ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри акушерства та гінекології імені професора І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету **Геник Наталії Іванівни**

на дисертацію **Дубик Людмили Василівни**

на тему: "Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах", подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.016 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена Наказом МОН України № 631

від 07.06.2021 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина»

1. **Актуальність теми.** Невиношування вагітності, особливо на ранніх термінах, і досі залишається актуальною як медичною, так і соціально-демографічною проблемою.

Незважаючи на значні досягнення у вивченні етіології, патогенезу, методів діагностики та лікування невиношування вагітності, в Україні частота самовільних викиднів не має тенденції до зниження та коливається від 10 до 20 % від загальної кількості вагітностей. Як відомо, ця патологія являє собою поліетіологічний симптомокомплекс, у розвитку і реалізації якого беруть участь найважливіші системи організму матері та плоду, однак залишаються питання, які є недостатньо вивченими.

Зниження здорового потенціалу населення призводить до збільшення відсотку жінок, вагітність яких перебігає із ускладненнями або взагалі переривається достроково. На думку багатьох вчених, досягнення успіху у вирішенні питання ранніх перинатальних втрат полягає у глибшому вивченні етіопатогенезу даної проблеми. Тому пріоритетним напрямком є пошук маркерів, які дозволять виявляти доклінічні форми загрози переривання вагітності, що дасть змогу пролонгувати вагітність та знизити перинатальні втрати.

На сучасному етапі для уточнення анатомічних і функціональних порушень репродуктивної системи велике значення приділяється теорії ендотеліальної дисфункції і її ролі в розвитку і патогенезі акушерських ускладнень.

Викладені аргументи об'рунтовують необхідність наукових досліджень з обраної теми та те, що дисертаційна робота Дубик Людмили Василівни "Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах" є актуальною і такою, що відповідає потребам практичної медицини.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету «Сучасні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки при акушерській і гінекологічній патології» (номер держреєстрації 0116U002939). Автор – виконавець фрагмента НДР.

3. Ступінь обгрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вірогідність наукових положень дисертації підтверджена аргументованим методичним підходом при плануванні програми досліджень та детальним аналізом результатів дослідження, яке проведено на основі обстеження 153 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділення КМУ «МКПБ №1», а також перебували на обліку в жіночій консультації №1 м. Чернівці. Групи сформовані з урахуванням об'єктивних критеріїв включення та виключення з інформованою згодою на співпрацю з дослідником. Робота базується на достатній кількості спостережень із використанням великої кількості сучасних інформативних методів дослідження: клінічних, антропометричних, молекулярно-генетичних, біохімічних, інструментальних, статистичних. На основі одержаних результатів дослідження здобувачем самостійно розроблено критерії прогнозування ранніх втрат вагітності, що будуть сприяти удосконаленню діагностично-лікувальних заходів при ранніх спонтанних абортах. Зазначене вище дозволяє стверджувати про обгрунтованість висновків і практичних рекомендацій, які логічно випливають із матеріалів дисертації і є науково підтвердженими, чітко сформульованими та містять нові важливі науково-практичні узагальнення.

4. Наукова новизна основних положень, висновків та практичних рекомендацій. Розширені уявлення про патогенез ранніх втрат вагітності. Уперше вивчено вміст маркерів дисфункції ендотелію (ЕТ-1, оксиду нітрогену, Е-селектину) в периферичній крові жінок з ранніми репродуктивними втратами. Показано, що основними ознаками дисфункції ендотелію судин є збільшення концентрації ЕТ-1 і зниження рівнів оксиду нітрогену та Е-селектину.

Встановлено, що предикторами мікротромбозів у міжворсинчастому просторі при ранніх втратах вагітності є зміни рівнів маркерів дисфункції ендотелію (оксиду нітрогену, Е-селектину та ЕТ-1) у поєднанні з гетерогенністю циркулюючої популяції тромбоцитів (підвищення вмісту активованих клітин, збільшення їх розмірних параметрів), що погіршують адекватний матково-плацентарний кровоплин.

Встановлені основні тригери гемокоагуляційних розладів у вигляді ендотеліальної дисфункції, гетерогенності циркулюючої популяції тромбоцитів,

варіабельності середніх морфометричних показників тромбоцитів, а також їх гіперфункції, в поєднанні із змінами доплерометричних індексів судин матки.

5. Повнота викладу наукових положень в опублікованих автором працях. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: 4 статті (1 – одноосібна) – у фахових наукових виданнях України; 1 стаття – в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 5 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій, отримано 3 патенти України на корисну модель.

6. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження результатів досліджень. Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, зокрема, КНП «ТОКПЦ» Мати і дитина Тернопільської обласної ради, КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КНП Снятинська багатопрофільна лікарня СМР Івано-Франківської області, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах.

Запропоновано 3 способи прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності:

- шляхом визначення вмісту маркера дисфункції ендотелію оксиду азоту, і при зниженні його рівня в 1,7-2 рази щодо нормативного показника, прогнозують наявність ендотеліальної дисфункції та загрозу викидня у ранні терміни вагітності;
- шляхом визначення вмісту маркера дисфункції ендотелію ендотеліну-1 і при підвищенні його концентрації в 3-5 разів щодо нормативної концентрації, прогнозують наявність ендотеліальної дисфункції та загрозу викидня у ранні терміни вагітності;
- шляхом визначення вмісту маркера дисфункції ендотелію Е-селектину, і при зниженні його рівня в 1,3-1,6 рази щодо нормативного рівня, прогнозують наявність ендотеліальної дисфункції та загрозу викиднів у ранні терміни вагітності.

