

В І Д Г У К

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Тучкіної Ірини Олексіївни на дисертаційну роботу Тарасенка К. В. за темою: «Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв'язок з акушерськими ускладненнями та обґрунтування патогенетичної корекції», подану до спеціалізованої вченої ради Д. 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність дослідження.

В сучасному акушерстві однією із найважливіших проблем є висока частота ускладнень вагітності і пологів, що виникають на фоні неінфекційних захворювань та, зокрема, ожиріння, розповсюдженість якого на сьогодні сягає масштабів епідемії. Серед жінок репродуктивного віку частота ожиріння становить в середньому 25-30% і даний показник в останні десятиліття невинно зростає. Дослідження вітчизняних і зарубіжних вчених свідчать про збільшення ризику розвитку невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, пізніх гестозів у вагітних з ожирінням. Медико-соціальна значимість ожиріння у вагітних визначається не тільки збільшенням ризику акушерських ускладнень, але і програмуванням під час внутрішньоутробного розвитку плода неінфекційних захворювань – артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу, ожиріння нащадків у їх дорослому житті.

Вагітність супроводжується перебудовою фізіологічних процесів, що вимагає напруження адаптивних систем організму. Проявом такої адаптації вагітних до нових умов життєдіяльності є фізіологічна інсулінорезистентність. Але у сучасній літературі представлена дуже обмежена інформація щодо характеру змін інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня. Відкритими залишаються питання про патогенетичні ланцюги метаболічних змін, патогенні наслідки інсулінорезистентності та можливі шляхи їх корекції.

Саме на розкритті складної проблеми зв'язку метаболічних змін з акушерськими ускладненнями у вагітних з ожирінням та на шляхах їх корекції зосереджено дисертаційне дослідження К.В. Тарасенка.

Враховуючи, що на першому місті серед причин материнської смертності в Україні залишається екстрагенітальна патологія, тема представленої дисертації, безсумнівно, є важливою і актуальною.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота К.В. Тарасенка є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології №1 ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» «Вивчення патогенетичних механізмів виникнення захворювань репродуктивної системи у жінок, розробка методів удосконалення їх профілактики, консервативного та оперативного лікування і реабілітації» (номер держ. реєстрації 0112U002900). Автор був виконавцем окремого фрагмента зазначеної наукової теми.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі комплексних клінічних, імуноферментних, біохімічних, морфологічних та гістохімічних досліджень у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації встановлено тісний зв'язок метаболічних порушень з частотою і тяжкістю акушерських ускладнень.

Виявлено прогресування патологічної інсулінорезистентності протягом вагітності – ключового патогенетичного механізму розвитку ожиріння. Вперше обгрунтовано, що провідним ланцюгом патогенезу акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням слід розглядати енергетичну недостатність, ініційовану патологічною інсулінорезистентністю, яка обумовлює зниження концентрації глюкози в цитозолі клітин – глікопенію, проатерогенні зміни внаслідок дисліпідемії та ендотеліальну дисфункцію системного і локального характеру.

Поглиблені уявлення про участь системного запалення низької інтенсивності в патогенезі акушерських ускладнень. Виявлено зв'язок рівня прозапальних цитокінів – туморнекротичного фактору- α , інтерлейкіну- 1β та інтерлейкіну-6 в сироватці крові зі ступенем тяжкості ожиріння. Доведено, що

маркерами ранньої діагностики системного запалення низької інтенсивності у вагітних з ожирінням є інтегральні лейкоцитарні індекси – індекс співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів та індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів.

Вперше на основі вивчення стану обміну ліпідів та характеристики ліпідограм отримано дані щодо ліпідних скринінгових маркерів ранньої діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням: підвищення рівня тригліцеридів в плазмі крові, збільшення співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» та «ЛПДНЩ/ЛПВЩ $\times 100$ », які є простими та інформативними для контролю метаболічної дисрегуляції у вагітних.

Визначено суттєвий внесок гіперлептинемії, як показника адипоцитарної дисфункції жирової тканини, у розвиток інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням.

