

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Харківського національного
медичного університету,

д. мед. н., професор

Капустник В. А.

« 02 » 07 2021 р.

Витяг

з протоколу № 1



засідання фахового семінару кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету щодо проведення попередньої експертизи з оцінки наукової новизни, теоретичного та практичного значення результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри акушерства та гінекології №1 ХНМУ Шелест Наталії Валеріївни на тему: «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія»

29 червня 2021 р.

м. Харків

Голова фахового семінару: завідувачка кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології, доктор медичних наук, професор Тучкіна І.О.

Присутні члени комісії: завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2, д. мед. н., професор Лазуренко В.В.; науковий керівник, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1, д. мед. н., професор Щербина М.О.; д. мед. н., професор Потапова Л.В.; д. мед. н., доцент Вигівська Л.А.; к. мед. н., доцент Весіч Т.Л.; к. мед. н., доцент Овчаренко О.Б.; к. мед. н., доцент Лященко О.А.; к. мед. н., доцент Аралов О. М.; к. мед. н., доцент Плахотна І.Ю.; к. мед. н., доцент Муризіна І.Ю.; к. мед. н., доцент Каліновська О.І.; к. мед. н., доцент Гузь І.А.; к.мед.н., доцент Черепова В.І.; к.мед.н., асистент Бородай І.С.; к.мед.н.,

асистент Таравнех Д.Ш.; к.мед.н., асистент Абдуллаєва Н.А.; к.мед.н., асистент Качайло І.А.

Усього присутніх: 18 членів апробаційної ради із попередньої експертизи дисертаційних робіт.

Порядок денний: апробація дисертаційної роботи очного аспіранта кафедри акушерства та гінекології №1 ХНМУ Шелест Н.В. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія» на тему: «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів».

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ХНМУ, протокол № 9 від 20.09.2018 року.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1 Щербина Микола Олександрович.

Термін виконання 01.09.2018 – 31.08.2022 рр.

Рецензенти:

1. Доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології Харківського національного медичного університету Вигівська Л.А. ;

2. Доктор медичних наук, професор Лазуренко В.В., завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету.

Із запитаннями до дисертанта та в обговоренні результатів роботи виступили: завідувачка кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології, д. мед. н., професор Тучкіна І.О.; завідувачка кафедри акушерства та гінекології №2, д. мед. н., професор Лазуренко В.В; д.мед.н., доцент Вигівська Л.А.; д.мед.н., професор Потапова Л.В.; к. мед. н., доцент Весіч Т.Л.; к. мед. н., доцент Аралов О.М.; к. мед. н., доцент Лященко О.А.; к. мед. н., доцент Овчаренко О.Б.; к. мед. н., асистент Качайло І.А.

На підставі доповіді Шелест Н.В., відповідей на запитання, виступів рецензентів та дискусії одностайно ухвалили такий висновок:

Актуальність дисертаційного дослідження та його зв'язок з науковими планами Харківського національного медичного університету

Останнім часом зі збільшенням частоти акушерської та екстрагенітальної патології нерідко виникає необхідність у проведенні індукованих пологів. Із цих позицій біологічна готовність до пологів — необхідна умова для фізіологічного перебігу пологів та проведення програмованих пологів, які широко використовуються в акушерській практиці. При розвитку пологової діяльності на тлі відсутності біологічної готовності організму вагітної до пологів найчастіше доводиться стикатися з нераціональним використанням утеротонічних засобів, що призводить до виникнення акушерських ускладнень. Ці ускладнення є найчастішими причинами розвитку гострої гіпоксії плода та визначають зростання оперативного розродження. На цей час намітилася тенденція до переходу від «агресивного» акушерства до пошуку малоінвазивних способів «дозрівання» шийки матки. Ураховуючи визначення ВООЗ, саме «зрілість» шийки матки є визначальним фактором сприятливого прогнозу пологів.

