

ВИСНОВОК

**ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
аспіранта кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного
медичного університету Дубик Людмили Василівни на тему
«Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах»,
поданого на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 – Медицина,
спеціалізація 14.01.01 – акушерство та гінекологія**

Керівник структурного підрозділу: д.мед.н., професор Іващук О.І.

Рецензенти: д.мед.н., професор Коваль Г.Д.

к.мед.н, доцент Булик Т.С.

При попередній експертизі дисертації аспіранта кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету Дубик Людмили Василівни на тему «Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.03.01 – акушерство та гінекологія, *рецензенти:* доктор медичних наук, професор Коваль Галина Данилівна та кандидат медичних наук, доцент Булик Тетяна Сергіївна, на підставі вивчення матеріалів наукових публікацій та рукопису дисертації, а також результатів проведеного 02.04.2021 фахового семінару, дійшли наступного висновку:

Актуальність теми дисертації. Проблема втрат вагітності продовжує залишатися однією з найактуальніших і соціально значущих у сучасному акушерстві. За статистичними даними, частота мимовільного переривання вагітності в Україні досить висока – від 14 до 21 % усіх зареєстрованих вагітностей, при цьому близько 80 % репродуктивних втрат припадає на I триместр. Стабільність частоти невиношування вагітності вказує на труднощі, що вини-

кають при веденні цієї групи пацієнок. З одного боку, вони обумовлені багатofакторністю етіології та патогенетичних механізмів недуги. З другого – недосконалістю використовуваних діагностичних методик і відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності.

За узагальненими даними світової літератури, серед причин репродуктивних втрат близько 7 % припадає на хромосомні аномалії, що реєструються в 50 % викиднів у I триместрі. Ендокринні причини невиношування вагітності, серед яких провідними є недостатність лютеїнової фази фертильного циклу, гіперпролактинемія й дисфункція щитоподібної залози, складають 8-20 % випадків переривання вагітності. Близько 12-15 % жінок з невиношуванням вагітності мають анатомічні особливості матки, які в більшості випадків поєднуються з порушеннями її функціонального стану (аномалії розвитку матки, генітальний інфантилізм, істміко-цервікальна недостатність, внутрішньоматкові синехії). Одне з провідних місць серед причин невиношування займають латентно і хронічно перебігаючі інфекційно-запальні захворювання, а також порушення рецепторної активності ендометрію в пацієнок з великим паритетом і внутрішньоматковими втручаннями (у зв'язку з розвитком хронічного ендометриту). Велике значення у вивченні патогенезу ранніх гестаційних втрат приділяється виявленню імунологічних порушень, зумовлених алло- та аутоімунними механізмами. Проте у 20-40 % причини невдалої вагітності залишаються невідомими.

Останніми роками при обговоренні генезу більшості акушерських ускладнень особливу увагу приділяють ушкодженням периферичної судинної системи. Гіпоперфузія тканин, що виникає внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції з розвитком ДВЗ-синдрому неминуче призводить до ішемічних ушкоджень у тканинах різних органів з формуванням поліорганної недостатності. Провідне місце у цьому процесі належить функціональному стану ендотелію судин, який є одним з го-

ловних факторів регуляції судинного тону, імунних реакцій організму, стану мікроциркуляції та усіх її складових.

Відомо, що ендотелій має унікальну здатність реагувати на різні гуморальні зміни довкілля продукцією судинозвужувальних і судинорозширювальних факторів, баланс яких і визначає тонус гладких м'язових клітин, будучи дуже важливим у регуляції судинного тону та артеріального тиску крові.

Серед численних факторів ендотеліального походження визнаними маркерами ендотеліальної дисфункції є оксид нітрогену (NO) і ангіотензинперетворювальний фермент. Крім того, велике значення у розвитку ендотеліальної дисфункції відводиться ендотелінам, здатним як безпосередньо, так і опосередковано через генерацію оксиду нітрогену і утворення ангіотензину-II впливати на зміну судинного тону. Таким чином, актуальність обраної теми не викликає сумнівів.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вивчення вмісту маркерів дисфункції ендотелію (ендотеліну-1, оксиду нітрогену, E-селектину) в периферичній крові жінок з ранніми втратами вагітності показало, що істотних змін зазнавали усі вищевказані показники.

