

## ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора Бенюка Василя Олексійовича на дисертацію Коломієць Олени Володимирівни «Вагітність та пологи у жінок з різними видами безплідності в анамнезі (акушерська тактика, прогнозування ускладнень, алгоритм лікувально профілактичних заходів)», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 – акушерство та гінекологія)

**Актуальність теми.** Безплідний шлюб, частота якого складає в Україні 15-20 % від числа подружніх пар, залишається однією з найважливіших медичних та соціальних проблем, особливо в період демографічної кризи. Удосконалення техніки проведення методів лікування безпліддя, дало можливість підвищити частоту вагітностей до 26-30 % серед безплідних пар.

Актуальність дисертаційної роботи в цьому напрямку сумнівів не викликає адже збільшення кількості індукованих вагітностей викликає необхідність спостереження за їх перебігом, враховуючи той факт, що у 75% спостерігається загроза невиношування, кожна друга закінчується спонтанним абортom в першому триместрі вагітності. Проблема невиношування на сьогоднішній день обумовлена високим і стабільним показником частоти передчасних пологів в Україні, що в значній мірі впливає на стан перинатальних ускладнень і смертності серед новонароджених. Серед інших ускладнень вагітності, отриманих після лікування безпліддя, переважають плацентарна дисфункція, передчасні пологи, дистрес та затримка росту плода, прееклампсія, кровотечі в післяпологовому періоді, що в свою чергу впливає на частоту оперативного розродження та перинатальну захворюваність.

Ускладнення вагітності після допоміжних репродуктивних технологій зумовлені обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, віком подружжя, станом їх здоров'я, гормональною терапією для підтримки вагітності, а також методикою екстракорпорального запліднення. Сукупність зазначених чинників є пусковим механізмом активації аутоімунних процесів, вірусно-бактеріальної інфекції, нейроендокринних порушень, що веде до несприятливого перебігу та переривання індукованих вагітностей, у зв'язку з чим проблема ускладнень вагітностей після ДРТ залишається вкрай актуальною.

На сьогоднішній день недостатньо з'ясовані етіологічні та патогенетичні чинники ускладнень індукованих вагітностей, що найчастіше обумовлено гормональними, запальними, імунологічними факторами. Застосування великих доз гормональних препаратів не завжди дає очікуваний ефект та має негативний вплив на організм матері і плода. Вивчення нових патогенетичних ланок спонукає новий напрямок пошуків терапевтичного впливу, спрямованого на корекцію виявлених порушень з використанням сучасних підходів і в

підсумку, повинно привести до збільшення ефективності лікування і профілактики ускладнень вагітності, яка отримана після застосування сучасних методик індукованих вагітностей.

Оцінюючи актуальність обраного наукового завдання необхідно вказати, що автор обґрунтував в своїх дослідженнях необхідність різнонаправлених патогенетично обґрунтованих досліджень по визначенню механізмів розвитку ускладнень вагітності, обумовлених застосуванням нових допоміжних репродуктивних технологій.

Дисертація **Коломієць Олени Володимирівни** є фрагментом наукових робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»: «Клініко-морфологічні особливості та гістохімічна характеристика плацент у жінок з ендокринною неплідністю в анамнезі» (№держреєстрації 0116U001022); «Визначити акушерські та перинатальні ризики у жінок різних вікових груп з репродуктивними проблемами в анамнезі та удосконалити їх антенатальний менеджмент» (№держреєстрації 0119U000145), термін виконання 2019-2021 рр.

#### **Обґрунтованість наукових положень дисертації, достовірність та новизна.**

При виконанні дисертаційної роботи автором використані як класичні клінічні, лабораторні, статистичні методи так і новітні методики дослідження, які є сучасними, інформативними та адекватними завданням дослідження.

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертації є достовірними та обґрунтованими і базуються на підставі проведеного клініко-статистичного, функціональних, лабораторних методів дослідження. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків по дисертаційній роботі досягнуто завдяки достатньому клінічному матеріалу та застосуванню сучасних методів його статистичної обробки відповідно до міжнародних рекомендацій. Дисертант приймав до уваги й обговорював лише статистично достовірні результати.

