

Рішення
разової спеціалізованої вченої ради
про присудження ступеня доктора філософії

Здобувача ступеня доктора філософії Ростиславу ДЕМІДЧИКУ
(власне ім'я, прізвище здобувача)
1988 року народження, громадянина України
(назва держави, громадянином якої є здобувач)
освіта вища: закінчив у 2012 році Одеський національний медичний університет
(найменування закладу вищої освіти)

за спеціальністю лікувальна справа
(за дипломом)

Заочний аспірант, працює лікарем-гінекологом Університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» ОНМедУ МОЗ України, м. Одеса
(посада) (місце основної роботи, підпорядкування, місто)

виконав акредитовану освітньо-наукову програму сертифікат №3691 від 19.12.2022 Національне агентство із забезпечення якості вищої освіти

Разова спеціалізована вчена рада, утворена наказом Одеського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Одеса

(повне найменування закладу вищої освіти) (наукової установи), підпорядкування (у родовому відмінку), місто)

зі змінами (за наявності), внесеними наказом від «30» січня 2025 року № 55-о, у складі:

Голови разової спеціалізованої
вченої ради

Володимира АРТЬОМЕНКА, д.мед.н., професора, професора кафедри акушерства та гінекології
Одеського національного медичного університету МОЗУ

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)

Рецензента

Світлани КОРНІЄНКО, д.мед.н., професорки, професорки кафедри акушерства та гінекології
Одеського національного медичного університету МОЗУ

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)

Офіційних опонентів

Тетяни ТАТАРЧУК, д.мед.н., професорки, член-кореспондентки НАМН України, завідувачки
відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН
України»

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)

Стефана ХМІЛЯ д.мед.н., професора, професора кафедри акушерства та гінекології № 1
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗУ

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)

Віри ПИРОГОВОЇ д.мед.н., професорки, завідувачки кафедри акушерства, гінекології та перинатології
ФПДО Львівського національного медичного університету МОЗУ

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи)

на засіданні «16» квітня 2025 року прийняла рішення про присудження ступеня

доктора філософії з галузі знань I «Охорона здоров'я»

(галузь знань)

Ростиславу ДЕМІДЧИКУ

(власне ім'я, прізвище здобувача(ки) у давальному відмінку)

на підставі публічного захисту дисертації «Відновлення репродуктивної функції в жінок з імплантацийною недостатністю»

(назва дисертації)

за спеціальністю I2 (0912) «Медицина»

(код і найменування спеціальності (спеціальностей), відповідно до Переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти)

Дисертацію виконано в Одеському національному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України

(найменування закладу вищої освіти (наукової установи), підпорядкування, місто)

Науковий керівник: Олена НОСЕНКО, д.мед.н., професорка, професорка кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗУ

(власне ім'я, прізвище, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи, посада)

Дисертацію подано у вигляді спеціально підготовленого рукопису.

У дисертаційній праці приведено нове рішення актуального питання медицини, зокрема акушерства та гінекології, щодо підвищення кількості випадків реалізації репродуктивної функції в жінок з імплантаційною недостатністю. На підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, ехоструктури ендометрія, субендометріального та маткового кровотоку, гормональних особливостей, оцінки систем вітаміну D, мелатоніну, вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту, функції ендотелію та профілювання вагінальної мікробіоти запропоновано методику підготовки жінок з імплантаційною недостатністю до переносу ембріонів гарної якості у циклах запліднення *in vitro*-ембріотрансфер (IVF-ET), що привело до збільшення частоти настання клінічної вагітності у цього контингенту пацієнток і закінчення індукованої вагітності живонародженням.

За даними трансвагінальної ехометрії встановлено, що товщина ендометрія у день тригера овуляції й у день ембріотрансферу у пацієнток з рецидивуючими невдачами імплантації зменшена, при цьому вона більша у жінок, які завагітніли у поточному циклі IVF-ET, порівняно з тими, у кого вагітність не настала. У пацієнток з рецидивуючими невдачами імплантації у день тригера овуляції та в день ембріотрансферу показники кровотоку у маткових артеріях і субендометріального кровотоку статистично вірогідно більші, ніж в контролі на 14-й день і 21-й день менструального циклу, які відповідають дню овуляції і очікуваного вікна імплантації. Порівняно з днем тригера овуляції в день переносу ембріонів у пацієнток з рецидивуючими невдачами імплантації збільшуються показники субендометріального кровотоку, але у групі з настанням вагітності ці зміни статистично вірогідно нижчі.