Результати роботи у достатній мірі впроваджені у лікувальний та навчальний процеси.

7. Оцінка структури дисертації. Основний текст дисертації викладений на 183 сторінках комп'ютерного друку. Дисертація складається з 7 розділів, а саме: «Вступ», «Огляд літератури», «Матеріал і методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, «Аналіз та узагальнення одержаних результатів», «Висновки», «Практичні рекомендації, «Список використаних джерел».

У «Вступі» викладені аргументи актуальності теми, чітко сформульовані мета та задачі дослідження (які повністю відображені у висновках та практичних рекомендаціях), показано зв'язок із комплексною науково-дослідною роботою, наукову новизну, практичне значення роботи та впровадження результатів дослідження. Тема роботи, її мета та завдання відповідають спеціальності 222 «Медицина». У розділі «Огляд літератури» глибоко і детально висвітлені сучасні уявлення про роль різноманітних чинників у розвитку невиношування вагітності, існуючі та перспективні підходи до діагностики зазначеної патології.

Розділ «Матеріал та методи дослідження» складається з підрозділів «Загальна характеристика обстежених вагітних», «Клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження» та «Методи статистичного аналізу результатів», які включають в себе структуровані підпункти з детальним описом проведених досліджень. Розділ демонструє використання сучасного підходу до підбору хворих із забезпеченням вимог біоетики та використання сучасних методів дослідження, зокрема вітальну комп'ютерну фазометрія біооб'єктів. Всі методи логічно пов'язані та взаємодоповнюють один одного.

У третьому розділі «Клінічна характеристика пацієнток» проведений клініко-статистичний аналіз стану здоров'я обстежених жінок, який включав оцінку генеративної функції, менструального циклу, структуру екстрагенітальної та гінекологічної патології в анамнезі.

У четвертому розділі проаналізований вміст маркерів дисфункції ендотелію (ендотеліну-1, оксиду нітрогену, Е-селектину) в периферичній крові жінок з ранніми репродуктивними втратами, визначені структурні особливості тромбоцитів і зміни показників плазмової ланки гемостазу (АЧТЧ, фібриногену, агрегації тромбоцитів, ПТІ), а також описані показники матково-плацентарного кровотоку (індекс резистентності та індекс пульсації у маткових, радіальних та спіральних артеріях).

П'ятий розділ присвячений опису гістологічних та гістохімічних особливостей ендометрію в місці імплантації плідного яйця при ранніх спонтанних абортах.

Розділ «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» написаний вдумливо з логічним поясненням отриманих результатів досліджень та обгрунтуванням висновків і рекомендацій. Висновки та практичні рекомендації логічно витікають з отриманих результатів, відповідають поставленим завданням та доводять завершення задач і досягнення наукової мети дослідження.

Список використаних літературних джерел, що містить 226 (95 – кирилицею та 131 – латиницею) фахових публікацій переважно із сучасних авторитетних іноземних джерел, оформлений згідно з вимогами ДАК України.

8. Особистий внесок здобувана в одержанні наукових результатів, що виносяться на захист. Робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проведений моніторинг відомих фундаментальних та періодичних наукових видань з досліджуваної теми, систематизовано інформаційно-патентний пошук. Разом з науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження. Самостійно здійснено узагальнення результатів дослідження, проведений аналіз і статистична обробка отриманих даних, підготовлено публікації до друку. Дисертанткою самостійно оцінені рівні маркерів дисфункції ендотелію, гемостатичних показників, здійснені цитоморфометрія клітин крові, доплерометричне дослідження, статистична обробка результатів. Наведені у дисертаційній роботі дані отримані та оброблені авторкою самостійно. Дисертантка також самостійно здійснила аналіз результатів досліджень вагітних, написала усі розділи дисертації. Викладені в роботі ідеї, наукові висновки належать авторці та сформульовані нею самостійно. Співавторство інших дослідників у друкованих працях, опублікованих за матеріалами дисертації, полягає у їх консультативній допомозі та участі в діагностичних і лікувальних процесах.

9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації). За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Дубик Людмили Василівни на тему «Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах» є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

10. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення.
Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. В тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні огріхи (зокрема, інколи використовуються складні граматичні конструкції), що не впливає на значущість роботи.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. В якому терміні найкраще проводити доплерівське дослідження кровотоку в маткових, радіальних та спіральних артеріях?
2. Чи ефективним буде застосування лише одного із запропонованих Вами методів діагностики для прогнозування ранніх спонтанних викиднів?
3. Чим Ви можете пояснити виявлені зміни показників морфофункціонального стану тромбоцитів?
4. Чи прослідковували Ви подальший перебіг і наслідки вагітності у жінок І та П груп спостереження?

11. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Дубик Людмили Василівни «Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах» є завершеною науково-дослідною роботою, що присвячена вирішенню актуального та важливого наукового завдання - оптимізації діагностики та прогнозування ранніх спонтанних викиднів. Робота має безперечну наукову новизну та практичне значення.

За актуальністю, сучасним науково-методичним рівнем, науковою новизною та науково-практичним значенням, повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Дубик Л.В. «Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах» повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 р., а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина».

Офіційний опонент
завідувач кафедри акушерства та
гінекології ім. І.Д. Ланового
Івано-Франківського національного
медичного університету,
д.мед.н., професор Н. І. Геник

Міністерство охорони здоров'я України
Івано-Франківський національний медичний університет
№ 02010758
Україна

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
ПОМІЧНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«___» _____ 20__ р
Підпис
Прізвище Третяк Г.М.