

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0825U000498

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 11-02-2025

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Стасій Яна Олександрівна

2. Yana O. Stasiy

**Кваліфікація:** д.філософ, 222

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2623-860X

**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:** ОНП 39076 Медицина (222 Медицина)

**Дата захисту:** 11-02-2025

**Спеціальність за освітою:** медицина

**Місце роботи здобувача:** Одеський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010801

**Місцезнаходження:** Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 7338

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010801

**Місцезнаходження:** Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

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

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010801

**Місцезнаходження:** Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.11, 76.29.48.11, 76.29.48.05

**Тема дисертації:**

1. Клінічні, лабораторні та морфологічні особливості гестаційного процесу та пологів у вагітних з коронавірусною інфекцією COVID-19
2. Clinical, laboratory and morphological features of the gestational process and childbirth in pregnant women with COVID-19 coronavirus infection

**Реферат:**

1. Стасій Я.О. Клінічні, лабораторні та морфологічні особливості гестаційного процесу та пологів у вагітних з коронавірусною інфекцією COVID-19. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2024 Метою дослідження стало вивчення у жінок, які перехворіли на COVID-19 під час вагітності, клініко-лабораторних особливостей гестаційного процесу та пологів, патогістологічних та імуногістохімічних характеристик їх послідів, зокрема плацентарної експресії маркерів ендотеліальної та мітохондріальної дисфункції та обґрунтування на цій основі, можливостей прогнозування перинатальних порушень. Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 98 жінок, з яких до основної групи (IA) ввійшли 58 вагітних, що перехворіли на верифіковану інфекцію COVID-19 під час вагітності, до групи контролю (IB) – 40 жінок з фізіологічним перебігом вагітності та без важкої

екстрагенітальної патології. Проаналізовано дані загальносоматичного та репродуктивного анамнезу, вивчено клініко-лабораторні особливості інфекції COVID-19, перебігу вагітності, перинатальні наслідки. Проведено біометричне, макроскопічне, патогістологічне дослідження плацент; імуногістохімічне визначення (2-й етап дослідження) експресії маркерів ендотеліальної (епідермальний фактор росту - ЕФР) та мітохондріальної (прогібітин - PNB) дисфункції в плацентах. Серед вагітних з COVID-19 достовірно більший відсоток осіб з порушенням жирового обміну (43,1 % проти 22,5 %, ВШ = 2,61, 95 % ДІ 1,06-6,46). Перебіг вагітності у цих жінок характеризується більшою частотою порушень функції плідних оболонок (58,6 % проти 12,5 %;  $p < 0,001$ ), загрози переривання вагітності (34,5 % проти 12,50 %,  $p < 0,001$ ). Частота передчасних пологів вища у 4,1 раза (20,68 % проти 5 %,  $F = 0,039$ ,  $p < 0,05$ ), розроджень шляхом кесаревого розтину – у 2,8 раза (34,48 % проти 12,5 %,  $p < 0,001$ ). При народженні у дітей достовірно нижча маса (3067,93±620,21 г проти (3617,25±354,58) г,  $p < 0,01$ ) та довжина тіла (50,4±2,91 см проти 54,25±2,08,  $p < 0,01$ ), нижча оцінка за шкалою Апгар (6,48±2,39 проти 8,05±0,54) балів,  $p < 0,01$ ). Найбільша частота захворювання на COVID-19 спостерігається у 3 триместрі вагітності (6,9 %, 25,7 % та 67,4 %,  $p < 0,01$ ). Спостереження та лікування в умовах відділення інтенсивної терапії потребують 12,1 % вагітних. У 53,4 % жінок виявляють двосторонню полісегментарну пневмонію, у 6,9 % – ліво- або правобічну пневмонію, у 1,7 % – пневмоніт, у 6,9 % – гідроперикард. Наявність системної запальної відповіді відображає помірно підвищена концентрація С-реактивного білка (14,06±4,4 мг/л), незначна активація прокоагулянтної ланки системи гемостазу (вміст Д-димеру 1096±913,7 нг/мл) та підвищення печінкових ферментів (аспартатамінотрансфераза – у 25,9 % жінок, аланінамінотрансфераза – у 29,3 %) і білірубину (8,6 %). Гістопатологічно «постковідні» плаценти характеризуються тканинною гіпоксією та хронічною плацентарною гіпоперфузією. У вагітних, що перехворіли на COVID-19, морфологічна зрілість плацент відмічається з нижчою у 4,4 раза частотою (15,51 % проти 67,50 %), тоді як дисоційоване дозрівання хоріону реєструється у 5,5 разів частіше (55,17 % проти 10 %, а патологічна незрілість – в 1,9 раза (24,13 % проти 12,50 %,  $p < 0,001$ ). В «постковідних» плацентах в 4,3 раза частіше виявляють ознаки мальформації судин матері у вигляді псевдоінфарктів, «білих» інфарктів (53,45 % проти 12,5 %;  $p < 0,001$ ), аглютинації ворсинчастого хоріону зі збільшенням в 5,3 раза кількості синцитіальних вузликів 79,31 % проти 15 %;  $p < 0,001$ ). "Німі" крововиливи в структури плаценти спостерігаються в 3,6 раза частіше (53,45 % проти 15,00 %,  $p < 0,001$ ), а порушення васкуляризації ворсинок зустрічаються лише у «постковідних» зразках (8,6 %). При імунофенотипуванні плацент у «постковідних» зразках не спостерігається відмінностей експресії епідермального фактора росту, а експресія прогібітину в 6,1 разів вища (ВШ = 9,5; 95% ДІ 2,423-37,249,  $p = 0,0005$ ), що може свідчити про захисне «напруження» мітохондріального дихання. Чутливість визначення прогібітину для оцінки порушення функціонального стану плаценти складає 79,2%, специфічність – 71,4%. Розмір ефекту його визначення за коефіцієнтом Хеджеса ( $g=1,390832,95\%$  ДІ 105,77 198,23) відображає значущість відмінності в експресії прогібітину відносно плацент від жінок групи порівняння. Наявність взаємозв'язків рівня сатурації (X1) у вагітної та шорт терм варіабельності (STV X2) за даними кардіотокографічного дослідження стану плода з оцінкою новонародженого за шкалою Апгар на 1-й хвилині життя (Y) обґрунтовує певні прогностичні можливості, які описуються рівнянням множинної лінійної регресії ( $Y = 0,89X1 + 0,028 X2 - 79,53$ ). Зв'язок експресії прогібітину (Y) з рівнем сатурації у вагітної описується рівнянням ( $Y = 0,05X1 - 3,27$ ), що вказує на можливий взаємовплив мітохондріальних порушень.

