

## ВІДГУК

офіційного опонента, докторки медичних наук, професорки Бойчук Алли Володимирівни на дисертаційну роботу кандидата медичних наук Ханчі Федора Олександровича на тему «Вагітність, індукована у циклах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку: особливості перебігу, патогенез, прогнозування та профілактика акушерських і перинатальних ускладнень», подану до спеціалізованої вченої ради Д41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 – «Акушерство та гінекологія» (спеціальність 222 – «Медицина», галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»)

**Актуальність теми.** У сучасних умовах у світі та в Україні спостерігається стійка тенденція до відтермінування народження першої дитини на пізніший репродуктивний вік. Соціальні, професійні, економічні та медичні чинники зумовлюють зростання частки жінок віком 35 років і старше серед вагітних, у тому числі серед пацієнок, які реалізують репродуктивну функцію за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). У зв'язку з цим проблема ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку набуває не лише клінічного, а й важливого медико-соціального значення.

Відомо, що з віком у жінок знижуються функціональні можливості репродуктивної системи, погіршується якість ооцитів, зменшується оваріальний резерв, змінюється рецептивність ендометрія, зростає частота гінекологічної та екстрагенітальної патології. Саме тому у жінок пізнього репродуктивного віку частіше спостерігаються безпліддя, невиношування вагітності, плацентасоційовані ускладнення, передчасні пологи, оперативне розродження та порушення стану плода і новонародженого. Попри суттєві досягнення сучасної репродуктології, застосування ДРТ не усуває повністю ризику, пов'язані з віком пацієнтки, а в ряді випадків може поєднуватися з додатковими патогенетичними механізмами формування акушерських і перинатальних ускладнень.

Особливої уваги потребують жінки пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, оскільки саме у цієї когорти поєднуються вікові зміни репродуктивної системи, обтяжений соматичний і гінекологічний анамнез, особливості гормональної підтримки, імунозапальні порушення, нутрієнтний дисбаланс, ендотеліальна дисфункція та порушення плацентарної дисфункції, прееклампсії, синдрому затримки росту плода, передчасних пологів, а також несприятливих перинатальних наслідків. Невирішеним питання є роль тонкого ендометрія в день тригера овуляції і застосування донорських ооцитів у розвитку гестаційних і перинатальних ускладнень.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій, присвячених пізньому репродуктивному віку та ДРТ, на сьогодні залишаються недостатньо

вивченими особливості мікробіоти цервіко-вагінального компартменту, гормонального та цитокінового гомеостазу, забезпеченості макро- і мікронутрієнтами, метаболізму вітаміну D, рівнів  $\omega 3$  поліненасичених жирних кислот, стану ендотеліальної системи, матково-плацентарно-плодового кровотоку, психоемоційного стану, а також морфофункціональних особливостей плаценти у цієї категорії вагітних. Потребують подальшого обґрунтування прогностичні критерії несприятливого перебігу вагітності, а також розробка патогенетично спрямованих підходів до профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

Особливо актуальним є пошук ефективної комплексної лікувально-профілактичної методики ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ, яка б урахувала багатофакторність патогенезу ускладнень і була спрямована на покращення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, корекцію запальних, метаболічних, ендотеліальних і нутрієнтних порушень, пролонгування вагітності до доношеного терміну та покращення стану новонароджених.

Таким чином, висока частота безпліддя у жінок пізнього репродуктивного віку, широке застосування ДРТ у цієї категорії пацієнток, значний ризик акушерських і перинатальних ускладнень, а також недостатня розробленість ефективних комплексних профілактично-лікувальних підходів визначають актуальність даної роботи, її наукову новизну та практичну значущість.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, темами, планами.** Представлена робота виконана в рамках науково-дослідних тем кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494) та «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (№ д/р 0122U201370). Автор є співвиконавцем означених тем та безпосередньо брав участь у плануванні та виконанні окремих етапів дослідження, що стосуються вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, а також розробки та впровадження комплексної лікувально-профілактичної методики ведення вагітності у цієї категорії пацієнток.

#### **Наукова новизна отриманих результатів**

У дисертаційній роботі вперше проведено комплексне клініко-лабораторне, інструментальне та морфологічне дослідження особливостей перебігу вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку, що дозволило поглибити уявлення про патогенетичні механізми формування акушерських і перинатальних ускладнень та обґрунтувати нові підходи до їх профілактики.