Доведено, що сироватковий гормональний профіль у жінок з рецидивуючими невдачами імплантації характеризується підвищеними рівнями лютеїнізуючого гормону на 2-3-й день менструального циклу і зниженими рівнями фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів на 14-й день менструального циклу, що приводить до зменшення концентрації естрадіолу впродовж менструального циклу, підвищення рівня прогестерону на 2-3-й день менструального циклу і зниження його продукції під час очікуваного вікна імплантації. Дисхроноз проявляється зниженням рівнів мелатоніну у сироватці крові і 6-сульфатоксимелатоніну в добовій сечі. У жінок з рецидивуючими невдачами імплантації, у яких при проведенні поточного циклу IVF-ET настала вагітність, порівняно з жінками, у яких вагітність не настала, у сироватці крові спостерігаються більш високі рівні естрадіолу на 2-3-й день ($p < 0,05$) і на 21-й день менструального циклу ($p < 0,01$), нижча концентрація прогестерону на 2-3-й день менструального циклу ($p < 0,01$) і більш висока на 21-й день менструального циклу ($p < 0,01$), а також спостерігається менш виражений дисхроноз, який проявляється більшими рівнями мелатоніну у сироватці крові ((11,38±0,68) проти (10,23±0,41) пг/мл, $p < 0,03$) і 6-сульфатоксимелатоніну в добовій сечі ((5,09±0,34) проти (3,21±0,15) нг/мг Кр, $p < 0,01$).

Визначено, що у пацієнток циклів IVF-ET з рецидивуючими невдачами імплантації відмічається зниження сироваткових рівнів 25-(ОН)D, причому в цій когорті переважають жінки з дефіцитом 25-(ОН)D. У жінок з імплантаційною недостатністю з вдалою спробою поточного циклу IVF-ET рівень 25-(ОН)D вірогідно перевищує такий у групі з ненастанням вагітності в поточному циклі IVF-ET ((28,86±0,93) нг/мл проти (24,57±0,01) нг/мл, $p < 0,01$).

Показано, що рецидивуюча невдача імплантації супроводжується дисбалансом функціонування систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту, більш вираженому у жінок з рецидивуючими невдачами імплантації без настання клінічної вагітності у поточному циклі IVF-ET, ніж у тих, які завагітніли: з більшим накопиченням продуктів ВРО (збільшенням рівня дієнових кон'югат ненасичених жирних кислот у плазмі крові ((2,89±0,04) проти (2,44±0,06) Од/мл, $p < 0,01$), маленового діальдегіду в еритроцитах крові ((12,95±0,26) проти (9,85±0,50) мкмоль/г білка, $p < 0,01$) і більшим зниженням рівнів ферментних антиоксидантів (супероксиддисмутази плазми крові ((0,085±0,004) проти (0,106±0,004) мг/л, $p < 0,01$) і неферментних антиоксидантів (токоферолу- α (11,97±0,19) проти (12,71±0,25) мг/мл, $p < 0,01$) та ретинолу ((0,589±0,008) проти (0,519±0,008) мг/л, $p < 0,01$), що приводить до більш вираженого ендogenous токсикозу з підвищенням вмісту МСМ 238 в сироватці крові ((0,907±0,015) проти (0,788±0,023) Од/мл, $p < 0,01$), МСМ 254 ((0,273±0,006) проти (0,243±0,006) Од/мл, $p < 0,01$), МСМ 280 ((0,313±0,006) проти (0,266±0,007) Од/мл, $p < 0,01$).

Виявлене вірогідне зниження рівня вільного L-аргініну, метаболітів NO у поєднанні з підвищенням концентрації ендотеліну-1, судинно-ендотеліального фактору роста-A, фактору Віллебранда у периферичній крові жінок з рецидивуючими невдачами імплантації вказує на пошкодження функціонального стану та підвищення тромбогенності ендотелію судин, що потрібно враховувати при відновленні репродуктивної функції у таких пацієнток. Жінок з імплантаційною недостатністю і поточною вдалою спробою IVF-ET від пацієнток з невдалою спробою відрізняють більш високі рівні вільного L-аргініну ((33,53±0,59) проти (29,06±0,49) мг/л, $p<0,01$), сумарних метаболітів NO_x ((21,52±0,62) проти (17,40±0,39) мкмоль/л, $p<0,01$), більш знижений сироватковий вміст ендотеліну-1 ((0,388±0,015) проти (0,420±0,011) фмоль/л, $p<0,01$), судинно-ендотеліального фактору роста-A ((167,94±3,24) проти (177,92±2,63) пг/мл, $p<0,01$), фактору Віллебранда ((85,22±2,21) проти (94,51±2,66) %, $p<0,03$). Слабка та нерівномірна активність ендотеліальної синтази азоту в ендометрії під час очікуваного вікна імплантації може бути одним з ключових чинників його рецептивної нездатності у жінок з рецидивуючими невдачами імплантації в циклах IVF-ET.

