

## ВІДГУК

офіційного опонента, докторки медичних наук, професорки Жук Світлани Іванівни 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», яка подана 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.** В останні десятиліття у світі спостерігається стійка тенденція до відтермінування народження першої дитини на пізніший репродуктивний вік. Для значної частини жінок період найбільшої соціальної активності, професійної реалізації та кар'єрного зростання збігається з оптимальним репродуктивним віком, унаслідок чого материнство дедалі частіше відкладається на вік після 35 років. Водночас уже після 30 років відзначається поступове зниження жіночої фертильності, яке суттєво прискорюється після 40 років. Вікові зміни репродуктивної системи проявляються зменшенням кількості та якості ооцитів, погіршенням оваріального резерву, підвищенням частоти безпліддя та зниженням імовірності спонтанного настання вагітності.

За цих умов допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) стали важливим інструментом подолання безпліддя та реалізації репродуктивної функції в жінок старшого віку. Проте вагітність, індукована у циклах ДРТ, у пацієнток пізнього репродуктивного віку характеризується підвищеним ризиком акушерських і перинатальних ускладнень. У цієї категорії вагітних частіше виявляють коморбідну соматичну патологію, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, гестаційну гіпертензію, прееклампсію, гестаційний цукровий діабет, загрозу переривання вагітності, передчасні пологи, плацентарну дисфункцію, а також вищу частоту оперативного розродження. Додаткового значення набуває проблема несприятливих неонатальних наслідків, зокрема низької маси тіла при народженні, передчасного народження, перинатальної захворюваності та порушень ранньої постнатальної адаптації.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених окремим аспектам пізнього материнства та ДРТ, дані щодо перебігу вагітності, механізмів формування плацента-асоційованих ускладнень, ролі імунно-ендокринних, мікробіотичних, метаболічних, ендотеліальних і психоемоційних чинників у жінок пізнього репродуктивного віку залишаються фрагментарними та нерідко суперечливими. Недостатньо вивченими є також морфофункціональні особливості плаценти, вплив товщини ендометрія у циклі

ДРТ, використання донорських ооцитів, а також можливості раннього прогнозування несприятливого перебігу гестації.

Усе це зумовлює необхідність комплексного вивчення особливостей перебігу вагітності, індукованої у програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку, визначення провідних ланок патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень, розробки ефективних підходів до їх прогнозування, профілактики та персоналізованого ведення таких пацієнток, що й визначає актуальність даного дослідження.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, темами, планами.** Дисертаційна робота виконана згідно із планами науково-дослідних робіт 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» (№ держреєстрації 0117U007494) та «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (№ держреєстрації 0122U201370). Здобувач є одним з їх виконавців.

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

При проведенні найважливіших здобутків наукового дослідження, проведеного Ханчой Ф.О., варто відмітити наступні результати, що мають вагому наукову новизну.

Автором отримано нові знання, які у сукупності дозволили представити нове вирішення актуальної проблеми медицини – зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку при веденні вагітності, індукованої у програмах ДРТ.

Вперше на підставі ретроспективного аналізу медичної документації уточнено дані щодо результативності програм ДРТ у жінок пізнього репродуктивного віку та проаналізовано вплив запліднення з використанням аутологічних ооцитів на перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених.

Вперше визначено роль товщини ендометрія в день тригера овуляції під час проведення програм ДРТ у формуванні подальших акушерських і перинатальних наслідків, а також оцінено вплив використання донорських ооцитів на результати вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку.

Вперше досліджено особливості мікробіоти цервіко-вагінального компартменту у жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою вагітністю після ДРТ.

Уточнено особливості гормонального профілю периферичної крові та вперше охарактеризовано цитокіновий статус у динаміці гестації у жінок віком 35 років і старше з вагітністю після ДРТ.

Вперше визначено особливості забезпеченості магнієм, мікроелементами,  $\omega$ -3 поліненасиченими жирними кислотами та параметри системи вітаміну D у вагітних пізнього репродуктивного віку після ДРТ.

Вперше встановлено функціональні особливості ендотеліальної системи та фето-матково-плацентарного кровоплину при вагітності, індукованій у програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку.

Вперше проаналізовано психологічний компонент гестаційної домінанти та показники якості життя у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після ДРТ.

Вперше виявлено морфофункціональні особливості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, а також встановлено відмінності морфофункціонального стану плацент при застосуванні донорських і аутологічних ооцитів.

Науково обґрунтовано доцільність розробки комплексної лікувально-профілактичної методики ведення вагітності, індукованої у програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку та вперше доведено її клінічну ефективність.

Сильними сторонами роботи є:

- великий клінічний матеріал;
- використання сучасних лабораторних методів;
- морфологічні дослідження плацент;
- чітка статистична обробка усіх отриманих результатів.

Особливу наукову цінність має комплексне вивчення:

- цитокінового статусу,
- нутрієнтного забезпечення,
- ендотеліальної функції.

Автор переконливо доводить, що ключову роль у розвитку акушерських ускладнень відіграють:

- плацентарна дисфункція,
- системне запалення,
- порушення мікроциркуляції.

**Теоретичне значення отриманих результатів.** У роботі поглиблено сучасні уявлення про патогенетичні механізми формування акушерських і перинатальних ускладнень у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ. Встановлено роль імунно-ендокринних, метаболічних, мікронутрієнтних та ендотеліальних змін у формуванні плацента-асоційованих ускладнень вагітності.

Уточнено взаємозв'язки між станом оваріо-хоріально-плацентарного комплексу, цитокіновим профілем, показниками мікронутрієнтного забезпечення, метаболізмом системи вітаміну D,  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот та функціонуванням ендотеліальної системи у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ. Переконливо доведено, що такі вагітні повинні бути віднесені до групи високого ризику.

Розширено наукові уявлення про морфофункціональні особливості плаценти, механізми розвитку плацентарної дисфункції та їх роль у формуванні несприятливих акушерських і перинатальних наслідків вагітності, індукованої у програмах ДРТ.

**Практичне значення роботи.** Результати дослідження мають важливе практичне значення для акушерства, гінекології та репродуктивної медицини, оскільки дозволяють удосконалити підходи до ведення вагітності, індукованої у програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку.

На підставі проведених клінічних, лабораторних, інструментальних і морфологічних досліджень визначено комплекс факторів ризику несприятливого перебігу вагітності та несприятливих перинатальних наслідків, що дає можливість своєчасно формувати групи підвищеного ризику та індивідуалізувати медичний супровід вагітних.

Розроблено і впроваджено комплексну лікувально-профілактичну методику ведення вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку після ДРТ, застосування якої сприяє зниженню частоти загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції, істміко-цервікальної недостатності, передчасних пологів, синдрому затримки росту плода та покращенню перинатальних результатів.

Отримані результати можуть бути використані в практичній діяльності лікарів акушерів-гінекологів, репродуктологів, лікарів перинатальних центрів і жіночих консультацій, а також у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології закладів вищої медичної освіти.

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

Обґрунтованість та вірогідність отриманих у роботі результатів забезпечені достатнім обсягом клінічного матеріалу, застосуванням сучасних клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних та статистичних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи. Дослідження проведено з урахуванням принципів доказової медицини із використанням адекватних методів статистичної обробки отриманих даних.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на результатах комплексного аналізу клінічних, лабораторних, інструментальних і морфологічних показників, а також узгоджуються з сучасними даними наукової літератури. Використані методи дослідження дозволили об'єктивно оцінити особливості перебігу вагітності, індукованої у програмах ДРТ, у жінок пізнього репродуктивного віку та підтвердити ефективність запропонованої лікувально-профілактичної методики.

Виконана дисертаційна робота демонструє компетентність та професійну підготовку дисертанта, його вміння аналізувати клінічний матеріал та здатність робити висновки.

Сучасний методологічний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

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

Дисертаційна робота Ханчі Ф.О. є закінченою науковою працею, складається з анотацій, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, який включає 595 бібліографічних описів (49 – кирилицею, 546 – латиницею), додатків. Робота достатньо ілюстрована таблицями, рисунками та фотографіями.

*В анотаціях* стисло і послідовно висвітлені основні результати дослідження та розроблені наукові положення, приведена наукова та практична новизна.

*У вступній частині* автор переконливо аргументує актуальність вивчаємої проблеми, висвітлює невирішені питання, ставить завдання, окреслює шляхи їх досягнення, висвітлює новизну дослідження та апробацію результатів дисертації на наукових форумах та у друкованих працях.