Поглиблені уявлення про механізми розвитку найбільш атерогенної гіперліпідемії IV типу у вагітних з ожирінням, що послужило підґрунтям для використання ліпідних маркерів для скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням. Доповнені дані про роль окиснювальної модифікації протеїнів у вагітних з ожирінням як інтегрального показника вільнорадикального окиснення, що свідчить про розвиток окиснювального стресу та ендотеліальної дисфункції.

Пріоритетними є дослідження активності ферментів NO-регулюючої системи – ендотеліальної (eNOS), індукцибельної (iNOS) NO-синтази та співвідношення «eNOS/iNOS» для оцінки локальної дисфункції ендотелію плаценти, що підтверджують зміни співвідношення типів ворсин плаценти, збільшення числа макрофагальних клітин та прояви десквамації ендотеліальних клітин.

Науково обґрунтована патогенетична метаболічна корекція акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня шляхом застосування природних заходів – модифікації способу життя у поєднанні з призначенням омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот та L-аргініну, які

підвищують чутливість клітин до інсуліну, усувають гіпертригліцеридемію і зменшують прояви ендотеліальної дисфункції.

Встановлено, що позитивні зміни метаболічних процесів у вагітних з ожирінням під впливом комплексної метаболічної корекції сприяють зменшенню частоти екстрагенітальної патології, акушерських ускладнень, зокрема, невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, пізніх гестозів, дистресу плода.

Теоретичне та практичне значення роботи полягає в тому, що вперше в Україні на підставі отриманих результатів з позицій фундаментальної медицини всебічно обґрунтовано положення про те, що патогенетичною основою ускладнень вагітності і пологів у жінок з ожирінням є енергетична недостатність, обумовлена прогресуванням патологічної інсулінорезистентності, розвитком системного запалення та ендотеліальної дисфункції, які залежать від тяжкості ожиріння. Доведено, що провідна роль патологічної інсулінорезистентності та ініційованих нею метаболічних порушень у розвитку акушерських ускладнень може бути ослаблена шляхом підвищення чутливості клітин до інсуліну, відновлення структурно-функціонального стану біомембран та покращення матково-плодового кровотоку модифікацією способу життя у сполученні із застосуванням метаболічних засобів – есенціальних омега-3 поліненасичених жирних кислот та L-аргініну.

Впровадження результатів досліджень. Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну роботу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України»; Київського міського пологового будинку № 5; обласного перинатального центру КУ «Обласна клінічна лікарня» м. Одеса; Харківського міського перинатального центру; міського клінічного пологового будинку м. Полтави; перинатального центру Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського; Полтавської ЦРЛ; Решетилівської та Миргородської ЦРЛ Полтавської області; лікувально-діагностичного центру «Анелі», м. Миргород Полтавської області.

Результати наукових досліджень покладено в основу двох інформаційних листів: «Метод діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням» (№260-2014) та «Метод визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з ожирінням» (№ 344-2014), а також двох нововведень, які включені до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я» (Випуск 1, Том 1): «Спосіб діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням різного ступеню» (Реєстр. № 4/1/14) та «Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням» (Реєстр. № 3/1/14).

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1 та № 2, на циклах акушерства і гінекології та клінічної біохімії факультету післядипломної освіти та кафедрі медичної, біоорганічної та біологічної хімії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава); в навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедри перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету МОЗ України, кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету МОЗ України, кафедри медичної біохімії Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського» МОЗ України, а також в навчальному процесі кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій. Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи Тарасенка К.В. базуються на достатній кількості

клінічних спостережень – 459 вагітних жінок з ожирінням різного ступеня тяжкості та фізіологічною масою тіла. Результати досліджень максимально проаналізовані із застосуванням різних методів медичної статистики (параметричні, непараметричні методи, кореляційний аналіз). Об'єм виконаних досліджень з використанням сучасних, адекватних поставленим задачам, клінічних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних, морфологічних та гістохімічних методів дослідження засвідчує обґрунтованість наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях та в авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 50 наукових праць, з них 23 статті (17 вітчизняних і 6 зарубіжних) у спеціалізованих наукових виданнях і 9 (8 вітчизняних і 1 зарубіжна) у збірниках наукових праць, надруковано 13 тез в матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 5 деклараційних патентів України на корисну модель.

Отримані результати досліджень оприлюднені на наукових форумах різного рівня.

Зміст автореферату повністю співпадає з основними положеннями дисертації.