Встановлено, що у жінок з імплантаційною недостатністю порівняно з контролем спостерігається збільшення загальної бактеріальної маси ((6,49±0,09) проти (6,09±0,13) GE, $p<0,02$) на тлі зменшення абсолютної кількості лактобактерій ((4,94±0,18) проти (5,82±0,31) GE, $p<0,02$). У вагінальній мікробіоті жінок з РНІ тільки у 6,80 % випадків спостерігається нормоценоз, у 10,68 % – аеробний дисбаланс, у 50,49 % – анаеробний дисбаланс, у 32,04 % – аеробно-анаеробний дисбаланс. 33,01 % жінок мають у вагінальній мікробіоті *Ureaplasma spp.* в діагностично значимих кількостях. Численні курси антибактеріальної терапії у минулому приводять до того, що характерною рисою вагінальної мікробіоти пацієнток циклів IVF-ET з рецидивуючою невдачею імплантації є наявність *Candida spp.* у діагностично значимих концентраціях у 40,78 % жінок. Жінок з настанням вагітності після проведення поточної спроби IVF-ET від жінок з ненастанням вагітності відрізняє більший відсоток нормоценозу у вагінальній мікробіоті (14,29 % проти 2,94 %; СШ 5,5000 [1,0091-29,9774], $p<0,05$).

Покращення складу вагінальної мікробіоти, гормонального, нітрозативного та оксидативного статусу, функціональної активності ендотелію пацієнток з імплантаційною недостатністю за запропонованою методикою підготовки до переносу ембріонів в програмах IVF-ET приводить до збільшення частоти настання клінічної вагітності у 2,26 раза (45,71 % проти 21,21 %; СШ 3,1278 [1,0759-9,0930], $p<0,04$) і закінчення індукованої вагітності пологами у 3,30 раза (40,00 % проти 12,12 %; СШ 4,8333 [1,3916-16,7870], $p<0,02$).

За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, із них 8 статей у наукових фахових виданнях, з яких – 7 статей у виданнях, рекомендованих ДАК України, у тому числі 1 – у виданні, яке індексуються у Scopus; 1 стаття – в закордонному виданні країн ЄС; 1 тези – у матеріалах конференції.

1. Носенко ОМ, Демідчик РЯ. Допплерометричні показники кровотоку у судинах матки в оцінці сприйнятливості ендометрія в жінок з імплантаційною недостатністю під час запліднення *in vitro* – трансферу ембріонів. Вісник морської медицини. 2023;3(100):107-114.
2. Демідчик РЯ, Носенко ОМ, Насібулін НА. Активність ендотеліальної синтази оксиду азоту в ендометрії жінок з імплантаційною недостатністю в період очікуваного вікна імплантації. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2023; 4(74):37-44.
3. Носенко ОМ, Демідчик Р.Я. Статус вітаміну D у безплідних жінок з повторними невдачами імплантації. Вісник морської медицини. 2023;4 (101):50-56.
4. Носенко ОМ, Демідчик Р.Я. Лактобактерії та молочна кислота у збереженні та відновленні жіночого здоров'я. Здоров'я жінки. 2023; 8(71):55-63
5. Nosenko, O., & Demydchuk, R. (2024). Melatonin exchange in infertile women with repeated implantation failures. REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY, (71), 94-102 (Scopus)
6. Носенко ОМ, Демідчик РЯ. Стан вагінальної мікробіоти пацієнток з імплантаційною недостатністю. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024; 3(77):113-124.
7. Носенко ОМ, Демідчик РЯ. Вираженість окислювального стресу в жінок з імплантаційною недостатністю. Вісник морської медицини. 2024;3 (104):53-62
8. Nosenko OM, Demidchik RYa. Complex preparation of patients with recurrent implantation failure for the transfer of good quality embryos in ivf-et cycles. Journal of Education, Health and Sport. 2024;63: 257-278. eISSN 2391-8306.
9. Демідчик РЯ, Носенко ОМ. Показники ендотеліальної дисфункції в жінок з імплантаційною недостатністю. Вісник морської медицини. Матеріали міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського». 2023;2(99):214.

У дискусії взяли участь (голова, рецензенти, офіційні опоненти, інші присутні) та висловили зауваження: всі присутні задали запитання, зауважень ні в кого не було.

Результати відкритого голосування:

«За» 5 членів ради,
«Проти» — членів ради.

На підставі результатів відкритого голосування разова спеціалізована вчена рада присуджує:

ДЕМИДЧИКУ Ростиславу

(власне ім'я, прізвище, здобувача у давальному відмінку)

ступінь доктора філософії з галузі знань I «Охорона здоров'я»

(галузь знань)

за спеціальністю I2 (0912) «Медицина»

(код і найменування спеціальності (спеціальностей))

(відповідно до Переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти)

Відеозапис трансляції захисту дисертації додається.

Окрема думка члена разової ради _____

(підпис)

(власне ім'я

та прізвище)

Голова разової спеціалізованої вченої ради _____

(підпис)

Володимир АРТЬОМЕНКО

(власне ім'я та прізвище)

м.п.

Підпис В. Артьоменко

ЗАСВІДЧУЮ

Вчений секретар Одеського
національного медичного університету

