

## РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента – старшого наукового співробітника відділення профілактики та лікуванні гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктора медичних наук Коломієць Олени Володимирівни на дисертацію Лозової Лілії Анатоліївни «Оптимізація лікування загрози передчасних пологів при змінах мікробіоти нижнього відділу статевих органів у жінок», яка подана до разової спеціалізованої вченої ради ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М.Лук'янової НАМН України», що створена відповідно наказу ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М.Лук'янової НАМН України» від 24.03.2023 №2.5-33/1/43, на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

### **Актуальність теми дисертації**

На сьогодні акушерська галузь потребує оптимізації підходів до прогнозування розвитку невиношування вагітності в різні терміни, в тому числі й передчасних пологів. Потребують удосконалення підходи до визначення високоспецифічних факторів прогнозу передчасних пологів, метою яких є попередження народження дітей з критично низькою масою тіла та перинатальної смертності. За останні 20 років відбувся суттєвий прорив у розумінні молекулярно-генетичних механізмів розвитку передчасних пологів. Але головною перинатальною проблемою залишається внутрішньоутробне інфікування новонародженого, яке пов'язане з особливостями мікрофлори жінки та станом її імунітету. В сучасних умовах гостро постають питання подолання антибіотикорезистентності, у зв'язку з чим актуальними є визначення ролі мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту в розвитку цієї акушерської патології.

У той же час відсутні єдині підходи до оцінки прогностичних факторів запальних ускладнень під час вагітності та після пологів, часу, обсягу та послідовності заходів для їх попередження, особливо у вагітних високого інфекційного ризику, що визначає актуальність і медико-соціальну значимість досліджень для розробки науково обґрунтованих діагностичних і лікувально-превентивних алгоритмів профілактики передчасних пологів з урахуванням мікробіоти уrogenітального тракту.

Тому проблема попередження передчасних пологів в складній екологічній, політичній та демографічній ситуації в Україні стає дедалі актуальнішою, а дисертаційна робота Лозової Л.А., що присвячена їх профілактиці сьогодні набуває все більшої актуальності.

**Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.**

Наукова новизна результатів дисертаційної роботи полягає в тому, що на основі проведених досліджень визначені нові ланки патогенезу передчасних пологів та реалізації утробного інфікування. Згідно аналізу результатів показників: мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту, місцевого та вродженого імунітету, стану системи мати-плацента-плід, імуногістохімічного та психологічного обстеження були виділені фактори ризику розвитку передчасних пологів, які були розподілені на групи: ті, що можуть бути модифіковані та ті, що не можуть бути модифіковані. Було визначено механізми резистентності до терапії та особливості перебігу запальних реакцій в залежності від особливостей вродженого імунітету. Також була удосконалена та обґрунтована технологія профілактики передчасних пологів та реалізації утробного інфікування у недоношених новонароджених.

Дисертаційна робота, яка виконана здобувачем в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», є фрагментом науково-дослідної роботи відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та гінекології- № держреєстрації: 0121U107572 «Розробити високоспецифічні критерії індивідуального прогнозу, профілактики і лікування передчасних пологів» (2021-2023pp) у під керівництвом зав. від., проф., д.м.н. Скрипченко Н.Я.

Отже, поставлене в дисертаційній роботі наукове завдання- підвищити ефективність профілактики передчасних пологів за рахунок визначення високоспецифічних їх предикторів та розробки системи ефективної корекції мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту для зменшення кількості перинатальних втрат, виконано повністю, здобувач повною мірою оволодів

методологією наукової діяльності.

**Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності.**

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Лозової Лілії Анатоліївни повністю відповідає Стандарту вищої освіти зі спеціальності 222 «Медицина».

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Лозової Лілії Анатоліївни є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело.

**Мова та стиль викладення результатів.**

Дисертаційна робота написана українською мовою. Слід відмітити послідовність та доступність викладення матеріалу. Автор чітко дотримувалась наукового стилю мовлення та використовувала загальноприйнятту медичну термінологію.

Дисертація складається зі: вступу, 7 розділів, обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертації 169 сторінок.

У вступі звернута увага на актуальність досліджуваної проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи.

У першому розділі «Сучасні уявлення про розвиток передчасних пологів» представлено огляд літератури з використанням достатньої кількості сучасних вітчизняних та закордонних джерел.

Автор підсумувала дані літератури і визначила питання попередження передчасних пологів, первинної профілактики ускладнень вагітності, котрі призводять до передчасного її переривання в різні терміни, патогенетичне обґрунтування протизапальної в тому числі антибактеріальної терапії,

визначення доцільності тривалого збереження вагітності при ПРПО, яка виникла до 37 тижня гестації є актуальною проблемою сучасного акушерства.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» дисертантом всебічно висвітлена необхідна інформація, щодо обсягу матеріалу та методів дослідження.

Усі методи дослідження є сучасними та інформативними і дають можливість у повному обсязі розв'язати завдання, які поставив перед собою автор.

У третьому розділі проведена клінічна характеристика обстежених жінок за даними ретроспективного аналізу історій пологів жінок з передчасними пологами. Автором проведено аналіз 250 історій пологів жінок, що народили передчасно за даними архіву.

Четвертий розділ присвячений власним дослідженням.

В підрозділі 4.1 проведена клінічна характеристика 145 пацієнток групи високого ризику розвитку передчасних пологів, які були всебічно обстежені дисертанткою.

Автор проаналізувала не тільки характер мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту, але й провела аналіз збудників в плаценті, пуповині, водах, ротовій порожнині недоношених новонароджених, з метою оцінки механізмів реалізації їх утробного інфікування.

У підрозділі 4.2 вивчено стан мікробіоти нижнього відділу уrogenітального тракту у обстежених жінок. Отримані результати досліджень дозволяють зрозуміти природу тривалих або рецидивуючих запальних захворювань нижнього відділу уrogenітального тракту і доводять необхідність відповідних лікувальних заходів під час вагітності.

У підрозділі 4.3 було вивчено особливості місцевого імунітету статевих органів у обстежених жінок. Важливим етапом цієї роботи було визначення того факту, що патогенетичною ланкою передчасних пологів є зниження факторів місцевого імунітету, які визначають розлади гормональної рецепції до прогестерону. Це робить зрозумілим випадки неповної ефективності

гормональної терапії при загрозі передчасних пологів.

У підрозділі 4.4 представлені результати гормонального дослідження жінок за даними концентрації прогестерону, естрадіолу, пролактину, кортизолу в динаміці вагітності.

У підрозділі 4.5 проведена оцінка характеру змін параметрів кровотоку в судинах матки, плаценти та плода за даними доплерометрії у обстежених жінок.

Проведений аналіз кривих швидкості кровотоку дозволив виявити більш значні порушення плодово-плацентарного кровообігу загалом в групі вагітних з передчасними пологами.

У підрозділі 4.6 наведені молекулярно генетичні дані поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF-альфа у обстежених жінок.

Завдяки аналізу молекулярного поліморфізму генів вродженого імунітету у жінок і новонароджених при передчасних пологах встановлено ранній високоспецифічний критерій їх розвитку. Показано механізм розвитку резистентності до антибактеріальної терапії у носіїв поліморфізмів генів TLR-9 та TNF-альфа.

У підрозділі 4.7 проведена оцінка рівня тривожності у обстежених жінок з використанням тесту Спілберга-Ханіна.

У вагітних із загрозою передчасних пологів тривожно-депресивні невротичні розлади сприяли розвитку внутрішньої напруженості, тривоги, зниженню настрою, песимістичній оцінці перспектив. Значний дискомфорт у жінок з невиношуванням підтверджувався високим показником ситуативної тривоги (до надання психологічної підтримки).

У підрозділі 4.8 «Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти у жінок при передчасних пологах» показано що, надмірна прозапальна активність в генезі розвитку передчасних пологів підтверджена наявністю певних морфологічних та імуногістохімічних порушень у плаценті жінок, у яких сталися передчасні пологи. Виявлені зміни в судинах децидуальної оболонки були у вигляді спазму, облітерації просвіту спіральних артерій, зменшення об'єму судинного русла, обсягу хоріонального епітелію та

периферичного трофобласту. Саме ці зміни допомогли визначити складові комплексу лікувально-профілактичних заходів.

У п'ятому розділі обґрунтовано (на тлі визначених гормональних, нейроімунних, генетичних та мікробіологічних особливостей) складові комплексу спостереження та лікування у жінок групи високого ризику розвитку передчасних пологів.

В шостому розділі була проведена оцінка ефективності розробленого дисертанткою комплексу лікування. Останній показав свою високу ефективність і дозволив попередити дуже ранні передчасні пологи, збільшити кількість народження морфо-функціонально зрілих дітей.

У сьомому розділі було проведено аналіз результатів досліджень та їх обговорення.

Завдяки підбору додаткових лікувальних заходів та потужного прегравідарного лікування стало можливим ефективно попередження порушення імплантації та плацентації. Принципи супроводу вагітності у жінок з вродженими порушеннями місцевого імунітету показали ефективність розробки. Механізми впливу рекомендованих лікарських засобів пояснюють їх доцільність у жінок із ризиком передчасних пологів.

Подальші розділи містять висновки і практичні рекомендації, які висвітлюють важливі наукові та практичні результати, одержані в дисертації, що логічно витікають із результатів проведеного дослідження та відповідають поставленій меті та задачам роботи.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

#### **Оприлюднення результатів дисертаційної роботи.**

Наукові результати дисертації висвітлені у наукових 4 публікаціях здобувача, серед яких: 2 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України; 2 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, з яких 3 статті у виданнях, віднесених до першого

- третього кварталів (Q1—Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports; 1 – в матеріалах конференції. Одержано свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір «Профілактика перинатальних втрат у жінок з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності» № Свідоцтва 119951 від 21 червня 2023р.

Також результати дисертації були апробовані на двох науково-практичних фахових конференціях з міжнародною участю Інституту педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я» (тема доповіді ««Передчасне відходження навколоплідних вод. Особливості спостереження» (Київ, 23.04.2021); «Особливості спостереження за вагітними із звичним невиношуванням в сучасних умовах» (Київ, 09.05.2023) та Publishing a scientific article in the IX International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC HORIZON IN THE CONTEXT OF SOCIAL CRISES, (Tokyo, Japan, August 6-8 2021).

Таким чином, наукові результати описані в дисертаційній роботі повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

#### **Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення.**

У ході роботи з дисертантом обговорені дрібні недоліки, принципівих зауважень не виникло. Вбачається доцільним скоротити кількість рисунків та таблиць, які дублюють дані, дещо виправити стилістичні помилки, в розділі патоморфологічних досліджень рекомендовано рисунки та їх опис систематизувати за терміном настання пологів.

Вважаю, що висловлені зауваження не є визначальними і не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Дайте відповідь на наступні питання:

1. Як ваші дослідження можуть пояснити розвиток передчасної пологової діяльності у жінок при порушеній імунної відповіді?
2. Як взагалі працює система вродженого імунітету?

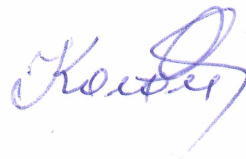
### Висновок про дисертаційну роботу.

Вважаю, що дисертаційна робота здобувача ступеня доктора філософії Лозової Лілії Анатоліївни на тему «Оптимізація лікування загрози передчасних пологів при змінах мікробіоти нижнього відділу статевих органів у жінок» виконана на високому науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є закінченим науковим дослідженням, сукупність теоретичних та практичних результатів якого розв'язує наукове завдання, що має істотне значення для медицини. Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в п.6 - 9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

Здобувач Лозова Лілія Анатоліївна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

ст. наук. сп. від. профілактики та лікування  
гнійно-запальних захворювань в акушерстві  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
ім. акад. О.М.Лук'янової  
НАМН України», д.мед. наук



Коломієць О.В.

Підпис д.м.н. Коломієць О.В. засвідчую

Вчений секретар  
ДУ «ІПАГ імені академіка  
О.М. Лук'янової НАМН України»  
К.М.Н.




Мірошников О.О.