#### **Новизна дослідження.**

За результатами дослідження отримано нові дані, які у сукупності дозволили розробити комплексну стратегію сучасного акушерства – поліпшення перебігу вагітності та перинатальних наслідків у жінок з різними варіантами безпліддя в анамнезі.

На основі клініко-статистичного аналізу визначено частоту та характер найбільш поширених акушерських розладів у вагітних з різними видами безплідності в анамнезі, що дає орієнтир для формування груп ризику і своєчасної диспансеризації. Встановлено принциповий факт залежності частоти і характеру ускладнень від чинника безплідності та, водночас їх незалежності від методу запліднення.

Доведено, що вагітні з безплідністю в анамнезі страждають на підвищену тривожність та нестабільність психоемоційного стану. Найвищі рівні психоемоційних розладів спостерігаються у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі, в них найбільшою мірою погіршені показники якості життя та здоров'я.

Уперше продемонстровано, що вагітність після лікування різних видів безплідності перебігає на фоні персистенції в організмі одночасно кількох

патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Найбільш висока частота мікробного контамінації збудників у жінок з трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю.

Встановлено, що у жінок із безплідністю, асоційованою із запальними процесами, спостерігаються високі рівні і активація Т-клітин та їх субпопуляцій на тлі секреції прозапальних цитокінів з достовірним зниженням протизапального IL-10.

Вперше визначено, що при одноплідній вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі після запліднення *in vitro* рівень естрадіолу та прогестерону в 7-10 тижнів вищі, ніж при самостійному заплідненні. Натомість при вагітності двійнями в жінок після запліднення *in vitro* у 7-10 тижнів вищими є показники естрадіолу та прогестерону порівняно з такими у вагітних після природного запліднення.

Автором встановлена наявність мутації Factor 2 Prothrombin, яка зустрічалась у вагітних з ендокринним чинником безплідності в анамнезі. Мутація гену Factor 5 проявлялася частіше у вагітних, які мали трубно-перитонеальну і поєднану безплідність в анамнезі. Більше ніж у половини вагітних із різними видами безплідності в анамнезі мали місце патологічні мутації генів фолатного циклу.

Показано, що патологічні зміни в системі гемостазу, обміну ліпідів та вуглеводів, недостатність або дефіцит вітаміну D більшою мірою характерні для вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

Важливий факт встановлено при ультразвуковому вивченні переднього матково-шийкового кута, що є додатковим УЗ- маркером ІЦН у вагітних із ендокринною і поєднаною безплідністю в анамнезі.

Показано підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних з трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі.

Автором розроблена модель бінарної логістичної регресії, яка дозволяє достовірно передбачати розвиток основних гестаційних ускладнень.

На підставі прогнозування основних акушерських ускладнень науково удосконалено схему прегравідарної підготовки та алгоритм індивідуального супроводу вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі, що безперечно вплинуло на перебіг гестації та розродження цих жінок.

#### ***Теоретичне значення результатів досліджень.***

Самостійно отримані дисертантом дані є суттєвим внеском у вирішення проблеми безпліддя, акушерської та перинатальної захворюваності. Проведені автором сучасні методи дослідження, розширюють існуючі дані і відкривають нові напрямки в розробці методів патогенетичних механізмів розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, у жінок з анамнестичним безпліддям та розробки системи прегравідарної підготовки.

#### ***Практичне значення результатів дослідження.***

Важливо відмітити, що дана робота має не тільки науковий інтерес, але й практичне значення. Вагітні жінки з різними формами безпліддя в анамнезі складають групу ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Таке твердження ґрунтується на аналізі особливостей перебігу

вагітності, пологів та стану новонароджених, показників гормональної функції фетоплацентарного комплексу, статевих та гормонів щитоподібної залози, особливостей імунного статусу; оцінці показників якості життя та психоемоційного стану, стану мікробіоценозу піхви та статевих інфекцій, вроджених тромбофілій високого ризику і генетичних порушень фолатного циклу, насиченості вітаміна D.

Запропоновано новий ультразвуковий маркер невиношування у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі - передній матково-шийковий кут в кінці I триместру.

Обґрунтовано необхідність створення мультидисциплінарної бригади спеціалістів (акушера-гінеколога, терапевта, ендокринолога, мамолога, невропатолога, психолога і т.д.) для нагляду під час вагітності й проведення комплексного тестування психоемоційного стану та показників якості життя у цієї категорії пацієнток.