Вперше встановлено, що у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ вже з ранніх термінів гестації формуються порушення функціонального стану оваріально-хоріально-плацентарного комплексу, які проявляються зниженням сироваткових рівнів прогестерону, плацентарного фактора росту,  $\beta$ -хоріонічного гонадотропіну людини, білка, асоційованого з вагітністю-A, вільного естріолу та альфа-фетопротеїну, що свідчить про ранній розвиток плацентарної дисфункції.

Вперше доведено, що у вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ формування акушерських ускладнень супроводжується активацією системної запальної відповіді, що проявляється підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактору некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$ , інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6) та С-реактивного білка на тлі зниження рівня інтерлейкіну-10 і альбуміну.

Уперше встановлено особливості нутрієнтного статусу вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ, які характеризуються дефіцитом магнію (особливо внутрішньоклітинного), зниженням рівнів цинку, селену та змінами метаболізму міді упродовж гестації. Доведено, що визначення вмісту магнію в еритроцитах є більш інформативним показником магнієвого статусу у цієї категорії вагітних порівняно із сироватковими концентраціями.

Вперше встановлено особливості метаболізму вітаміну D у вагітних після ДРТ залежно від віку, які проявляються змінами рівнів вітаміну D-зв'язуючого білка, альбуміну, вільного та біодоступного 25-гідроксिवітаміну D. Доведено, що рівень альбуміну є предиктором концентрації вітаміну D-зв'язуючого білка, а індекс маси тіла та вік матері корелюють із показниками метаболізму вітаміну D.

Уперше встановлено, що вагітність після ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку супроводжується зниженням рівнів  $\omega 3$  поліненасичених жирних кислот у периферичній крові, зокрема ейкозапентаєнової, докозапентаєнової та докозагексаєнової кислот, що може бути одним із патогенетичних механізмів формування плацента-асоційованих ускладнень.

Вперше доведено наявність порушень нітрозативного обміну у вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ, які проявляються зниженням рівнів вільного L-аргініну та сумарних нітрит-аніонів, що свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції та порушення регуляції судинного тону у фетоплацентарному комплексі.

Уперше визначено особливості мікробіоти цервіко-вагінального компартменту у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ, які характеризуються ознаками вагінального дисбіозу, підвищеною десквамацією епітеліальних клітин та більшою частотою виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus haemolyticus*.

Отримали подальший розвиток уявлення про морфофункціональні особливості плаценти у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ. Встановлено, що вагітність у цієї категорії пацієнток супроводжується порушенням морфології ворсинчастого дерева, мікроциркуляції в плаценті.

ознаками тканинної гіпоксії з підвищеною експресією HIF-1 $\alpha$ , зниженням експресії ендотеліальної синтази оксиду азоту та змінами експресії CD34 у ворсинах хоріону.

Уперше показано, що товщина ендометрія в день тригера овуляції у програмах ДРТ має прогностичне значення для перебігу наступної вагітності, а наявність тонкого ендометрія асоціюється з підвищеним ризиком прееклампсії, плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода та інтранатального дистресу плода.

На підставі отриманих даних уперше науково обґрунтовано та розроблено комплексну лікувально-профілактичну методику ведення вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку, спрямовану на корекцію гормональних, імунозапальних, метаболічних, ендотеліальних та нутрієнтних порушень.

Доведено, що застосування запропонованої методики сприяє покращенню функціонального стану фетоплацентарного комплексу, зниженню частоти акушерських ускладнень, пролонгації вагітності до доношеного терміну та покращенню стану новонароджених.

#### **Теоретичне значення отриманих результатів.**

Отримані результати дослідження поглиблюють сучасні уявлення про патогенетичні механізми формування акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ.

Результати роботи розширюють теоретичні уявлення про роль вікових змін жіночого організму у формуванні порушень функціонального стану оваріально-хоріально-плацентарного комплексу під час вагітності після ДРТ, що проявляється раннім розвитком плацентарної дисфункції, змінами гормонального гомеостазу та порушенням плацентарної регуляції.

У дисертаційній роботі доповнено наукові дані щодо ролі системної запальної відповіді в патогенезі ускладненого перебігу вагітності після ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку. Показано, що підвищення рівнів прозапальних цитокінів та С-реактивного білка на тлі зниження протизапального інтерлейкіну-10 і альбуміну відображає особливості імунної відповіді організму матері на гестаційні процеси в умовах репродуктивного старіння.

Розширено наукові уявлення про роль нутрієнтного статусу у формуванні плацента-асоційованих ускладнень вагітності. Встановлено значення дефіциту магнію, цинку, селену та порушень метаболізму міді у розвитку гестаційних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ, а також доведено більшу інформативність визначення внутрішньоклітинного магнію для оцінки магнієвого статусу під час вагітності.