Так, у пацієнток із загрозою самовільного аборт концентрація ендотеліну-1 багаторазово перевищувала показники при фізіологічній вагітності. Діаметрально протилежна закономірність стосувалася рівня оксиду нітрогену та E-селектину. Зазначене зниження рівня NO вказує на користь збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію), а також може призводити до вазоконстрикції в судинах матки та до активації агрегації тромбоцитів, а у кінцевому підсумку – до невиношування вагітності.

Проведені дослідження показали, що у жінок із загрозою викидня спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів, у той час як при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, зареєстровано достовірне зниження цього показника ($P < 0,05$).

При проведенні наукового дослідження було виявлено, що у більшості вагітних з невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження були виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію). Так, показником активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбoplastинового часу ($P < 0,05$). Кількість фібриногену в групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі ($P < 0,05$). Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієток з невиношуванням вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності ($P < 0,05$).

Вперше було встановлено, що у пацієток з невиношуванням ранньої вагітності на тлі різкого зниження числа тромбоцитів „спокою” (45 %) збільшений вміст клітин з низьким (31 %) і високим рівнем активації (16 %) при вдвічі підвищеному відсотку дегенеративних тромбоцитів (8 %). Мабуть, такий стан можна кваліфікувати як стан напруги з ознаками декомпенсації.

Висота тромбоцитів при загрозі самовільного викидня достовірно знижується, однак у пацієток з вагітністю, що не розвивається, цей показник статистично значущо зростає ($P < 0,05$). Діаметр тромбоцитів в усіх групах жінок з патологією вагітності статистично вагомо перевищував цей показник порівняно з фізіологічною вагітністю ($P < 0,05-0,02$). Відповідно усі похідні показники – периметр, площа та об'єм тромбоцитів – характеризувалися подібними змінами.

Так, у представниць II, III і IV груп периметр, площа та об'єм досліджуваних клітин достовірно перевищували відповідні значення у групі контролю ($P < 0,05-0,01$).

При проведенні морфологічного дослідження вперше було виявлено, що в ендометрії при спонтанному викидні домінують перерізи артерій та вен, які становлять відповідно $48,4 \pm 0,12\%$ та $41,1 \pm 0,11\%$ (разом $89,5 \pm 0,18\%$). В артеріях ендометрію відмічається високий рівень процесів десквамації ендотелію, висо-

кий рівень процесів окиснювальної модифікації білків, а в третині випадків – фібриноїдний некроз окремих артерій з руйнуванням субендотеліальних базальних мембран. У венах ендометрію спостерігається високий рівень процесів десквамації ендотелію та високий рівень процесів окиснювальної модифікації білків (навіть більший, ніж в артеріях), в частині вен – з ліпофусцинозом ендотелію, що вказує і на підвищену пероксидацію ліпідів, має місце венозне повнокров'я.

Таким чином, наукова новизна результатів, висновків та рекомендацій, наведених у дисертації та поданих на захист, є безсумнівною.

Теоретичне значення результатів дослідження. Теоретичне значення роботи полягає в тому, що вперше в Україні були розширені уявлення про патогенез ранніх репродуктивних втрат.

Вперше були встановлені предиктори мікротромбозів у міжворсинчастому просторі при ранніх репродуктивних втратах з урахування припущення про значення ендотеліальної дисфункції у поєднанні з гетерогенністю циркулюючої популяції тромбоцитів у погіршанні становлення адекватного матково-плацентарного кровоплину.

Були визначені найбільш значущі зв'язки між морфофункціональними змінами ендотелію спіральних артерій, маркерами їх функціонального стану і порушеннями тромбоцитарної ланки гемостазу у вагітних з ранніми спонтанними абортами.

Все зазначене вище створює передумови для кращої діагностики ранніх спонтанних викиднів. Окрім того, послуговуючись отриманими результатами, можна профілакувати спонтанні викидні і зменшити рівень репродуктивних втрат.

