

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Пирогової Віри Іванівни  
на дисертаційну роботу Кузьмин Наталії Василівни  
«Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку  
пreekлампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування та  
таргетної профілактики», поданої до Разової спеціалізованої вченої ради  
при Одеському національному медичному університеті  
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона  
здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### Актуальність обраної теми дисертації

Пreekлампсія є актуальною проблемою сучасного акушерства в усьому світі та одним з найбільш складних питань наукового і практичного акушерства. Пreekлампсія ускладнює 2 – 8 % всіх вагітностей і залишається однією з провідних причин материнської і перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі. Прогнозування і попередження пreekлампсії є важливим науково-практичним завданням, яке, всупереч значним успіхам фундаментальної та клінічної медицини і масштабним науковим дослідженням, до теперішнього часу не вирішено.

Незважаючи на тривале дослідження проблеми пreekлампсії, етіологія її залишається предметом дискусій, що зумовлює існування множини гіпотез щодо патогенетичних механізмів її розвитку. На даний час ключовим моментом патогенезу пreekлампсії вважається ендотеліальна дисфункція внаслідок впливу багатьох тригерних факторів, до яких може бути віднесена системна запальна відповідь, оксидативний стрес, порушення метаболізму вільних жирних кислот і імунна дезадаптація, в тому числі опосередкована генетичною схильністю, тощо. Значення має наявність хронічної соматичної патології, що зумовлює формування фетоплацентарного комплексу в умовах існуючої у вагітної ендотеліальної дисфункції. Вплив перерахованих і, ймовірно, невстановлених факторів, призводить до порушень ангиогенезу і процесів інвазії трофобласту з подальшою ішемією плаценти, зміною її

функціональної і біохімічної активності та формуванням синдрому преєклампсії.

До однієї з причин, що впливають на стан здоров'я матері і дитини, належить мікронутрієнтний статус вагітних, зокрема, забезпеченість організму кальцитріолом, недостатній рівень якого призводить до несприятливих наслідків для здоров'я загалом. Значущість вітаміну Д для реалізації репродуктивного потенціалу зумовлена наявністю його рецепторів в органах репродуктивної системи, в тому числі безпосередньо в плаценті. Відомості про участь вітаміну Д у процесах ангіогенезу, інгібуванні проліферації клітин, підтримці генетичного гомеостазу та остаточного диференціювання плодів, дозволяють припустити взаємозв'язок між розвитком преєклампсії та забезпеченістю організму кальцитріолом. Крім безпосередньої участі вітаміну D в ангіогенезі, у клітинах ендотелію кальцитріолом регулюється синтез оксиду азоту й активується ендотеліальна NO-синтаза, яка бере участь у забезпеченні оптимальних умов гемодинаміки та гемореології у мікроциркуляторному руслі. У той же час мультифакторіальна природа преєклампсії, яка супроводжується формуванням клінічної картини синдрому поліорганної недостатності, може бути одним із проявів недостатнього забезпечення організму вагітної вітаміном D. Це потребує більш детального вивчення впливу дефіциту вітаміну D на маркери ендотеліальної дисфункції, стан матково-плодово-плацентарного кровообігу і можливості профілактики преєклампсії шляхом використання плеїотропних ефектів вітаміну D та його здатності брати участь у попередженні патогенетичних механізмів формування та розвитку ускладнень гестаційного процесу, що визначає актуальність обраного дисертантом напрямку дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Стан мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів в розвитку гіпер-, гіпопластичних процесів ендометрію і плацентарного комплексу та етіопатогенетичні напрямки їх корекції та терапії» Одеського



національного медичного університету (№ державної реєстрації 0115U006647). Автор є співвиконавцем теми.

### **Новизна дослідження одержаних результатів**

Вперше у вагітних з преєклампсією проведено молекулярно-генетичне дослідження rs1544410-поліморфізму, що кодує рецептори VD та генів, що кодують рецептори маркерів ендотеліальної дисфункції (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ ).

З'ясовано наявність ризику розвитку преєклампсії у жінок з BsmI поліморфним гетерозиготним поєднанням генів VDR за типом A/G.

Вивчено і доведено взаємозв'язок між вітамін D статусом у жінок з преєклампсією з рівнем деяких маркерів ендотеліальної дисфункції, зокрема прозапальних цитокінів IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ .

Встановлено кореляційний взаємозв'язок між станом кровоплину в маткових артеріях в терміні 11-12 тижнів із рівнем кальцидіолу в крові вагітних.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Науково обґрунтовано необхідність патогенетично обґрунтованого прогнозування та цільової профілактики преєклампсії на підставі визначення рівня кальцидіолу, поліморфізму генів, що кодують його рецептори і стану гемодинаміки в маткових артеріях в 1 триместрі вагітності. Результати дослідження слугують теоретичною основою для науково обґрунтованих практичних рекомендацій щодо ведення жінок із ризиком преєклампсії на преґравідарному етапі.

### **Практичне значення результатів дослідження**

З метою зниження частоти розвитку преєклампсії та профілактики перинатальних ускладнень, додатково до загальноприйнятих рекомендацій, розроблено алгоритм обстеження і ведення жінок групи високого ризику шляхом визначення та корекції вітамін D статусу.

Вдосконалено тактику ведення жінок з групи ризику розвитку преєклампсії шляхом визначення та корекції вітамін D-статусу з етапу планування вагітності або з першого триместру.

Визначення Bsm I поліморфізму генів, що кодують рецептори вітаміну D та рецептори деяких маркерів ендотеліальної дисфункції (IL6, IL1 $\beta$ ), може бути рекомендованим для прогнозування ризику розвитку прееклампсії як додатковий фактор персоніфікації ризиків.

За результатами дисертаційного дослідження здобувачем у співавторстві отримано 3 патенти України на корисну модель та 3 патенти України на винахід, видано методичні рекомендації «Вітамін D статус-асоційовані проблеми вагітності: діагностика, профілактика».

Основні положення роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, в практичну роботу пологових будинків м. Одеси, Миколаєва та Херсону, використовуються в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, сімейних лікарів та на курсах тематичного удосконалення.

**Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.**

Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів дослідження, оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні для обґрунтування наукових положень дисертації. Сформульовані в дисертації положення базуються на обґрунтованій методології дослідження, достатньому та репрезентативному клінічному матеріалі. Критерії включення й виключення в роботі сформульовані чітко, клінічні групи репрезентативні. Дослідження виконане у 2 етапи.

На першому етапі проведено порівняльне обстеження 96 жінок - вагітних з прееклампсією (61) та жінок з фізіологічним перебігом вагітності (35) з метою визначення у них вітамін D статусу, вивчення взаємозв'язку між забезпеченістю організму кальцитріолом з активністю деяких маркерів ендотеліальної дисфункції, зокрема, інтерлейкінами IL1 $\beta$ , IL6 і фактором некроза пухлини  $\alpha$  (ФНПа). Проведено молекулярно-генетичне дослідження rs1544410-поліморфізму гена, що кодує рецептори вітаміну D, генів, що



кодують рецептори зазначених прозапальних маркерів, а також гемодинамічних показників матково-плацентарно-плодового кровообігу.

Отримані результати про наявність взаємозв'язку між рівнем в крові вагітних кальцитріолу і розвитком ПЕ дозволили автору провести другий етап дослідження, в якому проведено обстеження і лікування 54 вагітних із факторами ризику розвитку прееклампсії, недостатністю або дефіцитом вітаміну D у терміні гестації 10-12 тижнів, які були поділені на дві групи: перша ПА (25 жінок) – отримувала профілактичну дозу ацетилсаліцилової кислоти та вітамінно-мінеральний комплекс (ВМК), що мав у своєму складі 800 мкг фолієвої кислоти та 500 МО холекальциферолу, друга ПВ (29 жінок) додатково до ацетилсаліцилової кислоти та ВМК отримувала 4000 МО холекальциферолу до нормалізації його рівня в крові з наступним зниженням дози до 2000 МО до завершення вагітності.

Обстеження вагітних, ведення вагітності й пологів проводилося відповідно до чинних клінічних протоколів, затверджених МОЗ України із дотриманням чинних біоетичних вимог. При аналізі отриманих результатів здобувачем було застосовано стандартні програми Microsoft Excel та Statistica. Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

**Апробація результатів дисертаційної роботи, повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.**

За темою дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з яких 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України; 8 статей у закордонних виданнях; отримано 3 патенти України на корисну модель та 3 патенти України на винахід.

