

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України, доктора медичних наук, професора **Жук Світлани Іванівни** на дисертаційну роботу **Савки Руслана Флоровича** на тему: «Стан шишкоподібної залози у вагітних з преєклампсією», представлену до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.052 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету №02/Д від 03.01.2023р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ №6 від 24.11.2022р. з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Під преєклампсією (ПЕ) розуміють, на тепер, системне захворювання системи мати-плацента-плід, характерне для вагітності людини. Преєклампсія характеризується появою артеріальної гіпертензії, вперше виявленої в період вагітності після 20 тижнів, а також ураженням інших органів, насамперед нирок, розладом функції печінки, зміною стану крові та, нерідко, затримкою розвитку плода. Ключовою ланкою в патогенезі преєклампсії є плацентарна дисфункція. Крім продукції плацентою патологічних молекул, зокрема sFlt-1, що є наслідком слабкої інвазії трофобласту в I триместрі вагітності, значну роль у розвитку зазначеного патологічного стану відіграє гіпоксично-реперфузійне пошкодження тканини плаценти. Це пошкодження безпосередньо пов'язане з надмірною секрецією тканиною плаценти антиангіогенних молекул і недостатньою проангіогенних молекул, зокрема, плацентарного фактору росту судин PlGF. Крім того, преєклампсія викликає оксидативний стрес, якому протидіють молекули-антиоксиданти. Одним із найбільш активних антиоксидантів є гормон шишкоподібної залози мелатонін. При наявності преєклампсії, в організмі матері має місце масивна ендотеліальна дисфункція на фоні оксидативного стресу, що прогресивно призводить до підвищення резистентності периферичних судин та активації

прокоагулянтних механізмів та імунної відповіді, зокрема, до збільшення продукції прозапальних та зниження протизапальних цитокінів. Таким чином, існує загроза прогресування преєклампсії як патологічного стану, що супроводжується підвищенням артеріального тиску, системною поліорганною недостатністю і навіть набряком головного мозку та судомами. Згідно статистики, у високорозвинених країнах преєклампсія є причиною до 15% випадків материнської смертності.

Провідними українськими науковцями, які досліджують проблему, є член-кореспондент НАМН України Ю.П. Вдовиченко, та професори С.І. Жук, В.І. Подольський, В.Є. Дашкевич, С.М. Янюта, І.В. Каліновська та багато інших. Серед зарубіжних авторів провідна роль належить А. Baschat, J.S. Barry (США), М. Parra-Saavedra (Іспанія). Водночас, дотепер остаточно не встановлено патогенетичний взаємозв'язок між станом нейроендокринної системи вагітних, зокрема, шишкоподібної залози (епіфізу), та формуванням преєклампсії; не вивчено вплив світлового режиму на перинатальні результати. Порівняно нещодавно (в 1970-х роках) шишкоподібну залозу було визнано активним ендокринним органом, що функціонує у дорослих. Переважна більшість публікацій щодо роботи шишкоподібної залози в нормі та при різних патологічних станах базуються на експериментальних даних, невелика кількість робіт присвячена вивченню ролі епіфіза в клініці. З часів виходу класичної монографії В.І. Грищенка «Роль епіфіза у фізіології та патології жіночої статеві системи» (1979) вкрай мало авторів, як вітчизняних, так і закордонних, цікавилися змінами роботи шишкоподібної залози при патології вагітності і пологів. Тому розлади функції шишкоподібної залози у вагітних та роділь не діагностується, відповідно, неясним залишається вплив даного органу на ускладнення вагітності та пологового акту та на формування преєклампсії.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Сформульовані у дисертації положення та висновки достатньою мірою обґрунтовані, базуються на ретельно статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі. Достовірність та обґрунтованість основних положень роботи зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених пацієнток: в дослідженні взяли участь 50 жінок, вагітність яких ускладнилась прееклампсією, ці пацієнтки були анкетовані щодо розладів сну під час вагітності; в подальшому з цих вагітних були випадковим чином обрані 32 жінки, що були обстежені на біохімічні показники, а саме, на мелатонін крові, плацентарний фактор росту, а також на прозапальний цитокін ІЛ-6 та протизапальний цитокін ІЛ-10. В дисертаційній роботі використовуються сучасні, інформативні методи дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи. Масив даних проаналізовано методами параметричної і непараметричної статистики.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає обсяг проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження виконано ґрунтовно, із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних.

Здобувачем застосовано сучасні статистичні методи опрацювання даних, що дало 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 добре обґрунтованими.

За темою дисертації опубліковано 4 друковані праці, з яких одна – оглядова публікація, дві статті розміщено у наукових фахових виданнях України (обидва видання індексуються в наукометричній базі Scopus, одна

з публікацій – англійською мовою), одна праця в іноземному виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus (Q3). Публікації повністю віддзеркалюють викладені в дисертації результати дослідження. Науковий рівень даної дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

Новизна основних наукових положень та одержаних результатів дослідження

Новизна дослідження та висока інформативність одержаних результатів в роботі Р.Ф. Савки є безсумнівною і базується на патогенетичному обґрунтуванні варіантів перебігу стану шишкоподібної залози у вагітних з преєклампсією.

Вперше проведено комплексне визначення показників ендокринних індикаторів активності шишкоподібної залози (мелатоніну), біохімічних маркерів перебігу преєклампсії (плацентарного фактору росту), а також гуморальних імунних чинників: прозапальних та протизапальних цитокінів (IL-6 та IL-10) у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі. Вперше відстежено та систематизовано скарги на порушення сну, що їх пред'являють жінки з преєклампсією. Вперше виведено рівняння статистичної регресії, за допомогою якого відстежено взаємодію між прозапальним інтерлейкіном IL-6 та мелатоніном на фоні преєклампсії. Вперше здійснено прогностичну оцінку деяких важливих біохімічних показників, зокрема, мелатоніну, в розвитку клінічних проявів тяжкої преєклампсії. Вперше описано взаємозалежність між мелатоніном, плацентарним фактором росту та цитокінами при преєклампсії.