Практичне значення результатів дослідження. Розроблено та впроваджено в практику нові способи прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності №133266 та №133267) шляхом визначення показника крові, які відрізняються тим, що визначають вміст маркера дисфункції ендотелію оксиду нітро-

гену, і при зниженні його рівня в 1,7-2 рази щодо нормативного (патент України на корисну модель №133265), показника крові, який відрізняється тим, що визначають вміст маркера дисфункції ендотелію ендотеліну-1 і при підвищенні його концентрації в 3-5 разів щодо нормативної (патент України на корисну модель №133266), а також показника крові, який відрізняється тим, що визначають вміст маркера дисфункції ендотелію Е-селектину, і при зниженні його рівня в 1,3-1,6 рази щодо нормативного (патент України на корисну модель №133267) прогнозують наявність ендотеліальної дисфункції та загрозу викидня у ранні терміни вагітності.

На підставі отриманих даних виділено групи ризику раннього спонтанного викидня. Встановлено найбільш важливі фактори і механізми розвитку ендотеліальної дисфункції в судинах ендометрію з подальшим утворенням мікротромбозів, що призводить до викиднів на ранніх термінах вагітності.

Встановлено нові та уточнено і доповнено існуючі ланки патогенезу ранніх спонтанних абортів з урахуванням маркерів ендотеліальної дисфункції, порушеннями в системі гемостазу та морфологічними змінами в судинах ендометрію. Все це прогностично дозволить зменшити рівень перинатальних втрат.

Проведення біомедичної експертизи дисертаційного дослідження.

На етапі планування дисертаційного дослідження комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України проведено біоетичну експертизу щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень за участі людини, схвалено формуляр інформованої згоди та карту обстеження пацієнта (протокол №1 від 08.09.2016).

При виконанні роботи автор керувався принципами біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних дослід-

джень за участі людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р., про що свідчить висновок Комісії з питань біомедичної етики БДМУ, зроблений на підставі аналізу рукопису дисертації та заповнених інформованих згод пацієнтів (протокол №7 від 19.03.2021).

Обґрунтованість та вірогідність основних наукових положень, висновків. Сформульовані у дисертації положення та висновки достатньою мірою обґрунтовані, базуються на ретельно статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі. Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених хворих (95 осіб), використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи, а також захищено аналітичними методами параметричної і непараметричної статистики.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Достовірність первинних матеріалів дисертації Дубик Л.В. перевірена комісією БДМУ у складі: вченого секретаря БДМУ Павлуника І.І. (голова комісії), та членів комісії – д.мед.н., професор Коваль Г.Д., к.мед.н., доцент Булик Т.С. на підставі чого складено Довідку перевірки первинної документації матеріалів дисертації.

Здобувачем застосовано декілька ступенів статистичної обробки матеріалів достатньої глибини, включаючи однофакторний дисперсійний (ANOVA – analysis of variance), кореляційний аналіз, спеціалізовані статистичні програми (“STATISTICA” StatSoft. Inc. та Excel XP Windows) з використанням методів

варіаційної статистики та клінічної епідеміології, що дає підстави оцінити отримані результати досліджень із позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення – як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

Зазначене вище свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними.

Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів є основним і *полягає в самостійному* виборі напрямку і методів дослідження, проведенні літературного та патентно-інформаційного пошуку, здійсненні необхідного об'єму клінічних спостережень та лабораторно-діагностичних обстежень, підборі контингенту хворих та їх поділу на групи дослідження, виконанні всіх етапів аналітичної обробки матеріалу, узагальненні отриманих результатів, веденні первинної документації. Здобувачем власноруч створена комп'ютерна база даних, проведений їх статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку всі наукові праці, написані розділи дисертації, сформульовані основні наукові положення, які виносяться на захист. Деякі етапи дослідження здобувач проводила спільно зі співавторами, що відображено в наукових працях. Науковим керівником сформульовано ідею роботи, визначено тему та поставлено наукові завдання. Дисертантом разом із науковим керівником забезпечено впровадження результатів роботи в практику наукових досліджень і навчальний процес, а також у клінічну практику лікувальних установ 5-ти областей України, що засвідчують відповідні акти впровадження. В опублікованих наукових працях використано фактичний матеріал дисертації.