Отримані результати поглиблюють теоретичні знання щодо особливостей метаболізму вітаміну D під час вагітності після ДРТ та ролі вітаміну D-зв'язуючого білка, альбуміну, вільного та біодоступного 25-гідроксिवітаміну D у забезпеченні вітаміну D-залежних механізмів гестаційної адаптації.

У роботі доповнено наукові уявлення про значення порушень ендотеліальної функції та нітрозативного обміну в патогенезі плацента-асоційованих ускладнень вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ. Показано роль зниження рівнів L-аргініну та нітрит-аніонів у розвитку ендотеліальної дисфункції та порушенні судинної регуляції у фетоплацентарному комплексі.

Отримані результати також розширюють теоретичні уявлення про значення жирнокислотного складу крові вагітних, зокрема дефіциту  $\omega 3$  поліненасичених жирних кислот, у формуванні плацентарної дисфункції та порушень розвитку плода.

У дисертаційній роботі доповнено наукові знання щодо морфофункціональних особливостей плаценти у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ. Встановлено зв'язок між порушенням розвитку ворсинчастого хоріону, ознаками тканинної гіпоксії, змінами експресії HIF-1 $\alpha$ , CD34 та ендотеліальної синтази оксиду азоту і формуванням плацента-асоційованих ускладнень вагітності.

Таким чином, результати дослідження суттєво розширюють теоретичні уявлення про патогенез порушень гестаційної адаптації у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ та створюють наукове підґрунтя для розробки нових патогенетично обґрунтованих підходів до профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

#### **Практичне значення отриманих результатів**

Отримані результати дослідження мають важливе практичне значення для удосконалення підходів до ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ.

На підставі проведених клінічних, лабораторних, інструментальних і морфологічних досліджень визначено основні чинники ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, що дозволяє своєчасно ідентифікувати групу високого акушерського ризику та проводити індивідуалізований медичний супровід таких пацієнток.

Доведено прогностичне значення товщини ендометрія в день тригера овуляції у програмах ДРТ для подальшого перебігу вагітності, що може бути використано як додатковий критерій стратифікації ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень.

Отримані результати щодо особливостей мікробіоти цервіко-вагінального компартменту у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ обґрунтовують доцільність проведення мікробіологічного та мікроскопічного дослідження урогенітальних виділень під час вагітності з метою своєчасної діагностики вагінального дисбіозу та профілактики інфекційно-запальних ускладнень.

Встановлені особливості гормонального, цитокінового та метаболічного статусу вагітних після ДРТ дозволяють використовувати відповідні біохімічні показники як додаткові маркери раннього формування плацентарної дисфункції.

Показано практичну доцільність оцінки забезпеченості організму вагітних магнієм, цинком, селеном, а також вітаміном D та  $\omega 3$  поліненасиченими жирними кислотами для своєчасної корекції нутрієнтного статусу під час гестації. Встановлено, що визначення внутрішньоклітинного магнію в еритроцитах є більш інформативним показником магнієвого статусу вагітних порівняно з його сироватковим рівнем.

Результати дослідження щодо порушень ендотеліальної функції та нітрозативного обміну у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ обґрунтовують необхідність застосування патогенетично спрямованої терапії, спрямованої на покращення функціонального стану судинної системи та фетоплацентарного кровообігу.

На підставі отриманих результатів розроблено та впроваджено комплексну лікувально-профілактичну методику ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ, яка включає індивідуалізовану медикаментозну та нутрієнтну корекцію гормональних, імунозапальних, метаболічних і ендотеліальних порушень.

Застосування запропонованої методики у клінічній практиці дозволило знизити частоту загрози переривання вагітності, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, ретрохоріальних і ретроплацентарних гематом, залізодефіцитної анемії та істміко-цервікальної недостатності, збільшити середній термін гестації, підвищити частоту термінових пологів і покращити перинатальні результати.

Результати дослідження можуть бути використані у практичній діяльності лікарів акушерів-гінекологів, репродуктологів та перинатологів при веденні вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після застосування ДРТ, а також у навчальному процесі на кафедрах акушерства і гінекології закладів вищої медичної освіти.

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

Обґрунтованість і вірогідність наукових положень, висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи забезпечуються чітко сформульованою метою та завданнями дослідження, достатнім обсягом клінічного матеріалу, використанням сучасних клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних та статистичних методів дослідження, а також комплексним підходом до аналізу отриманих результатів.