Основні положення дисертації оприлюднено на Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017); українсько-білоруській міжнародній конференції «Дефіцит та недостатність вітаміну D у клінічній практиці» (Чернігів, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю

“Захворювання кістково-м’язової системи та вік” (Одеса, 2017); науково-практичній конференції “Роль вітаміна D в неонатології, терапії та акушерстві” (Миколаїв, 2017); XI міжнародній конференції молодих вчених “Захворювання кістково-м’язової системи та вік” (Київ, 2018); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2018); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров’я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки” (Вінниця, 2018); 3-й міжнародній науково-практичній конференції EVIDAS «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» (Варшава, Польща, 2018); 4-й міжнародній конференції «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» (Варшава, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети" (Чернівці, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Контраверсії в сучасному акушерстві: преєклампсія та передчасні пологи" (Київ, 2019); Міжнародному медичному конгресі «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки» (Вінниця, 2019); науково-практичній конференції лікарів південного регіону України «Безпечне материнство: союз лікарів анестезіологів, акушерів-гінекологів. Сучасні погляди на спільні проблеми» (Одеса, 2019); Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019); міжнародному конгресі FOCUS in O&G «Fertility, obstetrics, cancers, urogynaecology and endoscopy» (Гонконг, 2018); 3-му Світовому конгресі Maternal Fetal Neonatal Medicine (Венеція, Італія, 2021).

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому**

Дисертація викладена на 159 сторінках тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів



дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 161 наменування (52 – кирилицею, 109 – латиницею) і займає 28 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями, 19 рисунками.

*У розділі 1*, який представляє проведений автором науковий літературний пошук, дисертант детально викладає сучасні погляди на етіопатогенез, можливості діагностики, прогнозування та профілактики преєклампсії та обґрунтовує актуальність і доцільність проведення власного дослідження.

*У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження»* дисертантка представляє дизайн дослідження, клінічну характеристику обстежених груп вагітних та застосовані в ході виконання дисертаційної роботи методи дослідження, які є сучасними і репрезентативними. Без шкоди для наукової цінності дисертації детальний опис стандартизованих методик проведення імуноферментних та молекулярно-генетичних методів дослідження не вимагався.

*Розділ 3 «Результати клінічного проспективного дослідження вагітних»* представляє отримані дані, які дозволили автору вірогідно встановити, що вагітність жінок із преєклампсією достовірно частіше супроводжується загрозою переривання вагітності, анемією, плацентарною дисфункцією, патологією плацентації, ознаками внутрішньоутробного інфікування, бактеріального вагінозу і запального процесу екстраембріональних структур. Дисертант довела, що зміни кровообігу в басейнах маткових артерій, виявлені при доплерометричному дослідженні, свідчать про напругу гемодинамічних параметрів у бік підвищення периферичного судинного опору у жінок із преєклампсією. Автором показано, що патологічні зміни з боку плаценти та матково-плацентарного кровообігу у жінок із преєклампсією призводять до більш високої частоти передчасних пологів, супроводжуються більшою частотою абдомінального розродження, акушерських втручань та зумовлюють перинатальні ускладнення.

*У Розділі 4 «Дослідження вітамін D статусу, деяких маркерів ендотеліальної дисфункції і поліморфізму генів, що кодують їх рецептори. Результати допації колекальцитріолу» отримані автором дані викладені у чотирьох підрозділах (4.1.Характеристика статусу вітаміну D та поліморфізму генів, що кодують його рецептори, у вагітних з прееклампсією та у здорових вагітних; 4.2. Рівень деяких маркерів ендотеліальної дисфункції та особливості поліморфізму генів, що їх кодують у вагітних з прееклампсією та у здорових вагітних; 4.3. Прогностичні можливості вивчення асоціації вітамін D статусу та гемодинамічних особливостей кровотоку у фетоплацентарному комплексі у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії; 4.4. Вплив допації вітаміну D на перинатальні наслідки у вагітних з групи ризику розвитку прееклампсії).*

*Матеріали підрозділу 4.1. і 4.2* свідчать, що в популяції жінок із прееклампсією ідентифікуються генотипи з поліморфними генами, що кодують деякі маркери ендотеліальної дисфункції і можуть бути асоційовані з ризиком розвитку прееклампсії. Автор робить висновок, що багатофакторність патомеханізмів розвитку прееклампсії в умовах впливу певних епігенетичних факторів потребує більш детального вивчення для визначення їх кореляційного взаємозв'язку, зокрема із забезпеченістю організму вагітної кальцитріолом, дані про що і представляє у *підрозділах 4.3 і 4.4.*

Слід зазначити, що розділ 4 є надзвичайно насичений фактичним матеріалом, представляє два великих пласта дослідження і для зручності викладення матеріалу та його сприйняття міг бути розділений на два окремих розділи.