Оцінка змісту роботи та її результатів. Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятою схемою і включає «Вступ», огляд літератури «Ожиріння: патогенетичні механізми розвитку системних змін, порушень репродуктивної функції, їх метаболічна основа та зв'язок з акушерськими ускладненнями», «Матеріали і методи досліджень», 6 розділів власних досліджень, «Аналіз і узагальнення результатів досліджень», «Висновки», «Практичні рекомендації» та «Список використаних джерел».

У вступі автором охарактеризована актуальність теми, представлена мета і завдання дисертаційної роботи, наукова новизна та практична значимість дослідження.

В огляді літератури автором детально викладені матеріали про системні зміни в організмі при ожирінні та ендокринну функцію жирової тканини,

надана характеристика окремих адипоцитокінів. Значна увага приділена розкриттю патогенетичного механізму ожиріння та його складових компонентів – інсулінорезистентності, системного запалення, ендотеліальної дисфункції, стеатозу печінки. Охарактеризовані порушення репродуктивної функції у жінок з ожирінням, викладені матеріали про шляхи корекції метаболічних порушень при ожирінні. В цілому огляд літератури написаний змістовно, охоплює міждисциплінарні аспекти проблеми, а також відображає недостатність існуючих знань про метаболічні зміни в організмі вагітних з ожирінням, які складають патогенетичну основу розвитку акушерських ускладнень.

В розділі «Об'єкти та методи досліджень» представлена загальна характеристика обстежених груп вагітних та описані методи дослідження, що застосовувалися в дисертаційній роботі. Наведені та використані автором методи досліджень є адекватними та інформативними для вирішення поставленої мети і завдань. Обстежені жінки рандомізовані за ступенем ожиріння, віком, терміном вагітності та іншими показниками. Наводяться критерії включення вагітних в дослідження, детально описані етапи досліджень та засоби застосованого в роботі статистичного аналізу. Розділ містить змістовну інформацію щодо запропонованих дисертантом заходів комплексної патогенетичної корекції метаболічних та акушерських ускладнень у вагітних при ожирінні різного ступеня.

В третьому розділі дисертації «Клінічна характеристика вагітних жінок з ожирінням різного ступеня» наведені матеріали, які характеризують перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, структуру екстрагенітальної патології, частоту акушерських ускладнень та стан новонароджених у жінок з ожирінням I, II та III ступенів.

В четвертому розділі дисертації «Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня як патогенетична основа акушерських ускладнень» автор аналізує зміни інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня, використовуючи такі критерії як індекси HOMA-IR та CARO, а також компенсаторну гіперінсулінемію як показник активації секреції гормону в β -

клітинах підшлункової залози. Цій задачі відповідає також використаний показник – процент функціонуючих β -клітин. Пріоритетними є ряд виявлених автором закономірностей: прогресування підвищеної інсулінорезистентності протягом вагітності у жінок з ожирінням II та III ступеня. Особливістю вагітних з ожирінням I ступеня є підтримання підвищеного рівня інсулінорезистентності протягом вагітності, тобто без прогресування, що відображає кращий стан компенсаторно-пристосувальних механізмів в даній групі вагітних з легким ступенем ожиріння. Здобувачем вперше сформульовано поняття про патологічну інсулінорезистентність у вагітних з ожирінням, яка виконує ініціальну роль у розвитку таких патогенних наслідків, як системне запалення, ендотеліальна дисфункція та порушення стану печінки, що поглиблює метаболічні зміни та перебіг вагітності у жінок з ожирінням. Доведена роль гіперлептинемії як індуктора інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням.

Автор підкреслює суттєве значення дисліпідемії в розвитку інсулінорезистентності, про що свідчить підвищення вмісту тригліцеридів та ЛПДНЩ у сироватці крові, яке зростає від раннього до пізнього терміну вагітності. Атерогенна ситуація робить суттєвий вклад у розвиток акушерських ускладнень, так як підсилює інсулінорезистентність, поглиблює мітохондріальну дисфункцію та порушує енергетичний обмін у вагітних з ожирінням.

Отримані автором дані про дисліпідемію стали підґрунтям для впровадження ліпідних маркерів для скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням. Їх практична значимість полягає в тому, що вони дозволяють використовувати прості і доступні діагностичні методи оцінки інсулінорезистентності без визначення інсуліну вартісним імуноферментним методом.