Дослідження виконано із застосуванням ретроспективного та проспективного аналізу клінічного матеріалу. Проведено комплексне обстеження жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій, а також сформовано групи порівняння, що дозволило об'єктивно оцінити вплив віку та застосування ДРТ на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених.

У роботі використано сучасні методи клінічного, лабораторного, інструментального та морфологічного дослідження, зокрема визначення гормональних показників оваріально-хоріально-плацентарного комплексу.

оцінку цитокінового профілю, показників нутрієнтного статусу, метаболізму вітаміну D, рівнів  $\omega 3$  поліненасичених жирних кислот, маркерів ендотеліальної функції, дослідження мікробіоти цервіко-вагінального компартменту, доплерометричну оцінку матково-плацентарно-плодового кровотоку, морфологічне та імуногістохімічне дослідження плаценти, а також оцінку психоемоційного стану та якості життя вагітних.

Обсяг дослідження є достатнім для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дисертаційної роботи, а отримані результати ґрунтуються на репрезентативному клінічному матеріалі та багатоаспектному аналізі показників.

Вірогідність отриманих результатів підтверджена застосуванням сучасних методів статистичної обробки даних із використанням параметричних і непараметричних критеріїв оцінки, визначенням відносного ризику, відношення шансів, кореляційного та регресійного аналізу. Статистичну обробку результатів виконано із використанням відповідного програмного забезпечення із дотриманням загальноприйнятих вимог біостатистики.

Отримані результати узгоджуються з даними сучасних наукових досліджень у галузі акушерства та репродуктивної медицини, що додатково підтверджує їх наукову обґрунтованість.

Практичні рекомендації, сформульовані на підставі проведених досліджень, є патогенетично обґрунтованими, клінічно доцільними та підтверджені результатами їх впровадження у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

### **Оцінка структури та змісту роботи, її завершеності, висновків та рекомендацій**

Дисертаційна робота написана за загальноприйнятими принципами і складається з анотацій, вступу, восьми розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

У вступі автором показана актуальність обраної теми і необхідність визначення патогенетичних механізмів виникнення та розвитку, лікування та профілактики гестаційних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, чітко сформульована мета та завдання, об'єкт та предмет дослідження, його наукова та практична новизна відповідають поставленій меті. Викладений особистий внесок здобувача вказує на самостійність виконання даної роботи.

У першому розділі «*Особливості перебігу, патогенезу, прогнозування та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій (аналіз літературних джерел)*» наведено огляд сучасної наукової літератури щодо особливостей перебігу та результатів одноплідної вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку. Проаналізовано роль інфекційного чинника у формуванні несприятливих акушерських і перинатальних результатів, особливості імунно-ендокринного статусу під час вагітності, стан системи вітаміну D, нутрієнтний статус та метаболізм  $\omega 3$

поліненасичених жирних кислот. Окрему увагу приділено психологічному компоненту гестаційної домінанти, ролі плацентарної дисфункції та ішемічної хвороби плаценти у розвитку плацента-асоційованих ускладнень, а також сучасним підходам до ведення вагітних пізнього репродуктивного віку після запліднення в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Встановлена нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності саме у цього контингенту жінок. Дані, представлені автором, свідчать про глибоке знання дисертантом літератури по досліджуваних питаннях, показує його вміння аналізувати складні, а часом і суперечливі підходи до вирішення проблеми.

У другому розділі «Матеріал та методи дослідження» представлено бази проведення дослідження, описано дизайн роботи, охарактеризовано матеріал дослідження та наведено використані клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні та статистичні методи дослідження. Матеріал дослідження достатній для отримання вірогідних результатів. Методи дослідження підібрані таким чином, що їх застосування охоплює вивчення нових ланок патогенезу можливих гестаційних ускладнень.

У третьому розділі «Фактори ризику, частота та структура акушерських і перинатальних результатів у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ретроспективне дослідження)» наведено результати ретроспективного аналізу ефективності лікування безпліддя методом штучного запліднення залежно від віку жінок. Вивчено акушерські та неонатальні результати у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в аутологічних циклах ДРТ, залежно від товщини ендометрія в день тригера овуляції. Проаналізовано особливості перебігу гестаційного періоду, пологів, перинатальні результати та стан здоров'я дітей першого року життя. Також проведено порівняльний аналіз результатів вагітності, індукованої в програмах ДРТ із використанням донорських та аутологічних ооцитів.