Практична цінність одержаних результатів дослідження та впровадження результатів дисертації

За результатами проведеної роботи дисертантом разом з науковим керівником було удосконалено діагностику стану шишкоподібної залози у

вагітних з прееклампсією та прогнозування клінічного перебігу прееклампсії та результатів вагітності.

Отримані у ході виконання дисертаційного дослідження результати впроваджено в практику лікувальних закладів України: Чернівецького обласного перинатального центру та інших. Основні положення дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях акушерство та гінекології кафедрами Буковинського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впроваджень.

Структура, зміст, форма та обсяг дисертації

Текст дисертації викладено українською мовою на 96 сторінках, ілюстровано 12 таблицями і 37 рисунками. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаних літературних джерел містить 281 наукову працю (176 іноземних).

Вступ структурований згідно вимог, підрозділи викладені чітко та лаконічно, немає зайвих повторень. Автор коротко висвітлює стан проблеми, формулює мету і завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення. Мета і завдання сформульовані коректно.

Розділ 1 (огляд літератури) складається з шістьох частин, в яких відображені дані щодо патогенетичних основ розвитку шишкоподібної залози та її гормони мелатонін, роль шишкоподібної залози в фізіології та патології жіночої репродуктивної системи та в розвитку прееклампсії. Цей розділ написано докладно, текст відрізняється глибоким розумінням теоретичних та практичних аспектів проблеми, широкою ознайомленістю із наявними вітчизняними та іноземними науковими публікаціями. Присутній критичний аналіз, що свідчить про те, що автор цілком володіє сучасними даними по проблемі, яка вивчалася.

Розділ 2 „Матеріал і методи дослідження” написано ґрунтовно, з детальним викладенням методик, використаних в дисертації. Слід підкреслити, що дисертант використав широкий спектр сучасних методів дослідження, які цілком адекватні вирішенню поставлених завдань. Об'єм проведених досліджень достатній. У цілому всі методи дослідження використані якісно, вся отримана автором наукова інформація опрацьована і її достовірність безсумнівна.

Розділ 3 присвячений вивченню розладів сну вагітних, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі гестації. Тут детально описано особливості розладу сну. Систематизовано та проаналізовано скарги, що їх висловлюють вагітні жінки з преєклампсією в III триместрі гестації. Проведено клінічну оцінку функції шишкоподібної залози.

У розділі 4 (складається з 4-х підрозділів) наведені обґрунтовані дані щодо зміни концентрації мелатоніну, плацентарного фактору росту та цитокінів в крові жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією. Результати досліджень статистично оброблені та представлені у вигляді графічного матеріалу.

Розділ 5 присвячений аналізу і узагальненню результатів дослідження та співставленню їх з сучасними даними літератури. Проведений аналіз отриманих результатів та даних літературних джерел дозволив дисертанту розробити концепцію удосконалення алгоритму стану шишкоподібної залози у вагітних з преєклампсією, в ході якого автор демонструє наукову зрілість та ерудицію.

Висновки відповідають поставленим завданням, логічно впливають із суті проведених досліджень, вірогідні та обґрунтовані, хоча дещо стилістично обтяжені та багатослівні.

Практичні рекомендації чітко описують отримані у ході дослідження результати, є науково обґрунтованими та можуть застосовуватись задля прогнозування перебігу вагітності у пацієнток, у яких вагітність ускладнилась преєклампсією.

Наведений список літератури оформлений згідно з існуючими правилами бібліографії, переважають іноземні джерела останніх 5 років.

Зауваження, пропозиції та недоліки щодо змісту і оформлення дисертації

Слід відзначити, що текст дисертації, як за змістом, так і редакційно, викладено та оформлено здобувачем цілком якісно. Ілюстрації чітко віддзеркалюють результати досліджень та допомагають сприйняттю великої кількості матеріалу. Водночас трапляються поодинокі стилістичні помилки та технічні огріхи.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає.

В якості наукової дискусії можна поставити наступні питання:

1. Ви можете пояснити зміни концентрації мелатоніну в крові вагітних жінок з прееклампсією?
2. На яке покращення перинатальних результатів можна очікувати після впровадження практичних рекомендацій, наведених в дисертації?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки комісією Буковинського державного медичного університету тексту дисертації Савки Руслана Флоровича «Стан шишкоподібної залози у вагітних з прееклампсією» шляхом використання програмного забезпечення «Unichesk» було встановлено унікальність (оригінальність) текстових даних (92,5%), відсутність фактів плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи інших ознак порушення академічної доброчесності.

Висновок

Дисертаційна робота Р.Ф. Савки «Стан шишкоподібної залози у вагітних з прееклампсією», що подана на захист до разової спеціалізованої вченої ради на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, що містить новітні наукові положення, обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу наукову задачу медицини – удосконалення алгоритму діагностики та лікування стану шишкоподібної залози у вагітних з прееклампсією.

Робота, представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії, оформлена відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». За сучасними науково-методичним рівнем, актуальністю та науково-практичним значенням дисертаційне дослідження відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Савка Руслан Флорович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика МОЗ України, доктор медичних наук, професор

Світлана ЖУК

Підпис д.мед.н., професора С.І. ЖУК підтверджую.
Начальник відділу кадрів Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, _____ Віталій МЕДВЕДЕНКО