Дослідженнями встановлено, що пологи є результатом складних взаємодій між імунно-нейроендокринними факторами матері та плода, які сприяють дозріванню шийки матки й скороченню міометрія, що обумовлює необхідність пошуку предикторних маркерів з метою ранньої діагностики готовності пологових шляхів. Таким предиктором може стати гормон релаксин. Патофізіологічною основою цього є широкий спектр біологічних ефектів релаксину, серед яких: зміни сполучної тканини, розширення судин, збільшення інфільтрації лейкоцитів. За даними різних авторів показано, що важлива роль, яку цей гормон відіграє в адаптації материнського організму до пологів, знаходиться в реалізації його біологічних ефектів за рахунок змін в органах-мішенях, перш за все шийки матки шляхом регуляції процесів деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу через пряму активацію протеолітичних ферментів, до яких відносяться матриксні металопротеїнази (МП) — цинк-залежні ендопептидази, що здатні руйнувати білки позаклітинного матриксу. Білкам із сімейства ММП відводиться важлива роль у здійсненні процесу «дозрівання»

шийки матки. Однак дані про особливості взаємодії регуляторних можливостей релаксину із системною продукцією цитокінів, протеолітичних ферментів, протеогліканів на різних етапах підготовки організму до пологів практично відсутні.

Очевидно, причини «незрілості» шийки матки на сучасному рівні розвитку медицини слід розглядати на клітинному рівні.

Усе зазначене вище визначає актуальність комплексного вивчення динаміки різних біоактивних компонентів, що беруть участь у дозріванні шийки матки, на підставі яких можлива розробка нових прогностичних критеріїв готовності до пологів, що має вагоме значення для практичного акушерства.

На цей час для підготовки організму жінки до пологів використовуються як медикаментозні, так і немедикаментозні методи. Багато з них мають низку протипоказань і побічних ефектів, які знижують можливість їх застосування. Крім того, досить часто проводиться недостатньо ефективна преіндукція пологів. На думку більшості авторів це можна пояснити відсутністю морфофункціональної «зрілості» шийки матки з порушенням біохімічних та імунних процесів, що відповідають за каскад реакцій, які беруть участь у підготовці до пологів. Вище зазначене обумовлює необхідність оптимізації підходів до підготовки шийки матки до пологів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Аспірант Шелест Наталія Валеріївна є співвиконавцем НДР кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету на тему «Оптимізація діагностики та лікування репродуктивних порушень, їх вплив на перебіг вагітності та пологів», № держреєстрації: 0120U104500, в якій здобувач була виконавцем та її власне дослідження стало фрагментом цієї науково-дослідної роботи.

Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна

Аспірантом Шелест Наталією Валеріївною доповнені та розширені наукові уявлення про особливості анамнезу, соматичного та гінекологічного статусу, перебігу вагітності та пологів при різному ступені «зрілості» шийки матки.

Виявлено клініко-анамнестичні фактори ризику формування «незрілої» шийки матки.

Встановлено, що процес «дозрівання» шийки матки в 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.

Розширено наукові поняття про патогенетичну роль релаксину у формуванні біологічної готовності організму до пологів.

На підставі розширення уявлень про патогенез формування «зрілої» шийки матки розроблений сучасний комплексний метод преіндукції пологів.

Доповнені наукові дані про комплексну преіндукцію пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки, визначена ефективність запропонованого методу, проведена оцінка динаміки «дозрівання» шийки матки на тлі традиційної та комплексної преіндукції. Доведено, що застосування комплексної преіндукції дозволяє досягти оптимальної «зрілості» шийки матки протягом 24 годин у 76,3% вагітних, що в 2,1 раза вище, ніж при використанні традиційної терапії.

Розроблено підхід, що дозволяє провести клініко-лабораторні паралелі фізіологічних взаємовідносин релаксину, протеогліканів, матриксних металопроїназ, цитокінів з метою діагностики ступеня «зрілості» шийки матки, виділити пацієнток групи ризику для проведення комплексної преіндукції пологів.

Використання діагностичних маркерів в оцінці стану шийки матки дозволяє здійснювати патогенетичний вибір методів для преіндукції пологів, тим самим підвищити ефективність проведеної терапії, зменшити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

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 у 40 тижнів гестації.

Автором впроваджені в практику акушерських стаціонарів діагностичні критерії та методи підготовки шийки матки до пологів. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі Харківського національного медичного університету та Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Автором самостійно проаналізована наукова література та патентна інформація з проблеми. Самостійно розроблено програму та методологію дослідження. Здобувачем самостійно або при його особистій участі проведено всі клінічні спостереження та лабораторно-інструментальні обстеження тематичних хворих, запропонована методика комплексної преіндукції пологів, оцінена ефективність проведених лікувальних заходів.