У четвертому розділі наведено клініко-анамнестичну характеристику проспективно обстежених вагітних.

У п'ятому розділі «Особливості перебігу вагітності, індукованої в програмах допоміжних репродуктивних технологій, у жінок пізнього репродуктивного віку» представлено результати комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження вагітних. Досліджено стан цервіко-вагінального здоров'я наприкінці першого триместру вагітності, функціональну активність оваріо-хоріально-плацентарного комплексу залежно від віку та способу зачаття, особливості цитокінового профілю та продукції С-реактивного білка й альбуміну в динаміці вагітності. Оцінено забезпеченість організму вагітних магнієм та деякими мікроелементами, показники метаболічної системи вітаміну D, особливості метаболізму  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот, функціональний стан ендотеліальної системи, особливості фетоматково-плацентарного кровоплину, а також психологічний компонент гестаційної домінанти та якість життя вагітних.

У шостому розділі «Морфофункціональні особливості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій» наведено результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження плацент. Досліджено особливості будови вільозного дерева та мікроциркуляції, експресію маркера гіпоксії HIF-1 $\alpha$  у ворсинчастому хоріоні, експресію маркера ендотеліальних клітин CD34+ у судинному руслі плаценти та експресію ендотеліальної синтази оксиду азоту. Проведено порівняльний аналіз морфофункціональних властивостей плацент при використанні донорських та аутологічних ооцитів у програмах ДРТ.

У сьомому розділі «Оцінка ефективності застосування розробленої лікувально-профілактичної методики ведення вагітних пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах допоміжних репродуктивних технологій» представлено розроблену комплексну методику ведення вагітності у цієї категорії пацієнток. Наведено лабораторно-інструментальні результати її застосування та оцінено клінічну ефективність запропонованого підходу.

У восьмому розділі наведено аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження.

Роботу завершують висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки, які містять список опублікованих праць за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дослідження та акти впровадження результатів роботи у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

Важливим є те, що дисертаційна робота гарно оформлена, автор вдало використовує графічне та табличне наведення отриманих даних, що підвищує їх інформативність

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і рефераті**

За результатами дисертації опубліковано 29 робіт, з яких 24 статті: 19 – у фахових виданнях України (4 – у виданнях SCOPUS, 15 – у журналах категорії Б), 5 – в закордонних фахових виданнях країн ЄС (1 – у виданні SCOPUS), підготовлено 5 тез. Результати дослідження всебічно представлені на наукових форумах різного рівня

Реферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

### **Недоліки дисертації та реферату**

У тексті дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та окремі повтори формулювань, які, однак, не впливають на зміст та наукову цінність проведеного дослідження.

У процесі ознайомлення з дисертацією виникли наступні запитання до дисертанта:

1. Чим відрізняється перебіг вагітності після ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку від вагітності після природної концепції?

2. Яке значення має нутрієнтний статус вагітних у формуванні ускладнень гестації?
3. Чому визначення магнію в еритроцитах є більш інформативним, ніж у сироватці крові?
4. Які морфологічні зміни плаценти були найбільш характерні для вагітностей після ДРТ?

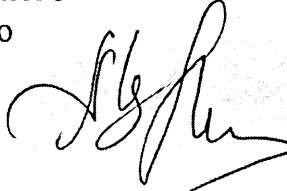
### Висновок

Дисертація Федора Олександровича Ханчі «Вагітність, індукована у циклах допоміжних репродуктивних технологій, в жінок пізнього репродуктивного віку: особливості перебігу, патогенез, прогнозування та профілактика акушерських і перинатальних ускладнень», виконана у Одеському національному медичному університеті МОЗ України, є закінченою висококваліфікованою науковою працею, яка містить нове рішення актуальної проблеми сучасної медицини, а саме акушерства, – знизити відсоток акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку при веденні вагітності, індукованої в програмах ДРТ.

Робота Федора Олександровича Ханчі має безсумнівну наукову, теоретичну новизну та практичне значення, відповідає вимогам п.п. 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №1197 від 17 листопада 2021 р. та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року. Автор Ханча Федір Олександрович безсумнівно заслуговує на присудження ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.01. – «Акушерство та гінекологія» (222-«Медицина»).

### Офіційний опонент

завідувачка кафедри акушерства та гінекології  
факультету післядипломної освіти  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського  
МОЗ України,  
д. мед. н., професорка

 Алла БОЙЧУК



Особистий підпис \_\_\_\_\_  
завіряю \_\_\_\_\_  
д. мед. н., професорка, заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

