

## ВІДГУК

*офіційного опонента, доктора медичних наук, професора М.І. Козуба на дисертацію Шелест Наталії Валеріївни «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю: 222 «Медицина», спеціалізація: «Акушерство та гінекологія».*

**Актуальність теми дисертації.** Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання — покращення перинатальних наслідків у жінок, що потребують преіндукції пологів шляхом визначення патогенетичної значимості релаксину у процесах підготовки до пологів.

Про актуальність питань своєчасної та адекватної підготовки пологових шляхів свідчить те, що біологічна готовність до пологів має безпосередній вплив на зниження материнської, перинатальної та дитячої захворюваності та смертності.

Підготовка до індукції пологів широко обговорюється в літературі, але єдиної думки в розумінні цієї проблеми немає. Готовність організму до пологів визначається низкою ознак, поява яких свідчить про можливість спонтанного початку пологів. Значимість і складність проблеми визначається також впливом готовності пологових шляхів на тяжкість ускладнень з боку матері, плода, новонародженого. За даними сучасних наукових досліджень, «незрілість» шийки матки впроваджує великий внесок у підвищення частоти показань до абдомінального розродження, є предиктором формування органічного ураження ЦНС у доношених дітей, особливо при екстремому оперативному розродженні.

Таким чином, з позицій перинатального акушерства прогнозування своєчасна раціональна преіндукція та можливість спонтанного початку пологів набувають особливої значимості.



Аналіз літературних даних показав, що, як правило, дослідження готовності організму до пологів присвячені сприятливими та несприятливими наслідками пологів у першо- або повторнонароджуючих пацієнток з наявністю ускладнень гестації, обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом. Однак до цього часу не з'ясовані причини неготовності пологових шляхів у першонароджуючих жінок репродуктивного віку з фізіологічним перебігом вагітності. У зв'язку з цим, враховуючи, що благополучні пологи саме в першонароджуючих жінок представляють велику медичну, соціальну та демографічну значимість, актуальними видаються дослідження, спрямовані на уточнення механізмів, які беруть участь у підготовці шийки матки до пологів, виявлення патогенетичних предикторів «зрілості» шийки матки для можливості прогнозування ефективності преіндукції пологів та поліпшення результату пологів.

*Зв'язок теми дисертації із державними та галузевими науковими програмами.* Роботу було виконано відповідно до планової науково-дослідної теми, кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування репродуктивних порушень, їх вплив на перебіг вагітності та пологів» (Державний реєстраційний номер 0120U104500), яка є компонентом комплексної науково-дослідної роботи ХНМУ.

*Наукова новизна дослідження* сформульована в дисертації, обґрунтована результатами проведених авторкою досліджень. Дисертанткою виявлено клініко-анамнестичні фактори ризику формування «незрілої» шийки матки. Розширено наукові поняття про патогенетичну роль релаксину у формуванні біологічної готовності організму до пологів.

Встановлено, що процес «дозрівання» шийки матки у першовагітних жінок при доношеній вагітності супроводжується вираженими змінами регуляторних ефектів релаксину, що характеризуються зміною балансу протеолітичних й антипротеолітичних ферментів, цитокінового статусу, метаболізму компонентів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини,



зміною вмісту в сироватці крові вільних амінокислот, що беруть участь у формуванні релаксину.

Сукупність отриманих результатів (щодо патогенетичної значимості релаксину, особливостей його регуляторних можливостей з системною продукцією цитокінів, протеолітичних ферментів, протеогліканів на різних етапах підготовки організму до пологів) можна кваліфікувати як нове рішення актуальної наукової задачі.

Отримані результати про патогенетичні ланки формування «зрілої» шийки матки дозволив автору розробити сучасний комплексний метод преіндукції пологів. Показано, що застосування комплексної преіндукції сприяє покращенню стану шийки матки, розвитку регулярної пологової діяльності, зниженню частоти оперативного розродження, зменшенню показників перинатальної захворюваності та смертності.

*Ступень обґрунтованості та достовірності положень.* Обсяг клінічних спостережень, розподіл пацієток на групи, є достатнім для вирішення поставлених завдань і адекватним для досягнення мети. Методичне забезпечення роботи характеризується достатньо високим рівнем, застосуванням сучасних клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних та імунологічних досліджень, що відповідає вимогам щодо наукових досліджень в галузі клінічної медицини і є надійною гарантією достовірності й обґрунтованості висновків.

*Практична значимість результатів дослідження* полягає в обґрунтуванні фізіологічних взаємовідносин релаксину і імунобіологічних факторів, які беруть участь у підготовці шийки матки до пологів. На підставі отриманих теоретичних даних автором виділені діагностичні маркери оцінки стану шийки матки у пацієток групи ризику. Розроблено та запропоновано в клінічну практику новий спосіб прогнозування «дозрівання» шийки матки в процесі підготовки організму до пологів на підставі визначення вмісту релаксину в сироватці крові першовагітних жінок (Патент № МПК:G01N 33/53 «Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів»).



Результати дослідження отримали достатнє впровадження в практичну роботу, у навчальний процес. Враховуючи доступність і перспективність впроваджених пропозицій даного дисертаційного дослідження, можна рекомендувати проведення діагностичних та лікувальних заходів в практику акушерських стаціонарів та жіночих консультацій. Результати роботи достатньо апробовані та схвалені. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з них 4 - у фахових виданнях (1 – у зарубіжному виданні), 6 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель. Наукові праці з необхідною повнотою відображають основний зміст і положення дисертаційної роботи.

*Оцінка змісту роботи, висновків та рекомендацій.* Дисертаційна робота побудована традиційно і складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, бібліографічного покажчика з 245 посилань. Матеріали дисертації ілюстровані таблицями, які відображають зміст дисертації. Фактичний матеріал викладений в логічній послідовності, чітко, лаконічно.

У вступі докладно обґрунтовано актуальність і важливість теми, висвітлюється сучасний стан проблеми підготовки пологових шляхів до пологів, її значення в сучасному акушерстві та методи оптимізації підходів до підготовки шийки матки. Завдання дослідження чітко сформульовані.

Розділ «Огляд літератури» складається із трьох підрозділів, в яких наведено сучасний стан механізмів підготовки організму жінки до пологів та сучасні аспекти преіндукції пологів. На основі літературних даних автором аргументовано визначено невирішені питання, обґрунтована доцільність проведення даного дослідження.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить детальний опис обраних методик, які є сучасними та адекватними поставленим меті та завданням. Подано загальну характеристику обстежених вагітних. Авторка спостерігала за 115 першовагітними жінками у терміні гестації 38-40 тижнів.



До основної групи увійшли 75 (65,2%) вагітних з «незрілою» шийкою матки (0-5 балів за шкалою E.H.Bishop). Контрольну групу склали 40 (34,8%) першовагітних, які мали «зрілу» шийку матки (9-13 балів за шкалою E.H.Bishop). Для досягнення поставленої мети в роботі використані клініко-лабораторні, інструментальні, біохімічні, імунологічні методи дослідження. Статистична обробка результатів спостереження виконана автором за допомогою сучасних програм.

Третій розділ присвячено результатам клініко-лабораторного обстеження вагітних зі «зрілою» шийкою матки. У результаті обстеження вагітних контрольної групи зі «зрілою» шийкою матки були отримані контрольні параметри імунологічних, біохімічних показників, які дозволили в подальшому використовувати їх як нормативні. Детальний аналіз отриманих даних дозволив нам підтвердити внесок релаксину в механізми «дозрівання» шийки матки.