2. Stasii Ya.O. Clinical, laboratory and morphological features of the gestational process and childbirth in pregnant women with coronavirus infection COVID-19. Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine" - Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2024. The dissertation provides a theoretical justification and practical solution to a pressing scientific problem regarding the possibility of predicting the condition of a newborn immediately after childbirth in women with COVID-19 infection during pregnancy based on the study of clinical and laboratory features of the gestational process and childbirth, the study of pathohistological and immunohistochemical characteristics of their placentas, in particular, placental expression of markers of endothelial and mitochondrial dysfunction. The aim was to study of clinical and laboratory features of the gestational process and childbirth, pathohistological and immunohistochemical characteristics of their

consequences in women who have contracted COVID-19 during pregnancy, in particular, placental expression of markers of endothelial and mitochondrial dysfunction, and substantiation on this basis of the possibility of predicting perinatal disorders. Among pregnant women with COVID-19, there is a significantly higher percentage of people with impaired fat metabolism (43.1% vs. 22.5%, OR=2.61, 95% CI 1.06-6.46). The course of pregnancy in these women is characterized by a higher frequency of impaired function of the amniotic membranes (58.6% vs. 12.5%;  $p < 0.001$ ), the threat of abortion (34.5% vs. 12.50%,  $p < 0.001$ ). The frequency of premature birth is 4.1 times higher (20.68% vs. 5%,  $F = 0.039$ ,  $p < 0.05$ ), and deliveries by cesarean section are 2.8 times higher (34.48% vs 12.5%,  $p < 0.001$ ). At birth, children have a significantly lower weight (3067.93 620.21) g vs. (3617.25 354.58) g,  $p < 0.01$  and body length (50.4 2.91 cm vs. 54.25 2.08,  $p < 0.01$ ), lower Apgar score ( $6.48 \pm 2.39$  vs.  $8.05 \pm 0.54$ ) points,  $p < 0.01$ ). The highest incidence of COVID-19 is observed in the 3rd trimester of pregnancy (6.9%, 25.7% and 67.4%,  $p < 0.01$ ). 12.1% of pregnant women require observation and treatment in the intensive care unit. In 53.4% of women, bilateral polysegmental pneumonia is detected, in 6.9% - left- or right-sided pneumonia, in 1.7% - pneumonitis, in 6.9% - hydropericardium. The presence of a systemic inflammatory response is reflected by a moderately increased concentration of C-reactive protein ( $14.06 \pm 4.4$  mg/l), a slight activation of the procoagulant link of the hemostasis system (D-dimer content  $1096 \pm 913.7$  ng/ml) and an increase in liver enzymes (aspartate aminotransferase - in 25.9% of women, alanine aminotransferase - in 29.3%) and bilirubin (8.6%). Histopathologically, "post- In pregnant women who have had COVID-19, morphological maturity of the placenta is observed with a 4.4-fold lower frequency (15.51% versus 67.50%), while dissociated maturation of the chorion is recorded 5.5 times more often (55.17% versus 10%, and pathological immaturity is recorded 1.9 times more often (24.13% versus 12.50%,  $p < 0.001$ ). In "post-COVID" placentas, signs of maternal vascular malformation in the form of pseudoinfarctions, "white" infarcts (53.45% versus 12.5%;  $p < 0.001$ ), agglutination of the villous chorion with a 5.3-fold increase in the number of syncytial nodules 79.31% versus 15%;  $p < 0.001$ ) are detected 4.3 times more often. "Silent" hemorrhages in the placental structures are observed 3.6 times more often (53.45% vs. 15.00%,  $p < 0.001$ ), and impaired vascularization of the villi is found only in "post-covid" samples (8.6%). When immunophenotyping placentas in "post-covid" samples, no differences in the expression of epidermal growth factor are observed, and the expression of progibitin is 6.1 times higher (HR = 9.5; 95% CI 2.423-37.249,  $p = 0.0005$ ), which may indicate a protective "stress" of mitochondrial respiration. The sensitivity of progibitin determination for assessing impaired functional state of the placenta is 79.2%, specificity - 71.4%. The effect size determined by the Hedges coefficient ( $g = 1.390832$ , 95% CI 105.77 198.23) reflects the significance of the difference in progibitin expression in relation to placentas from women in the comparison group. The presence of relationships between the saturation level (X1) in a pregnant woman and short-term variability (STV X2) according to the data of cardiotocographic examination of the fetus with the assessment of the newborn on the Apgar scale at the 1st minute of life (Y) justifies certain prognostic possibilities, which are described by the multiple linear regression equation ( $Y = 0.89X1 + 0.028 X2 - 79.53$ ). The relationship between progibitin expression (Y) and saturation levels in women is described by the equation ( $Y = 0.05X1 - 3.27$ ), which indicates a possible interaction between mitochondrial disorders