Удосконалено програму прегравідарної підготовки жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі. Вироблено тактику ведення вагітних з поєднаною безплідністю в анамнезі та удосконалено комплекс лікувально-профілактичних заходів для своєчасної корекції акушерських ускладнень.

### **Структура дисертації**

Дисертаційна робота написана за загальноприйнятим принципом і складається зі вступу; огляду літератури; опису матеріалів та методів дослідження; 10 розділів, присвячених результатам власних досліджень; аналізу та узагальнення результатів дослідження; висновків та практичних рекомендацій. Робота містить 58 таблиць, 56 рисунків. Список літератури складається з 316 джерел.

У вступі автором показана актуальність обраної теми і необхідність вивчення патогенетичних механізмів виникнення та розвитку, лікування і профілактики ускладнень вагітності з різними видами безпліддя, чітко визначено мету і завдання дослідження, наведені новизна і практична значущість роботи та особистий внесок здобувача. Завдання дослідження відповідають поставленій меті, послідовно і логічно розкривають етапи її досягнення. Викладений особистий внесок дисертанта вказує на самостійність даної дисертаційної роботи.

У розділі "Огляд літератури" який складається з 2-х підрозділів викладені сучасні погляди на питання етіології, патогенезу та лікування даної патології. Автор дає детальну характеристику стану проблеми непліддя та сучасні погляди на перспективу її вирішення. Слід відмітити, що автор проаналізував значну кількість вітчизняної та зарубіжної літератури. Дисертантом проведено аналіз різних методик стимуляції яєчників, показані переваги і недоліки кожної.

Проведений аналіз сучасних джерел літератури розкриває нові перспективи визначення особливостей порушення гомеостазу у вагітних з ускладненнями вагітності після лікування безпліддя.

Автором теоретично визначена роль чинників досягнення позитивних результатів, щодо вирішення проблеми репродукції і збереження здорового потомства, є удосконалення методів організації лікувального процесу та

вивчення епідеміології безплідності і подальшої вагітності після неї. Встановлена нагальна потреба у розробці спеціального комплексу медичних заходів, спрямованих на поліпшення перинатальних наслідків вагітності саме у цього контингенту жінок.

Дані, що представлені в огляді літератури, 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 “Матеріали і методи досліджень” дисертант обґрунтовує і характеризує адекватність використаних методів дослідження. Методи дослідження підібрані таким чином, що їх застосування в повній мірі охоплює вивчення нових ланок патогенезу при даному патологічному перебігу вагітності. Проведений автором клініко-статистичний аналіз обумовив необхідність віднести вагітних після лікування безпліддя групи високого ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, що в свою чергу диктує необхідність подальшого удосконалення заходів, направлених на антенатальну охорону плода та зниження частоти акушерських ускладнень. Автором багато уваги приділено методам статистично-математичної обробки результатів клініко-параклінічних досліджень, що в свою чергу дало можливість отримати цілком вірогідні дані. Представлені значущі моделі для прогнозування основних гетаційних ускладнень: гіпертензивних та метаболічних розладів, невиношування вагітності (ІЦН, передчасні пологи) у категорії вагітних, які мали в анамнезі поєднану безплідність: трубно-перитонеального генезу з ендокринним.

Слід зазначити, що обрані методи досліджень адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

Розділ 3 присвячений клініко-статистичному аналізу архівного матеріалу і складається з 2х підрозділів. Перший підрозділ присвячений аналізу частоти і структури патології вагітності і пологів у вагітних, які мали різні види безплідності в анамнезі показав, високу частоту акушерської та екстрагенітальної патології, яка кореляційно залежала від етіології безпліддя анамнезі і супроводжується високою частотою акушерських ускладнень, а саме: загрозливими ранніми та пізніми викиднями, передчасними пологами, передчасним виливом навколоплідних вод, гіпертензивними розладами, метаболічними порушеннями, на які не впливає метод запліднення, а які залежать від чинника безплідності.

В другому підрозділі розглянуто особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок з безплідністю ендокринного та трубно-перитонеального генезу в анамнезі, в залежності від способу запліднення. Показано, що частота акушерських та перинатальних ускладнень залежить від генезу безпліддя і, що суттєво, найбільша частота ускладнень в пологах спостерігається у роділь із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Вивчення клініко-статистичного аналізу перебігу вагітності, пологів стан новонародженого у досліджуваних груп дає можливість вибрати орієнтири для формування групи ризику по виявленню ускладнень вагітності серед пацієнток з анамнестичним безплідням, що має важливе значення для диспансеризації.

Четвертий розділ присвячений аналізу стану соматичного здоров'я та гестаційних ускладнень у вагітних, які мали різні види безплідності в анамнезі дана оцінка фізіологічних та змінених параметрів роботи внутрішніх органів протягом гестаційного процесу. Слід відмітити, що частішими захворюваннями, на які страждали вагітні із безплідністю в анамнезі є: гіпертензивні розлади та варикозна хвороба нижніх кінцівок, ожиріння; анемія, хронічні захворювання сечової системи, дифузний зоб та вегетативна соматоформна дисфункція.

Суттєве значення має той факт, що у вагітних, які мали в анамнезі ендокринну і поєднану безплідність, відмічалось збільшення патології молочної залози. Отриманий результат свідчить про необхідність спостереження за даною категорією жінок в післяпологовому періоді.

В другому підрозділі представлені результати визначення психоемоційного стану у вагітних, які мали безплідність в анамнезі. Дана категорія становить групу з високим рівнем тривожності та нестабільним психоемоційним станом. Найбільш високі рівні психоемоційних розладів спостерігались у жінок з поєднаною безплідністю в анамнезі.

Логічним продовженням другого підрозділу є визначення якості життя у вагітних із різними видами безплідності в анамнезі. Автором встановлено у жінок, які завагітніли після тривалого лікування безплідності, відмічається суттєве погіршення показників якості життя та здоров'я, що пояснюється тривалим лікуванням безплідності, високою частотою акушерських ускладнень, що потребувало стаціонарного лікування.

У 5 розділі висвітлено результати дослідження особливостей гормонального статусу протягом гестації у жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі.

Автором проведений гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідній та двоплідній вагітностях у жінок з різними видами безплідності в анамнезі. Показано, що у вагітних одним плодом після запліднення *in vitro* рівень естрадіолу та прогестерону в 7-10 тижнів був вищим, ніж жінок при самотійному заплідненні. В 11-14 тижнів дані показники у цих групах вже не відрізнялись. У вагітних двійнями після запліднення *in vitro* в 7-10 тижнів були вищими показники естрадіолу та прогестерону, ніж у вагітних двійнями із безплідністю в анамнезі, але після природного запліднення. У 11-14 тижнів вагітності двійнями у цих жінок естрадіол не різнився по групах і не залежав від методу запліднення, а рівень прогестерону був вищим у вагітних після запліднення *in vitro*. Виявлена закономірність свідчить про те, що гормональне забезпечення гестаційного процесу в першому та на початку другого триместру суттєво залежить не тільки від хоріальності, а й від шляху настання вагітності.

В наступному підрозділі проаналізована функція гормонів щитоподібної залози, статевих гормонів та кортизолу в динаміці вагітності у жінок в залежності від виду безплідності в анамнезі. Виявлено, що вагітні із безплідністю ендокринного генезу за рахунок гіперпролактинемії мали високі рівні тиреотропного та антитіла до тиреопероксидази що свідчить про її часте

поєднання із гіпотиреозом та аутоімунним тиреоїдитом. Відповідно індекс вільного тестостерону та дегідротестостерону, очікувано, значно підвищені у вагітних з гіперандрогенією.

Враховуючи попередні дослідження психоемоційного стану та якості життя проведені дослідження закономірно демонструють прогресивне зростання кортизолу у сироватці крові жінок всіх обстежуваних груп зі збільшенням терміну вагітності. Отримані дані можуть мати прогностичне значення для проведення лікувально-профілактичних заходів акушерських ускладнень.

У шостому розділі автор представив результати комплексного клініко-лабораторного обстеження вагітних, а саме: стан мікробіоценозу піхви, статеві та TORCH-інфекції, зміни в системах гемостазу, обміну ліпідів та вуглеводів, дані по вроджених тромбофіліях високого ризику і генетичних порушеннях фолатного циклу, показники насиченості вітаміном Д в динаміці гестації.

Достовірно показано, що вагітність після лікування різних видів безплідності перебігала на фоні персистенції одночасно кількох патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Найвища частота мікробної контамінації мала місце у жінок з трубно-перитонеальним та поєднаним безпліддям в анамнезі, що свідчить про порушення в них механізмів протиінфекційного імунітету.

Враховуючи високі показники екстрагенітальної патології абсолютно доцільним є вивчення порушення гомеостазу чому і присвячені результати подальших досліджень. Так, автором встановлено суттєві зміни в показниках толерантності до глюкози в залежності від триместру вагітності.

Частота наявності Factor 5 (гетерозиготи і гомозиготи) найвищою у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі. Найчастіше у вагітних різних груп зустрічаються патологічні мутації генів фолатного циклу.

Автором встановлено протягом вагітності у жінок з безплідністю в анамнезі зростання недостатності та дефіциту вітаміну Д. Найвищі показники спостерігались у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

У сьомому розділі дослідником проаналізовані особливості імунного статусу вагітних із безплідністю в анамнезі. Цікавим виявилися фенотипічні особливості імунокомпетентних клітин в I-II триместрах вагітності та особливості CD3+ і CD3+CD4+ клітин периферійної крові на різних термінах вагітності у цих жінок. При порівнянні показників імунної системи у вагітних залежно від причини безплідності в минулому жінки із запальними процесами вирізнялись більш високими рівнями та активацією Т-клітин та їх субпопуляцій, в тому числі за секрецією прозапальних цитокінів з достовірним зниженням протизапального IL-10.

У восьмому розділі представлені результати апаратних методів обстеження у вагітних з безплідністю в минулому. Представлені кольпоскопічно-цитологічні паралелі у вагітних виявили підвищений рівень передракової патології шийки матки у вагітних з трубно-перитонеальною і поєднаною безплідністю в анамнезі. При цьому обов'язково визначати

полімеразну ланцюгову реакцію для виявлення штамів вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику.

Важливі дані отримані по цервікометрії під час вагітності для діагностики істміко-цервікальної недостатності і прогнозу передчасних пологів. Дані по новому ультразвуковому маркеру передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі - передньому матково-шийковому куту мають важливе діагностичне і прогностичне значення.

Дев'ятий розділ містить в собі дані про патоморфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль з ендокринною безплідністю в анамнезі. Проведений автором морфологічний та морфометричний аналіз плацент виявив характерні особливості розвитку плацентарної дисфункції у жінок з безплідністю різного генезу в анамнезі. У плацентах жінок із гіперпролактинемією в анамнезі мала місце локалізація патологічних змін більше в децидуальній оболонці: деструктивні зміни, апоптоз і некроз у структурних клітинах та стромі децидуальної оболонки, імуногістохімічно виявлені численні вогнища децидуальних клітин з інтенсивною цитоплазматичною експресією пролактину. У ворсинах хоріону, особливо в термінальних, спостерігалось збільшення фіброзу стромы до 90,0%. У плацентах жінок із ГА в анамнезі зміни носили дифузний характер в усіх структурах як материнської, так і плодової поверхні. Найбільші зміни відмічались у плацентах зі зменшеною масою: збільшення кількості інфарктів, фіброз ворсинчастого хоріону та розлади кровообігу.

В наступному 10 розділі представлені результати прогнозування акушерських ускладнень у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. Показано високу інформативність розробленого механізму прогнозування (модель бінарної логістичної регресії), який дозволив достовірно, на рівні значущості 0,05, передбачати розвиток гестаційних ускладнень: передчасних пологів у 73,43% ( $p=0,019938$ ) вагітних, ІЦН у 91,30% ( $p=0,00004$ ) вагітних, гестаційного діабету у 80,43% ( $p=0,00004$ ) вагітних, гестаційної гіпертензії у 82,61% ( $p=0,00322$ ) вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Одинадцятий розділ присвячений результатам впровадження лікувально-профілактичних заходів по попередженню перинатальних та акушерських ускладнень. В розділі автором показана клінічна ефективність прегравідарної підготовки та медико-організаційного алгоритму ведення вагітності у жінок, які мали безплідність в анамнезі. Автором розроблений патогенетично обґрунтований алгоритм різнонаправлених лікувально-профілактичних заходів суть яких полягає в тому, що вагітним розроблена методика диференційованої корекції метаболічних розладів в гормональній та імунній системах, забезпечення повноцінного формування та функціонування фетоплацентарного комплексу, зменшення тонуусу міометрія, а також для покращення реологічних властивостей крові. Слід відмітити важливий момент, що лікувально-профілактичні заходи автор рекомендує починати на прегравідарному періоді.