Кількість наукових публікацій за темою дисертації; повнота опублікування результатів дисертації; особистий внесок здобувача до наукових публікацій, опублікованих зі співавторами.

Результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в опублікованих працях, які за змістом відповідають їй і в сукупності дозволяють дістати цілісне враження про виконану роботу. Особистий внесок дисертанта в праці, опублі-

ковані зі співавторами, є основним. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, в яких повністю викладено основні наукові положення і прикладні результати роботи, у тому числі 5 статей у фахових виданнях (1 – у закордонному, що цитується в наукометричній базі Scopus; 4 – у вітчизняних журналах, рекомендованих МОН України, у тч 1 – одноосібно); 4 тез доповідей – у матеріалах наукових форумів (з них 1 – за кордоном); отримано 3 патенти України на корисну модель.

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Дубик ЛВ, Юзько ОМ. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2017; 21(2 Ч 2): 134-6. doi: [10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.76](https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.76)

2. Дубик ЛВ, Юзько ОМ, Никифор ЛВ. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок із загрозовим аборт на фоні ендотеліальної дисфункції. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018; 8(4): 54-9. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.11>

3. Дубик ЛВ. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019; 1: 81-4. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.9663>

4. Дубик ЛВ, Юзько ОМ, Приймак СГ. Роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019; 9(2): 73-7. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.11>

5. Dubyk LV, Yuzko OM, Chernetska NV, Kolotylo TR. Early pregnancy and endothelial dysfunction. Wiadomości Lekarskie; 2020; 73(4): 743-5. doi: [10.36740/WLek202004122](https://doi.org/10.36740/WLek202004122)

Відсутність порушення академічної доброчесності в дисертаційній роботі. Комісія Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт теоретичного профілю, д.мед.н., професор Гринчук В.Ф.) провела первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній

роботі Дубик Л.В. на тему «Удосконалення діагностично-лікувальних заходів при ранніх спонтанних абортах», за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism». Перевірка засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (83 %), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових недоліків щодо змісту і оформлення дисертації Л.В. Дубик на тему «Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах», немає. Окремі технічні та стилістичні зауваження не носять принципового характеру та не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

Відповідність дисертації п. 10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи» Постанови Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії».

Дисертація побудована відповідно до сучасних вимог із оформлення дисертацій, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 та Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії».

Дисертаційна робота Л.В. Дубик на тему «Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах», є завершеною, особисто виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що надають теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання акушерства і гінекології, що полягає в удосконаленні діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах.

Висновок

За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Людмили Василівни Дубик на тему «Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах», відповідає п. 10 «Вимоги до рівня наукової кваліфікаційної роботи», «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, спеціалізацією 14.01.01 – акушерство та гінекологія та рекомендується до захисту.

Керівник структурного підрозділу

доктор медичних наук, професор



О.І. Іващук

Рецензенти:

Професор кафедри клінічної імунології,

алергології та ендокринології

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

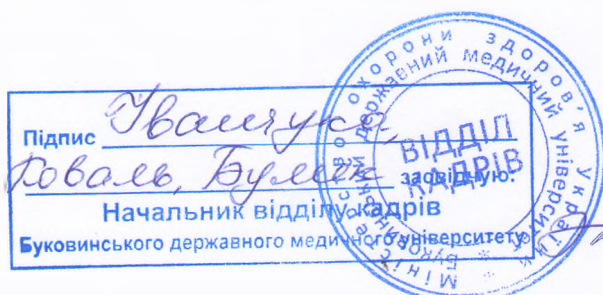
Г.Д. Коваль

Доцент кафедри акушерства і гінекології

Буковинського державного медичного університету

кандидат медичних наук, доцент

Т.С. Булик



Людмила Василівна Дубик