**Державний реєстраційний номер ДіР:** 0117U007494

**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:**

- Radchenko Ya, Manasova G, Golubenko M, Didenkul N, Gladchuk I. (2021). Clinical and epidemiological features OF COVID-19 course in pregnant women (The experience of the specialized hospital base "Maternity hospital No. 2" of the Odessa City Council, Ukraine) Georgian Med News. (320):90-96. (SCOPUS)

- Radchenko, Y., Manasova, G., Artomenko, V., & Zhovtenko, O. COVID-19 and pregnancy: epidemiology, clinical features, maternal and perinatal outcomes. A systematic review. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (65), 29–37. (SCOPUS)
- Manasova, G.S., Stasii Ya.O., Sytnikova, V.O. Comparative analysis of the histopathological features of "post-COVID" placentas and placentas of healthy women with a physiological course of pregnancy. *Вісник морської медицини*. (1), 27–37.
- Manasova, G., & Stasii, Ya. Immunohistochemical assessment of epidermal growth factor receptor and prohibitin expression in "post-COVID" placentas: results of a comparative cross-sectional study. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (72), 77–86. (SCOPUS)
- Manasova, G.S., Stasii, Ya.O., & Sytnikova, V.O. (2024). On the issue of histopathological patterns of the placenta in women who have had COVID-19 during pregnancy: cross-sectional study. *Одеський медичний журнал*, (2), 24–29.
- Стасій, Я. О. До питання про взаємозв'язок показника гіпоксемії у матері та експресії прохібітину у плаценті вагітних з інфекцією COVID-19. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 69–75.
- Manasova, G. S., Stasy, Y. A. S. A., Kaminsky, V. V., Gladchuk, I. Z., Nitochko, E. A. Histological and immunohistochemical features of the placenta associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Wiadomości Lekarskie*, 77(7), 1434–1455. (SCOPUS)
- Manasova, G., Stasii, Ya., & Shapoval, M. Criteria for predicting early neonatal adaptation of newborns in women who had COVID-19 infection during pregnancy. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (73), 51–58. (SCOPUS)

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0117U007494

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Манасова Гульсим Серікбаевна
2. Gulsim S. Manasova

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-1600-5215

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010801

**Місцезнаходження:** Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

### **Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Жабченко Ірина Анатоліївна
2. Irina A. Zhabchenko

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-5622-5813

**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:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Жданович Олексій Ігорович
2. Oleksiy I. Zhdanovich

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-6031-8852

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

**Код за ЄДРПОУ:** 01896702

**Місцезнаходження:** вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

### **Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Носенко Олена Миколаївна

2. Olena M. Nosenko

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-7089-2476

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010801

**Місцезнаходження:** Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Посохова Світлана Петрівна

2. Svitlana P. Posokhova

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2137-0900

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010801

**Місцезнаходження:** Валіховський провулок, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

**Форма власності:** Державна

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

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові**  
**голови ради**

Рожковська Наталія Миколаївна,

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові**  
**головуючого на засіданні**

Рожковська Наталя Миколаївна

**Відповідальний за підготовку**  
**облікових документів**

Петро Борисович Антоненко

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна