# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0823U101669

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 08-12-2023

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Пузій Євген Олександрович
2. Yevhen O. Puziy

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCHID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Шифр наукової спеціальності:** 222

**Назва наукової спеціальності:** Медицина

**Галузь / галузі знань:** охорона здоров'я

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** ОП 27186 Медицина (222 Медицина)

**Дата захисту:** 07-12-2023

**Спеціальність за освітою:** лікувальна справа

**Місце роботи здобувача:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Не застосовується

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 08.601.085

**Повне найменування юридичної особи:** Дніпровський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Дніпровський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.48.15

### Тема дисертації:

1. Профілактика бактеріально-асоційованих перинатальних ускладнень при передчасному розриві плодових оболонок

2. Prevention of bacterial-associated perinatal complications in preterm premature rupture of membranes

### Реферат:

1. Дисертація присвячена попередженню акушерських та перинатальних ускладнень при передчасному розриві плодових оболонок при недоношеній вагітності шляхом прогнозування на підставі клініко-анамнестичних показників перебігу вагітності та пологів, діагностичних змін рівня сироваткового 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) та показників антимікробних пептидів (людського β-дефензину 2). Для досягнення поставленої мети у дослідження включені 109 жінок віком від 15 до 52 років (медіана (IQR) – 31 (28; 36) рік), з недоношеною одноплідною вагітністю, ускладненою передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) у термінах вагітності 23+0 – 36+6 тижнів (у середньому – 31 (27; 34) тиждень). Контрольну групу для визначення факторів ризику розвитку ПРПО і передчасних пологів склали 30 вагітних жінок, віком

від 17 до 38 років (медіана – 27 (24; 30) років), з цілим плодовим міхуром, які згодом народили доношених дітей. Критеріями включення пацієнток у дослідження були наявність ПРПО у терміні гестації від 23+0 до 36+6 тижнів при одноплідній вагітності та інформована згода пацієнтки на участь у дослідженні, діагноз ПРПО підтверджений клінічними, інструментальними та лабораторними методами. Критеріями виключення були багатоплідна вагітність; ускладнення після вилиття навколоплодових вод, які були показаннями для ургентного оперативного розродження (випадіння петель пуповини, передчасне відшарування плаценти, передлежання плаценти, дистрес плода тощо); запальні екстрагенітальні захворювання у гострій фазі; передуючий цукровий діабет та гестаційний цукровий діабет, що не коригується дієтою; інформована відмова пацієнток від участі у дослідженні. Наукова новизна отриманих результатів. Розширено уявлення про клініко-анамнестичні фактори як можливі предиктори ПРПО при недоношеній вагітності у терміні від 23+0 до 36+6 тижнів гестації. Вперше встановлені та обгрунтовані закономірності щодо суттєво знижених рівнів вітаміну 25(OH)D і експресії □-дефензину 2 у сироватці крові жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, з найменшими рівнями в терміни гестації 23-27 тижнів, порівняно з нормальною доношеною вагітністю. Виявлено достовірні асоціації зниженого рівня експресії □-дефензину 2 у крові майбутньої матері з терміном вагітності на момент ПРПО, з ускладненим перебігом вагітності та пологів. Доповнено наукові дані щодо патологічних станів, виявлених у ранньому неонатальному періоді в недоношених дітей, народжених жінками з ПРПО в залежності від терміну гестації. Доведено тісний взаємозв'язок тривалості латентного періоду та зниженого рівня експресії ß-дефензину 2 у крові вагітних з ПРПО з патологічними змінами посліду: гострою плацентарною недостатністю, що тісно асоціювалася з перинатальною смертністю, та інфекційно-запальними ураженнями: фунікулітом, інтервілузитом та одночасним ураженням кількох елементів та структур посліду. Доведено високу прогностичну значущість ПРПО на термінах гестації 23-27 тижнів, низьких рівнів експресії □-дефензину 2 і вітаміну 25(OH)D у крові вагітної як вірогідних предикторів перинатальних втрат при недоношеній вагітності, на підставі цього розроблено три багатофакторні прогностичні моделі. Теоретична та практична цінність роботи. Для визначення групи ризику ПРПО при недоношеній вагітності у терміні від 23+0 до 36+6 тижнів гестації, крім уточнення клініко-анамнестичних факторів, рекомендовано визначати рівень 25(OH)D та експресії □-дефензину 2 у сироватці крові. Для забезпечення адекватного рівня сироваткового вітаміну 25(OH)D і профілактики перинатальних втрат у вагітних, які мають фактори ризику ПРПО, рекомендований щоденний прийом лікарських засобів вітаміну D3 (холекальциферолу) у профілактичних або лікувальних дозах в залежності від вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові на етапі прегравідарної підготовки або з I триместру вагітності. Рекомендовано впровадження в медичну практику перинатальних центрів II та III рівня трьох моделей багатофакторної логістичної регресії для прогнозування ймовірності перинатальних втрат при недоношеній вагітності (23-36 тижнів), ускладненій ПРПО, з показниками діагностичної ефективності – чутливість (62,5–75,0 %), специфічність (100 %), точність прогнозу (97,3–98,2 %).