Автором проведена інтерпретація клініко-лабораторних даних, узагальнені та проаналізовані отримані результати, на підставі яких сформульовані висновки й практичні рекомендації.

Наукове та практичне значення одержаних результатів

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження Шелест Наталії Валеріївни полягає в тому, що розроблено підхід, який дозволяє провести клініко-лабораторні паралелі фізіологічних узаємовідносин релаксину, протеогліканів, матриксних металопротеїназ, цитокінів з метою діагностики ступеня «зрілості» шийки матки, виділити пацієнток групи ризику для проведення комплексної преіндукції пологів.

Використання діагностичних маркерів в оцінці стану шийки матки дозволяє здійснювати патогенетичний вибір методів для преіндукції пологів, тим самим підвищити ефективність проведеної терапії, зменшити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

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 у 40 тижнів гестації (Патент № 145470 від 10.12.2020 р. «Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів»).

Результати дослідження опубліковано у фахових виданнях, зокрема в іноземних.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику дозволило розширити наукові поняття про патогенетичну роль релаксину у формуванні біологічної готовності організму до пологів.

На підставі розширення уявлень про патогенез формування «зрілої» шийки матки розроблений сучасний комплексний метод преіндукції пологів.

Доповнені наукові дані про комплексну преіндукцію пологів у вагітних з «незрілою» шийкою матки, визначена ефективність запропонованого методу, проведена оцінка динаміки «дозрівання» шийки матки на тлі традиційної та комплексної преіндукції. Доведено, що застосування комплексної преіндукції дозволяє досягти оптимальної «зрілості» шийки матки протягом 24 годин у 76,3% вагітних, що в 2,1 раза вище, ніж при використанні традиційної терапії.

Кількість актів впровадження - 4.

Використання результатів роботи

Результати дослідження впроваджені в акушерських стаціонарах: КНП ХОР «ОКПЦ», КНП ХМР «Міський пологовий будинок № 3» м. Харкова; а також у навчальний процес кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету.

Повнота викладу матеріалів дисертації в публікаціях

За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, у тому числі 4 статті у наукових фахових виданнях, з них 1 стаття в іноземному журналі країн ЄС/ОЕСР (Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, EUREKA: Health Sciences. Tallin, Estonia), 6 тез та 1 деклараційний патент на корисну модель. Провідний внесок за обсягом у матеріали публікацій належить аспіранту. Аспірант Шелест Наталія Валеріївна брала участь у

статистичній обробці та аналізі одержаних результатів і підготовці матеріалів до друку.

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Шелест Н.В. Релаксин та імунні фактори як предиктори біологічної готовності до пологів /М.О.Щербина, Н.В.Шелест // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2020. – Т. 10, № 3 (37).– С. 46–52. **Особистий внесок здобувача** – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

2. Шелест Н.В. Особливості цитокинової регуляції і гемодинамічних показників шийки матки при фізіологічних пологах / М.О. Щербина О.П. Ліпко, Л.В. Потапова, І.М. Щербина, О.В. Мерцалова, Шелест Н.В. // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2020, № 2, С. 185–190. **Особистий внесок здобувача** – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

3. Шелест Н.В. Сучасні уявлення про механізми регулювання підготовки до пологів / М.О.Щербина, Н.В.Шелест // Збірник наук.праць Асоціації акушерів-гінекологів України, Вип.2 (46), 2020, с.88-95. **Особистий внесок здобувача** – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

4. Shelest N. The levels of relaxin and amino acids play a critical role in women with variable degree of preparedness for labour / N. Shcherbina, N.Shelest // Eureka : Health Sciences. – 2021. – Vol. 2. – P. 3–8. – С.71-76. **Особистий внесок здобувача** – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Шелест Н.В. Оптимізація підготовки шийки матки до пологів // «Ендокринна патологія в віковому аспекті»: Міжнародна науково-практична конференція, Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, 2018, С. 128–129. **Особистий внесок здобувача** – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до

друку.