Четвертий розділ присвячений клінічній характеристиці обстежених вагітних з «незрілою» шийкою матки. Було встановлено, що вагітні з «незрілою» шийкою матки зустрічаються в пізньому репродуктивному віці з обтяженим гінекологічним анамнезом, наявною екстрагенітальною патологією. Отримані результати свідчать про те, що при «незрілій» шийці матки мають місце зміни в продукції біорегуляторів, які беруть участь у підготовці шийки матки до пологів, а також які є важливою ланкою в загальному ланцюгу молекулярних змін при дозріванні шийки матки. При вивченні показників метаболізму сполучної тканини виявлена низька метаболічна активність сполучної тканини шийки матки. Дослідження рівня релаксину дозволили авторці розцінювати сироватковий релаксин як предиктор біологічної готовності організму до пологів. Причиною «незрілості» шийки матки є недостатня кількість протеолітичних ферментів (ММП), які розщеплюють компоненти позаклітинного матриксу. Для дозрівання шийки матки необхідний певний баланс прозапальних цитокінів.



П'ятий розділ відображає порівняльну ефективність преіндукції пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки залежно від методу преіндукції. Виявлені патогенетичні механізми дозволили автору застосувати в комплексі преіндукції пологів засоби, які впливають на релаксин і підвищують активність обмінних процесів на регуляторному рівні.

Проведена оцінка ефективності преіндукції пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки дає змогу стверджувати про поліпшення стану шийки матки до ступеня «зріла», розвиток регулярної пологової діяльності, фізіологічний перебіг та результати пологів. Проведене дослідження показало, що комплексна терапія має більш ранній і стабільний ефект порівняно з традиційним лікуванням. При комплексній преіндукції пологів значно знижується частота оперативного розродження за рахунок зменшення випадків аномалій скорочувальної діяльності матки та відсутність випадків передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, рідше реєструється акушерський травматизм, що призводить до народження дітей у задовільному стані.

Позитивна динаміка в клінічному перебігу корелювала з позитивними змінами біохімічних та імунологічних показників. Отримані дані свідчать про посилення катаболічних процесів щодо обміну колагену.

Нормалізація імунологічних показників призводить до посилення експресії протеолітичних ферментів, тим самим сприяє «дозріванню» шийки матки з подальшим розвитком пологової діяльності. Нормалізація амінокислотного дисбалансу в сироватці крові супроводжується покращенням трофіки шийки матки та процесів її «дозрівання».

Можна стверджувати, що в процесі підготовки організму до пологів релаксин сприяє «дозріванню» шийки матки шляхом регуляції механізмів внутрішньо- та міжклітинних взаємодій. Отримані результати дослідження дозволяють розширити сучасні уявлення про механізми підготовки організму до пологів, а також підібрати ефективні методи преіндукції пологів. Застосування комплексного патогенетично обґрунтованого лікування



поліпшило результати преіндукції пологів у першовагітних. Метод є ефективним для повноцінного «дозрівання» шийки матки та створення умов для природного розродження.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дисертації» написаний грамотно, обґрунтовано і проведено аналіз власних результатів і розкрито нові підходи до діагностики та корекції, що проводиться для підготовки до пологів.

Висновки та практичні рекомендації цілком витікають із матеріалів дисертаційного дослідження, в них міститься розв'язання усіх поставлених завдань.

Принципових недоліків дисертаційна робота не має.

Для дискусійного обговорення вважаю за доцільне поставити такі запитання:

1. Які з імунобіологічних показників, представлених у Вашому дослідженні, є найбільш важливими прогностичними маркерами готовності організму вагітної до пологів?
2. Як Ви вважаєте, в чому полягає патогенетичний взаємозв'язок між релаксином та системною продукцією цитокінів при «дозріванні» шийки матки перед пологами ?

**Висновок.** Дисертаційна робота Шелест Наталії Валеріївни « Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів», на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю: 222 «Медицина», спеціалізація: «Акушерство та гінекологія» за своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів, які мають важливе теоретичне і практичне значення, повністю відповідає вимогам до дисертацій, за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах,



повністю відповідає вимогам пункту 10 "Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії", затвердженого Постановою Кабінету міністрів України №167 від 6 березня 2019 року, які пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, спеціалізація «Акушерство та гінекологія».

Опонент

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри акушерства та гінекології №2

Харківської медичної академії післядипломної освіти

МОЗ України



М.І. Козуб