2. Similar patterns of a significant association with perinatal losses were found for serum vitamin 25(OH)D levels: rs = -0.306; p<0.001. The median level of vitamin 25(OH)D in the blood of women with live birth was 28.3 (21.7; 33.8) ng/ml, which was 2.4 times higher than in mothers with fetal loss – 11.9 (4.0; 18.8) ng/ml (p<0.001). According to the results of correlation and comparative analysis of the levels of □-defensin 2 expression in the blood of the expectant mother and histological characteristics of the infectious and inflammatory nature of the placenta, inverse relationships between these indicators were established. Thus, the acute placental insufficiency (PI) according to the results of pathological examination of the placenta was associated with a 1.2-fold lower level of ß-defensin 2 expression in the mother's blood serum (rs=-0.263; p=0.05), which averaged 68.6 (33.7; 80.7) pg/ml in the development of acute PI versus 81.2 (77.2; 90.3) pg/ml in other cases (p=0.038). Against the background of a reduced level of ß-defensin 2 expression in the blood of pregnant women, the frequency of involvement of the umbilical cord vessels and stroma in the inflammatory process (rs=-0.367; p=0.005), the placental intervillous space (rs=-0.264; p=0.05) and other elements of the placenta (rs=-0.283; p=0.035) is significantly increased. The median level of ß-defensin 2 expression in the blood of mothers with funiculitis in histological preparations of the umbilical cord was 78.6 (62.5; 80.9) pg/ml, while in the absence of inflammation in the umbilical cord the index was

1.1 times higher – 82.9 (79.0; 91.1) pg/ml (p = 0.007). It was noted that morphological changes of the inflammatory nature in the membranes, placenta and umbilical cord structures were inversely correlated with the Apgar score at the 1st and 5th minute (rs from -0.265 to -0.469) and the weight of the newborn baby (rs from -0.262 to 0.304) and were directly associated with the development of neonatal respiratory distress syndrome (rs from 0.270 to 0.437). According to the results of univariate logistic regression analysis, it was determined that the risk (odds) of stillbirth increased when the discriminating criterion determined by ROC analysis was met at gestational age up to 27 weeks – by 18.6 (95% CI: 3.4-103.7) times, at □-defensin 2 expression level ≤79 pg/ml – by 37.2 (95% CI: 1.9-718.1) times, at serum vitamin 25(OH)D level ≤15.1 ng/ml – by 22.3 (95% CI: 3.9-125.5) times at p<0.001. Thus, the following may be reliable predictors of perinatal losses in pregnancy complicated by PPROM gestational age of 23 to 27 weeks, □-defensin 2 expression level in the pregnant woman's serum ≤79 pg/ml and vitamin 25(OH)D ≤15.1 ng/ml, presence of moderate anaemia at the time of delivery, premature abruption of placenta, and lack of preventive measures for neonatal respiratory distress syndrome. Multivariate prognostic models were built to calculate the individual risk (probability) of perinatal loss using multiple logistic regression analysis with relatively high diagnostic performance indicators – sensitivity (62.5–75.0%), specificity (100%), prognostic accuracy (97.3–98.2%). All studies were conducted in accordance with the principles of bioethics and the moral and ethical standards of the Helsinki Declaration. All procedures, including the collection of personal data, were carried out after obtaining the patient's informed agreement.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

**Публікації:**


- 1. Дубоссарська З. М., Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Диференційована тактика ведення вагітності у жінок з передчасним розривом плодових оболонок. Здоровье женщины. 2020. 1 (147): 42-51.
- 2. Dubossarska Yu. O., Puzii Ye. O. Clinical, anamnestic and laboratory predictors of preterm premature rupture of membranes in pregnant women. Azerbaijan Medical Journal. 2021. 4: 12-18.
- 3. Dubossarska Yu. O., Puziy Ye. O. Histological features of infectious and inflammatory state of the placenta in women with preterm premature rupture of membranes depending on the duration of the interval between membrane rupture and delivery and other factors. Bulletin of problems biology and medicine. 2022. 3 (166): 168-173.
- 4. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Перинатальні наслідки при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. Український журнал. Перинатологія і педіатрія. 2022. 3 (91): 22-28.
- 5. Пузій Є. О., Дубоссарська Ю. О. Значення експресії антимікробних пептидів і вмісту вітаміну 25(OH)D як прогностичних маркерів перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 6 (163): 4-13.
- 1. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Значення ß-дефензинів у жінок при акушерській патології. Новини і перспективи медичної науки: збірник Матеріалів XXI наукової практичної конференції студентів та молодих учених: [Під ред.. Твердохліба І.В., Бондаренко Н.С.]. Дніпро, 2021. 9-10.
- 2. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О., Усенко Т. В. Особливості стану посліду при передчасному розриві плодових оболонок в залежності від тривалості безводного проміжку. Scientific Progress: Innovations, Achievements And Prospects. Proceedings Of The 2nd International Scientific And Practical Conference. MDPC Publishing. Munich, Germany. 2022. 79-83.

- 1. Дубоссарська З. М., Пузій Є. О. Некоторые актуальные вопросы преждевременного излития околоплодных вод при преждевременных родах. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018.7-8: 5-7.
- 2. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Спосіб прогнозування передчасного розриву плодових оболонок. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 8). Київ. 2022. Реєстр № 3/8/22. 6-7

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Планується до впровадження

**Зв'язок з науковими темами:** 0117U000668 0120U101467

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дубоссарська Юліанна Олександрівна

2. Julianna A. Dubossarcka

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.01

**Ідентифікатор ORCHID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Дніпровський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Жабченко Ірина Анатоліївна

2. Iryna A. Zhabchenko

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.01

**Ідентифікатор ORCHID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України"

**Код за ЄДРПОУ:** 02012022

**Місцезнаходження:** вул. П. Майбороди, буд. 8, Київ, 04050, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія медичних наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Академічний

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Булавенко Ольга Василівна
2. Olha V. Bulavenko

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.01

**Ідентифікатор ORCHID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Код за ЄДРПОУ:** 26422537

**Місцезнаходження:** ,

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Університетський

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Круть Юрій Якович
2. Uriy Y. Krut

**Кваліфікація:** д. мед. н., професор, 14.01.01

**Ідентифікатор ORCHID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Запорізький державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010741

**Місцезнаходження:** проспект Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Сектор науки:** Університетський

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Дука Юлія Михайлівна
2. Yuliya M. Duka

**Кваліфікація:** д. мед. н., доц., 14.01.01

**Ідентифікатор ORCHID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Дніпровський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010681

**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Сектор науки:** Університетський

## VIII. Заключні відомості

| | |
|---|---|
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** | Лоскутова Тетяна Олександрівна |
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** | Лоскутова Тетяна Олександрівна |
| **Відповідальний за підготовку облікових документів** | Макаренко Ольга Володимирівна |
| **Реєстратор** | УкрІНТЕІ |

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності**

Юрченко Тетяна Анатоліївна