В останні роки в структуру метаболічних порушень при ожирінні як окремий компонент введена гіперурікемія. Автор виявив її можливу роль у розвитку ожиріння у вагітних, але дане складне питання потребує більш глибокого аналізу обміну пуринів.

Для розкриття патогенетичної ролі метаболічних порушень у розвитку

акушерської патології автор проаналізував характер кореляційних зв'язків між метаболічними показниками і акушерськими ускладненнями, використовуючи коефіцієнти рангової кореляції Пірсона, Спірмена і Кендалла, коли зміна метаболічних показників відповідає зміні частоти того чи іншого акушерського ускладнення. Виявлені цікаві взаємозв'язки між метаболічними змінами і акушерськими ускладненнями мають особливості у залежності від ступеня ожиріння. У вагітних з ожирінням I ступеня метаболічні порушення асоціюються переважно з плацентарною дисфункцією, загрозою невиношування вагітності та порушенням біоценозу пологових шляхів. У вагітних з ожирінням II ступеня більш виражені зв'язки порушень вуглеводного і ліпідного видів обміну із загрозою раннього викидня та порушенням біоценозу пологових шляхів. При більш тяжкому III ступені ожиріння відмічається взаємозв'язок більшості метаболічних показників з асфіксією новонароджених.

Викладений в четвертому розділі «Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня як патогенетична основа акушерських ускладнень» матеріал є важливою результативною частиною дисертаційного дослідження, що дозволяє обґрунтувати положення про розвиток енергетичної недостатності у вагітних на фоні ожиріння.

В п'ятому розділі дисертації «Системне запалення низької інтенсивності в патогенезі акушерських ускладнень у жінок з ожирінням різного ступеня» приведена характеристика цитокінового профілю, змін гематологічних індексів та високочутливого С-реактивного протеїну, а також окиснювальної модифікації протеїнів як інтегрального критерію вільнорадикального окиснення та окиснювального стресу. Позитивної оцінки заслуговує аналіз гематологічних індексів у вагітних з ожирінням різного ступеня та обґрунтування їх використання з метою діагностики системного запалення.

Шостий розділ дисертації «Фетоплацентарний комплекс у жінок з ожирінням: морфофункціональні особливості, активність NO-синтаз та їх роль у порушенні функції ендотелію» присвячений морфофункціональній характеристиці стану плацент у жінок з ожирінням та активності NO-синтаз

(eNOS, iNOS) плацентарної тканини. Отримані автором результати демонструють зниження активності eNOS, підвищення активності iNOS в тканиних плаценти. Дисбаланс їх співвідношення автор трактує як розвиток ендотеліальної дисфункції.

Вивчення таких показників, як синтази оксиду азота (індукуєма та ендотеліальна) та виявлення їх зв'язку з патогенетичними ланцюгами формування метаболічних зсувів, що відіграють важливу роль у формуванні акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням, на наш погляд є однією з важливих ланок фундаментального теоретичного значення даної дисертаційної роботи.

В сьомому розділі дисертації «Адаптаційні можливості вагітних з ожирінням різного ступеня» проводиться аналіз адаптивних можливостей вагітних з ожирінням різного ступеня. На підставі аналізу метаболічних змін, гормональної дисрегуляції репродуктивної системи, автор робить висновок про зниження адаптації, недостатність якої лежить в основі розвитку акушерських ускладнень.

В восьмому розділі дисертації «Оцінка ефективності корекції метаболічних порушень та акушерських ускладнень у жінок з ожирінням» проведена оцінка впливу запропонованої метаболічної корекції на показники обміну речовин, частоту акушерських ускладнень та стан новонароджених жінок з ожирінням різного ступеня, а також на морфофункціональну характеристику послідів після застосування метаболічної корекції. Використання комплексної метаболічної корекції у жінок з ожирінням ґрунтується на аналізі патогенетичних механізмів розвитку ожиріння і ставить за мету підвищення чутливості тканин до інсуліну, тобто зниження інсулінорезистентності. Це досягається корекцією харчування шляхом обмеження енергоцінних тваринних жирів та рафінованих вуглеводів, які легко утворюють жири та виснажують β -клітини підшлункової залози. Позитивний вплив на чутливість клітин до інсуліну здійснює також активація рухового режиму вагітних та довготривалий вплив омега-3 поліненасичених жирних кислот. Багатий досвід використання L-аргініну з метою профілактики

акушерських ускладнень обґрунтовує доцільність його застосування з метою поліпшення кровопостачання тканин, в тому числі матково-плацентарного кровообігу.