*У розділі 1*, присвяченому аналізу літературних джерел, приведені результати існуючих досліджень щодо особливостей перебігу та результатів одноплідної вагітності, індукованої в програмах ДРТ, ролі інфекції щодо несприятливих акушерських та перинатальних результатів вагітності внаслідок ДРТ, особливостей імунноендокринного статусу, системи вітаміну D, мікронутрієнтного статусу, особливостей метаболізму омега-3 поліненасичених жирних кислот, психологічного компоненту гестаційної домінанти у вагітних пізнього репродуктивного віку, дисфункція плаценти та ішемічної хвороби плаценти як чинників плацентаасоційованих ускладнень під час вагітності, індукованої в циклах ДРТ, в жінок пізнього репродуктивного віку, менеджменту вагітних пізнього репродуктивного віку після запліднення в програмах ДРТ. Автор, узагальнюючи дані наукової літератури, обґрунтовує необхідність подальшого пошуку шляхів збереження здоров'я матері та плода у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, відзначає, що потребує вивчення в даному напрямку, акцентує увагу на необхідність запобігання ускладнень гестаційного періоду. Необхідно відзначити, що розділ написаний літературною мовою, доступною до сприйняття.

*У розділі 2* приведені бази та дизайн, етапи, матеріал та методи дослідження, Автор детально обґрунтовує доцільність методів, застосованих у дослідженні: клініко-анамнестичні, антропометричні, загальні клініко-лабораторні, внутрішнє та зовнішнє акушерське обстеження, імунохімічні, спектрофотометричні, мікробіологічні, інструментальні, психометричні, морфологічні та імуногістохімічні, статистичні. Розділ відрізняється обґрунтуванням інформативності, доцільності та можливості використання кожного з методів у вагітних жінок із безплідністю різного генезу в анамнезі

*У розділі 3* автором висвітлені фактори ризику, частота і структура акушерських та перинатальних результатів у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ. Оцінена результативність

лікування безпліддя методом штучного запліднення в програмах ДРТ в залежності від віку жінок за результатами статистичної звітності про ДРТ. На підставі ретроспективного дослідження описані особливості перебігу гестаційного періоду, пологів, перинатальних результатів та стану здоров'я дітей першого року життя у жінок пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах ДРТ. Доведено, що акушерські та неонатальні результати у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в аутологічних циклах ДРТ, залежать від товщини ендометрія в день тригера овуляції і від використання донорських та аутологічних ооцитів.

У розділі 4 наведена клініко-анамнестична характеристика проспективно обстежених груп вагітних.

Розділ 5 представляє результати комплексного порівняльного дослідження перебігу вагітності, індукованої в програмах ДРТ, у жінок активного та пізнього репродуктивного віку та у жінок пізнього репродуктивного віку з природною вагітністю. Представлені дані за цервіко-вагінальне здоров'я наприкінці першого триместру вагітності, функціональну активність оваріо-хоріально-плацентарного комплексу, особливості сироваткового цитокінового профілю та продукції С-реактивного білка і альбуміну в динаміці вагітності, забезпеченість організму жінок магнієм та декотрими мікроелементами впродовж гестації та після пологів, особливості метаболізму омега-3-поліненасичених жирних кислот, функціональні особливості ендотеліальної системи та фето-матково-плацентарного кровоплину, психологічний компонент гестаційної домінанти та якість життя.

У розділі 6 вперше описані морфофункціональні особливості плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, індукованою в програмах ДРТ, у тому числі морфологічні особливості вільозного дерева та мікроциркуляції у плацентах, експресія маркера гіпоксії HIF-1 $\alpha$  у ворсинчастому хоріоні та маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вільозного дерева плаценти, експресія ендотеліальної синтази оксиду азоту в клітинах ворсинчастого хоріону плацент. Особливий інтерес представляють порівняльні результати дослідження плацент від породіль пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ з використанням донорських та аутологічних ооцитів.

Розділ 7 переконливо доводить ефективність розробленої лікувально-профілактичної методики ведення жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою в програмах ДРТ.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить ґрунтовний аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, де Ханча Ф.О. порівнює отримані власні результати з даними літератури.

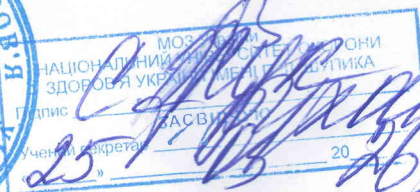
Висновки та практичні рекомендації повністю відповідають поставленій меті та завданням.

Дисертація написана державною мовою, має традиційну структуру, в достатній мірі ілюстрована таблицями, фотографіями і рисунками. Приведений список використаних джерел відповідає існуючим вимогам.

положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах повністю відповідає вимогам п.п. 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №1197 від 17 листопада 2021р. та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року. Здобувач Ханча Федір має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за науковою спеціальністю 14.01.01 – «Акушерство та гінекологія» (222 – «Медицина»).

Офіційний опонент  
завідувачка кафедри акушерства,  
гінекології та медицини плода  
Національного університету охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика МОЗ України,  
докторка медичних наук, професорка

Світлана ЖУК



*[Handwritten signature in blue ink]*