6. Шелест Н.В. Акушерські та перинатальні наслідки у вагітних зі «зрілою» шийкою матки / Щербина М.О., Шелест Н.В. // Міжнародна науково-методична інтернет-конференція, м. Харків, 25 листопада 2020 року, ХНМУ, 2020. – С. 160-161. *Особистий внесок здобувача* – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

7. Shelest N. Prognostic aspects of physiological and premature labor / N. Shcherbina, N. Shelest // ISIC-2020: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 8-9 October, 2020]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2020. – P. 198–199. *Особистий внесок здобувача* – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

8. Шелест Н.В. Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів // XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, Тернопіль, 13–15 квітня 2020 : матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. – С. 89. *Особистий внесок здобувача* – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

9. Шелест Н.В. Прогнозування готовності шийки матки до пологів / Щербина М.О., Шелест Н.В. // Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, ХНМУ, 2021, С. 239–240. *Особистий внесок здобувача* – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

10. Шелест Н.В. Роль металопротеїназ в регуляції готовності шийки матки до пологів, XVIII міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців, Актуальні питання сучасної медицини, 22-23 квітня, 2021. – С. 181-182. *Особистий внесок здобувача* – ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. Шелест Н.В. Патент №145470 Україна, МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування біологічної готовності до пологів. / М.О.Щербина, Н.В.Шелест – U

2020 04513; заявл. 20.07.2020; опубл. 10.12.2020, Бюл. №23. *Особистий внесок здобувача* - дисертант виконав патентно-інформаційний пошук та огляд літератури, оформлено заявку на корисну модель.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження

Наукове дослідження очного аспіранта Шелест Н.В. за темою: «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів», комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої доступності учасникам дослідження.

Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Учасники дослідження інформувалися про всі аспекти, пов'язані з метою, завданнями, методиками та користю дослідження.

Лабораторні та інструментальні методи досліджень є загальноприйнятими. Шелест Н.В. у своїй діяльності керувалася гуманними цілями, гідно виконувала свої обов'язки та діяла на благо вагітних.

Мета та завдання дисертації є науково обґрунтованими, використані методи дослідження є безпечними.

Висновки та рекомендації не пов'язані з безпосереднім ризиком для здоров'я пацієнтів, порушенням їх прав чи морально-етичних норм, приниженням людської гідності або дискримінацією. Експерименти на людині не проводились.

Ухвалили: ЕК не заперечує проти подання до офіційного захисту дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) очного аспіранта кафедри акушерства та гінекології №1 ХНМУ Шелест Н.В. за темою: «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів» та вважає, що описані в дисертаційній роботі методи дослідження, використовувалися з дотриманням прав людини відповідно до чинного в Україні законодавства, відповідають міжнародним етичним вимогам і не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень (протокол №6 засідання

комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 02.06.2021 року).

Оцінка мови та стилю дисертації

Дисертація викладена українською мовою, написана грамотно, професійно, легко сприймається. Матеріал викладено послідовно, логічно, висновки відповідають меті та завданням роботи, що свідчить про кваліфікаційну фахову підготовку автора.

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту

Дисертація присвячена розробці покращення перинатальних наслідків у жінок, що потребують преіндукції пологів шляхом визначення патогенетичної значимості релаксину в процесах підготовки до пологів.

Дисертаційне дослідження за даною тематикою відповідає науковому напрямку: 2.1. Вивчення механізмів фізіологічного перебігу вагітності та пологів, а також функціонального стану репродуктивної функції жінки. Розроблення й удосконалення методів діагностики, профілактики захворювань в акушерстві та гінекології, що відповідає паспорту спеціальності 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Рекомендація дисертації до захисту

Дисертація очного дисертанта кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету Шелест Наталії Валеріївни за темою: «Патогенетична значимість релаксину в преіндукції пологів» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія» є закінченою науковою роботою, у якій вирішується актуальне питання щодо покращення перинатальних наслідків у жінок, які потребують преіндукції пологів шляхом визначення патогенетичної значимості релаксину в процесах підготовки до розродження.

У роботі отримані результати дослідження дозволяють розширити сучасні уявлення про механізми підготовки організму до пологів. Застосування

комплексного патогенетично обґрунтованого лікування поліпшило результати преіндукції пологів у першовагітних.

За своїм обсягом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Шелест Наталії Валеріївни відповідає вимогам пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ № 167 від 06.03.2019, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії (PhD).

Результати відкритого голосування: за- 18 голосів, проти - 0, утрималося - 0.

Голова фахового семінару:

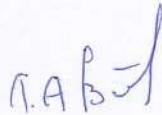
д.мед.н., професор



І.О. Тучкіна

Рецензент:

д.мед.н., доцент



Л.А. Вигівська

Рецензент:

д.мед.н., професор



В.В. Лазуренко