В розділі «Аналіз і узагальнення результатів дисертаційної роботи» автор детально викладає запропоновану ним концепцію патогенезу акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням, в якій провідне місце відводиться інсулінорезистентності та ініційованою нею енергетичній недостатності, зниженню адаптаційних можливостей організму, системному запаленню та ендотеліальній дисфункції.

За результатами аналізу метаболічних змін, на підставі даних, отриманих в процесі виконання дисертації, в цьому розділі узагальнені дані про застосування розробленої і впровадженої автором патогенетично обґрунтованої комплексної метаболічної корекції акушерських ускладнень у жінок з ожирінням. Вона включає в себе модифікацію способу життя: раціональне харчування, підвищення фізичної активності у сполученні з застосуванням природних метаболічних засобів – довголанцюгових омега-3 поліненасичених жирних кислот та L-аргініну. Автором доведена ефективність розробленої корекції, що дає змогу зменшити частоту акушерської патології, метаболічні порушення та ендотеліальну дисфункцію.

В «Практичних рекомендаціях» автором представлені діагностичні критерії для оцінки ліпідного профілю, системного запалення та ендотеліальної дисфункції і засади комплексної метаболічної корекції, які пропонуються для використання у повсякденній медичній практиці для вагітних жінок з ожирінням.

Отримані результати дисертаційної роботи лаконічно і змістовно відображені у висновках. Вони логічно витікають з викладеного матеріалу, відповідають меті та поставленим завданням дослідження, добре обґрунтовані, мають високий рівень доказовості.

Автореферат написаний грамотно, його зміст повністю відповідає даним, викладеним в дисертації. Принципових зауважень та запитань до нього немає.

Широко проведена апробація результатів та впровадження їх в практичну охорону здоров'я, повне висвітлення в опублікованих друкованих працях підкреслюють як наукову, так і практичну значущість даного дослідження.

Принципових зауважень до роботи немає.

В цілому викладене дає підстави для позитивної оцінки матеріалів докторської дисертації К.В. Тарасенка. Робота обґрунтовує новий науковий напрямок, є актуальною і важливою, однак має деякі зауваження і недоліки.

Недоліки:

1. В списку використаної літератури наведено чимало джерел, що перевищують п'ятирічний термін.
2. В практичних рекомендаціях недоцільним є пропозиція визначати співвідношення eNOS/iNOS в тканині плаценти вже після пологів з метою ретроспективної оцінки дисфункції ендотелію під час вже завершеної вагітності.
3. У тексті дисертації є кілька не виправлених помилок, допущених при друкуванні, поодинокі невдалі стилістичні огріхи.

При ознайомленні з роботою виник також ряд запитань до автора.

Запитання:

1. Які є підстави вважати інсулінорезистентність ключовим механізмом розвитку акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням?
2. Чим можна пояснити виявлений в роботі зв'язок інсулінорезистентності з гіпертригліцеридемією та підвищенням вмісту ЛПДНЩ?
3. Наскільки окислювальна модифікація протеїнів може служити маркером ендотеліальної дисфункції?

Висновок.

Дисертація К.В. Тарасенка «Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв'язок з акушерськими ускладненнями та

обґрунтування патогенетичної корекції», представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, містить наукові положення та науково обґрунтовані результати у галузі сучасного акушерства, які розв'язують важливу наукову проблему розкриття закономірностей розвитку метаболічних порушень, їх зв'язку з акушерськими ускладненнями у вагітних з ожирінням і впровадження патогенетично обґрунтованої комплексної корекції цих ускладнень. За актуальністю теми, обсягом досліджень, повнотою викладеного в роботі матеріалу, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затверджених Постановою Кабінету Міністрів України за № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор Тарасенко Костянтин Володимирович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри акушерства,
гінекології та дитячої гінекології
Харківського національного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



І. О. Тучкіна