*У розділі «Аналіз і узагальнення отриманих результатів»* дисертантка підводить підсумок проведених досліджень, зіставляючи їх із сучасними даними літератури, проводить теоретичне обґрунтування наукових положень та можливість їх використання у практичній роботі. Слід відмітити, що об'єм фактичного матеріалу власних досліджень є достатній для дискусії,



обґрунтування наукових положень, і рекомендацій науково-практичного використання здобутих результатів.

**Висновки** повністю відображають результати дисертаційної роботи, є достовірними, конкретними, випливають з проведених досліджень, змістовні, ґрунтуються на отриманих автором фактах, логічно випливають зі змісту наукової роботи, дають відповідь на поставлені завдання та мають вагомe науково-теоретичне та практичне значення.

**Практичні рекомендації** ґрунтуються на матеріалах дисертаційної роботи та встановлених автором фактах, викладені доступно для використання у повсякденній практиці.

**Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дослідження, які представлені в дисертації та наукових публікаціях автора, можуть бути рекомендовані для широкого використання у практичній діяльності закладів охорони здоров'я, які надають допомогу за акушерським спрямуванням на різних рівнях надання медичної допомоги, а також у науковій та навчальній роботі клінічних кафедр вищих медичних навчальних закладів.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Дисертаційна робота Кузьмин Наталії Василівни «Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку прееклампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування та таргетної профілактики» виконана на достатньо високому методологічному рівні, з використанням сучасних інформативних методик, що дозволило зробити обґрунтовані висновки та практичні рекомендації. Достовірність матеріалів, представлених у дисертаційній роботі не викликає сумнівів. Зауважень щодо інтерпретації автором основних положень, оформлення дисертації та первинної документації немає.

В дисертаційній роботі, зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, багато абревіатур, складних таблиць. Матеріали розділу 4 могли

бути викладені у двох розділах, що дозволило би автору зробити узагальнюючі розділи висновки. Однак зазначене не має принципового значення, не знижує наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

В порядку наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. На чому заснований ваш вибір визначення фактора некрозу пухлині- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, з метою вивчення взаємозв'язку зі статусом вітаміну Д у вагітних з преєклампсією?

2. За вашими даними, рівень вітаміну Д є фактором, який може впливати на розвиток преєклампсії у жінок з однонуклеотидним поліморфізмом гена рецепторів вітаміну Д. Чи у всіх жінок з цим поліморфним генотипом розвинеться преєклампсія? Як реалізувати використання цього прогностичного чинника в реальній клінічній практиці?

#### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Рукопис дисертаційної роботи робота Кузьмин Наталії Василівни «Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку преєклампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування та таргетної профілактики» перевірено на плагіат. Рівень оригінальності для даного дослідження достатній. За результатами перевірки збіги наявні із власними публікаціями, окремими посиланнями на бібліографічні джерела, загальноживаними термінами та словосполученнями. Всі внутрішньо текстові цитування та список літератури оформлені згідно рекомендацій Міністерства освіти і науки України. Дисертанткою дотримано вимог норм законодавства про авторське право. Аналіз матеріалів дисертації та публікацій здобувачки не виявив порушення автором академічної доброчесності.

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційне дослідження Кузьмин Наталії Василівни «Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку преєклампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування та таргетної профілактики», виконана в Одеському національному медичному



університеті МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук, професорки Манасової Гульсим Серікбаївни, є завершеною самостійною науковою роботою, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що мають суттєве теоретичне та практичне значення для медицини і в сукупності вирішують важливе науково-практичне завдання акушерства щодо оптимізації тактики ведення вагітних групи ризику розвитку прееклампсії на основі персоніфікації ризиків, сучасних методів прогнозування шляхом таргетної профілактики.

Дисертаційна робота за методичним рівнем, актуальністю, обсягом досліджень, науковою новизною, практичною значимістю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 та наказу МОН України № 40 від 12.08.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій», а її автор Кузьмин Наталія Василівна заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

завідувачка кафедри акушерства, гінекології  
та перинатології факультету післядипломної освіти  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

*В.І. Пирогова*

В.І.Пирогова