Використання запропонованого автором комплексу лікування і профілактики ускладнень вагітності дозволило знизити, а в більшості випадків нормалізувати вказані розлади, покращити стан жінки та плода за рахунок

зниження частоти гестаційних ускладнень. Розділ добре ілюстрований, має важливі для практичного акушерства висновки.

Дисертантом розроблений новий підхід, який складається з визначення патогенічно значущих розладів та призначення коригуючої терапії з застосуванням гормональної та імунореґуючої терапії починаючи з преґравідарного етапу.

В розділі “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” автор наводить основні положення роботи, порівнює отримані результати з літературними, дає їм теоретичне обґрунтування.

Основний текст дисертації закінчується 12 висновками та практичними рекомендаціями. Висновки чіткі, конкретні, повністю відображають матеріали дисертаційної роботи і ґрунтуються на отриманих автором результатах. Ступінь обґрунтованості підтверджується достатньою кількістю досліджень, високим рівнем статистичної достовірності отриманих результатів.

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.**

Матеріал дисертації цілком відображений у 37 наукових праць, у т. ч. 31 стаття, включаючи 4 статті у наукових виданнях, що індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus та/або Web of Science Core Collection), 27 статей у фахових виданнях, включених до переліку МОН України, 3 тези у матеріалах наукових конференцій міжнародного та загальнодержавного рівня, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір та 1 патент на корисну модель.

Реферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Робота виконана на достатньо великому клінічному матеріалі. Використані автором клініко-функціональні, імунологічні та інструментальні методи адекватні поставленим задачам. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації аргументовані, апробовані і логічно витікають із отриманих результатів дослідження.

Хотілося б також відмітити, що дисертаційна робота гарно оформлена, автор вдало використовував графічне та табличне наведення отриманих даних, що підвищує їх інформативність.

#### **Недоліки дисертації та автореферату.**

Принципових зауважень по роботі немає. Серед недоліків, слід відмітити наступне: - деякі методи обстеження дублюються в розділах власних досліджень.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, прошу в порядку дискусії та уточнення окремих положень одержати відповідь на наступні запитання:

1. При якій формі анамнестичного безпліддя у вагітних спостерігається найбільша частота акушерських та перинатальних ускладнень і на Вашу думку з чим це може бути пов'язано?
2. З Вашої точки зору чим обумовлено високий психоемоційний стан під час вагітності у жінок з анамнестичним непліддям?

## Висновок

Дисертація Коломієць Олени Володимирівни «Вагітність та пологи у жінок з різними видами безплідності в анамнезі (акушерська тактика, прогнозування ускладнень, алгоритм лікувально-профілактичних заходів)», що виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить новий напрямок у вирішенні важливої наукової проблеми щодо зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після лікування різних форм безплідності шляхом розробки комплексної оптимізованої стратегії обумовленої клініко-патогенетичними алгоритмами до їх лікування й профілактики.

Робота має важливе науково-практичне значення і відповідає вимогам пп. 7, 8, 9, Положення порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою КМУ від 17.11.2021 N 1197, і вимогам до оформлення дисертацій, затвердженого МОН України від 12.01.2017 N40, а її автор Коломієць Олена Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01. «Акушерство та гінекологія»

**Завідувач кафедри акушерства і гінекології №3  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця,  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор**

*В.О. Бенюк*

**Василь БЕНЮК**

Підпис професора В.О. БЕНЮКА засвідчую



**Вчений секретар НМУ, к. мед. н.**

**Роман ПАЛИВОДА**

*30.03.2023р.*

*вх. 03.04.2023р*