро 2018р.), пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та

пріоритети» (м. Київ, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки” (м. Вінниця, 2018р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 2019р.), на міжнародному медичному конгресі “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки” (м. Вінниця, 2019 р.); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м. Київ, 2019р.), 4-й міжнародній конференції «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» (м. Варшава, 2019р). За результатами досліджень представлені стендові доповіді на 3-й міжнародній конференції EVIDAS «Witamina D – minimum, maximum, optimum» (м. Варшава, Польща, 2018р.), на міжнародному конгресі FOCUS in O&G «Fertility, obstetrics, cancers, urogynaecology and endoscopy» 2018р (Гонконг, 2018р.).

Дисертація та автореферат написані грамотно, стиль викладу матеріалів досліджень, наукових положень, висновків та рекомендацій забезпечує легкість та доступність їх сприйняття. Зміст дисертації відповідає спеціальності за якою вона подається до захисту, та не суперечить затвердженому ВАК України паспорту спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Біоетична експертиза дисертаційних досліджень не ви’явила порушень з норм біоетики, що засвідчено протоколом засідання Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету №14 від 2 березня 2020 року.

ВИСНОВОК

Усі наукові результати, які викладені в дисертаційній роботі та виносяться на захист, отримані автором самостійно.

Дисертація, виконана Діденкул Наталією Василівною на тему «Вітамін-D статус при плацентарній дисфункції та внутрішньоутробному інфікуванні» є завершеним, самостійним науковим дослідженням автора і внеском здобувача у

вирішення проблеми прогнозування, діагностики та профілактики плацентарної дисфункції.

У дисертації отримано нові патогенетично обґрунтовані теоретичні та практичні результати, що в сукупності сприяють зниженню частоти виникнення плацентарної дисфункції та обумовлених нею гестаційних ускладнень у пацієнток групи ризику.

Зміст дисертації відповідає визначеній меті, поставлені здобувачем наукові завдання вирішені повністю, мети дослідження досягнуто. Основні положення дисертації, задекларовані здобувачем, містять елементи наукової новизни. Структура й обсяг роботи відповідають встановленим вимогам. Наукові положення, висновки та рекомендації повністю обґрунтовані та аргументовані, містять наукову новизну та отримали необхідну апробацію на науково-практичних конференціях. У публікаціях здобувача відображені всі положення дисертації.

Викладене дозволяє зробити висновок про те, що дисертаційне дослідження «Вітамін-D статус при плацентарній дисфункції та внутрішньоутробному інфікуванні» є завершеною науковою працею, в якій її авторкою Н.В. Діденкул отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності розв'язують проблему прогнозування та профілактики плацентарної дисфункції, що має значення у зниженні материнської та дитячої захворюваності. Дисертаційна робота Н.В. Діденкул відповідає вимогам п.10 Порядку проведення експерименту з присудження наукового ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року №167, та може бути представлена у спеціалізованій вченій раді для присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Результати дисертаційного дослідження обговорено і схвалено на розширеному засіданні фахового семінару кафедри акушерства та гінекології №2 Одеського національного медичного університету 22 червня 2020 року.

Комісія рекомендує т.в.о. ректора ОНМедУ подати клопотання перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту Діденкул Наталі Василівни у складі:

Голова спеціалізованої вченої ради: доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України Рожковська Наталя Миколаївна.

Рецензент: завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор Гладчук Ігор Зиновійович.

Рецензент: доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України Носенко Олена Миколаївна.

Опонент: Завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університета ім. І. Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Бойчук Алла Володимирівна.

Опонент: Завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Гріщенко Ольга Валентинівна

Головуючий на засіданні фахового семінару:

Завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 ОНМедУ, д.м.н., професор

Андрієвський О.Г.

Рецензенти:

Завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 ОНМедУ, д.м.н., професор

Гладчук І.З.

Доктор медичних наук, професор

Носенко О.М.

Учений секретар

Доктор медичних наук, професор

Аппельханс О.Л.

