

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри акушерства та гінекології
Одеського національного медичного університету, професора

Носенко Олени Миколаївни

на дисертаційну роботу **Гафійчука Миколи Григоровича**
«Профілактика невиношування вагітності у жінок із синдромом
гіперстимуляції яєчників у програмах допоміжних репродуктивних
технологій»,

подану до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.296
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
на здобуття ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»,
наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Гафійчука М. Г. присвячена одному із важливих і водночас складних завдань сучасної репродуктивної медицини – удосконаленню профілактики невиношування вагітності у жінок із синдромом гіперстимуляції яєчників (СГЯ) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Актуальність обраної теми не викликає сумніву, оскільки ДРТ сьогодні є одним із ключових напрямів подолання безпліддя, а ефективність таких програм оцінюється не лише за кількістю та якістю отриманих ооцитів та ембріонів або фактом настання вагітності, а насамперед за можливістю народження здорової дитини при мінімізації ризиків для жінки. У цьому контексті СГЯ залишається одним із найбільш клінічно значущих ускладнень контрольованої оваріальної стимуляції (КОС), оскільки він може мати як гострі соматичні наслідки, такі як респіраторний дистрес-синдром дорослих, тромбоемболія та гостра ниркова недостатність, так і віддалений несприятливий вплив на перебіг вагітності. Вагітні з СГЯ порівняно з вагітними без такого синдрому мають більшу ймовірність невиношування вагітності, розвитку гестаційного цукрового діабету, гестаційної гіпертензії, передчасних пологів, прееклампсії та

тромбоемболії. СГЯ також пов'язаний зі збільшенням частоти затримки росту плода, низької ваги при народженні та внутрішньоутробної смерті плода.

Особливістю дисертаційної роботи є те, що автор не обмежується традиційним розумінням СГЯ як гострого ятрогенного ускладнення стимуляційного циклу. У роботі СГЯ розглянуто як багаторівневий патологічний стан, у розвитку якого поєднуються надмірна оваріальна відповідь, гормональна дисрегуляція, активація судинно-ендотеліального компонента, підвищення судинної проникності, прозапальна відповідь, порушення мікроциркуляції та потенційні зміни імплантаційного середовища.

Такий підхід є безперечно актуальним, оскільки клінічна практика репродуктивної медицини все більше потребує не лише лікування вже сформованого СГЯ, а його прогнозування, попередження та персоналізованого ведення пацієток високого ризику. Особливої ваги набуває питання профілактики невиношування вагітності після програм ДРТ, адже ранні репродуктивні втрати мають не лише медичні, але й значні психологічні, соціальні та економічні наслідки для подружньої пари.

Дисертація є своєчасною і практично значущою також тому, що автор пропонує розглядати профілактику СГЯ і профілактику невиношування вагітності не як два ізольовані клінічні напрями, а як єдиний послідовний процес, що починається ще до старту КОС та продовжується у ранні терміни гестації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри «**Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах**», № державної реєстрації **0117U006095**, термін виконання 2017–2025 роки.

Тема дисертації повністю відповідає профілю наукової спеціальності «Акушерство та гінекологія», а її результати мають значення для репродуктивної медицини, прегравідарної підготовки, профілактики гестаційних ускладнень та індивідуалізації програм ДРТ.

Новизна дослідження та одержаних результатів

У дисертаційній роботі вперше в Україні здійснено комплексне клініко-лабораторне та молекулярно-біологічне дослідження взаємозв'язку СГЯ і невиношування вагітності у програмах ДРТ, що дозволило сформувати нову патогенетично обґрунтовану концепцію ролі судинних, запальних та метаболічних механізмів у порушенні імплантації та нестабільності ранньої гестації.

Уперше:

- доведено, що СГЯ є не лише гострим ускладненням КОС, а й самостійним патогенетичним чинником порушення імплантації та ранніх репродуктивних втрат у програмах ДРТ;
- встановлено ключову роль судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) у розвитку підвищеної судинної проникності, ендотеліальної дисфункції та порушенні рецептивності ендометрія при СГЯ;
- визначено порогові значення VEGF, асоційовані з підвищеним ризиком розвитку клінічно значущих форм СГЯ та невиношування вагітності;
- встановлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем VEGF і тяжкістю клінічного перебігу СГЯ, що дозволяє розглядати його як прогностичний маркер розвитку ускладнень;
- продемонстровано прогностичну значущість інтерлейкіну-6 (IL-6) як маркера системної запальної відповіді, що асоціюється з порушенням стабільності лютеїнової фази та підвищенням ризику ранніх репродуктивних втрат;
- на підставі ROC-аналізу визначено високу діагностичну ефективність молекулярних маркерів у прогнозуванні розвитку СГЯ;
- інтегровано молекулярні маркери ангіогенезу, системного запалення та порушення рецептивності ендометрія у модель клінічної стратифікації ризику розвитку СГЯ і невиношування вагітності у програмах ДРТ;
- розроблено та патогенетично обґрунтовано алгоритм персоналізованої профілактики СГЯ і ранніх репродуктивних втрат, який включає індивідуалізацію протоколів КОС, оптимізацію тригера овуляції,

застосування агоністів дофаміну, стратегію «freeze-all», адаптивну лютеїнову підтримку та корекцію метаболічних і запальних порушень.

Удосконалено:

- підходи до прогнозування розвитку СГЯ шляхом комплексної оцінки клінічних, гормональних, молекулярних та метаболічних предикторів;
- принципи персоналізованого ведення пацієток із високим ризиком СГЯ у програмах ДРТ.

Набули подальшого розвитку:

- наукові уявлення про патогенетичну роль ангіогенних і прозапальних факторів у формуванні ендотеліальної дисфункції та порушенні імплантації у жінок із СГЯ;
- концептуальні підходи до розгляду СГЯ як системного чинника репродуктивного ризику, що впливає на перебіг ранньої вагітності у програмах ДРТ.

Окремо слід відзначити, що дисертант обґрунтував не механічне застосування окремих профілактичних заходів, а клінічно виважену персоналізовану модель, у якій кожне рішення має базуватися на поєднанні клінічних, гормональних, ультразвукових, лабораторних і молекулярних критеріїв.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у розширенні сучасних наукових уявлень про патогенез СГЯ та його роль у розвитку порушень імплантації й невиношування вагітності у програмах ДРТ.

У роботі обґрунтовано концепцію мультифакторного патогенезу СГЯ, відповідно до якої синдром розглядається не лише як гостре ускладнення КОС, а як системний патологічний стан, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією, порушенням судинної проникності, активацією прозапальної відповіді та метаболічними змінами, здатними негативно впливати на рецептивність ендометрія та стабільність ранньої вагітності.

Отримані результати поглиблюють теоретичні положення щодо ролі VEGF, IL-6 та TNF- α у механізмах формування судинних та імунозапальних

порушень при СГЯ. Доведено значення взаємодії ангіогенних, запальних та метаболічних факторів у розвитку ендотеліальної дисфункції, порушенні рецептивності ендометрія та виникненні ранніх репродуктивних втрат.

Сформульовані у дисертації наукові положення доповнюють сучасні теоретичні підходи до прогнозування та стратифікації ризику СГЯ і невиношування вагітності у програмах ДРТ на основі комплексної оцінки клінічних, гормональних, молекулярних та метаболічних маркерів.

Результати дослідження створюють теоретичне підґрунтя для подальшого розвитку персоналізованої репродуктивної медицини, удосконалення профілактичних стратегій та оптимізації алгоритмів ведення пацієток із високим ризиком СГЯ у програмах ДРТ.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у розробці та впровадженні у клінічну практику патогенетично обґрунтованого підходу до прогнозування, профілактики та ведення пацієток із високим ризиком розвитку СГЯ у програмах ДРТ.

На підставі проведеного дослідження визначено комплекс клінічних, гормональних, молекулярних та метаболічних предикторів розвитку СГЯ і невиношування вагітності, що дозволяє здійснювати ранню стратифікацію пацієток групи високого ризику ще на етапі планування програм ДРТ.

Обґрунтовано доцільність використання визначення VEGF, IL-6, TNF- α , маркерів рецептивності ендометрія (CD138+, Ki-67) та показників інсулінорезистентності як додаткових прогностичних критеріїв оцінки ризику тяжкого перебігу СГЯ і ранніх репродуктивних втрат.

Розроблено алгоритм персоналізованої профілактики СГЯ, який включає: індивідуалізацію протоколів КОС; використання антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону; оптимізацію вибору тригера овуляції; профілактичне застосування агоністів дофаміну; стратегію «freeze-all»; адаптивну лютеїнову підтримку; корекцію метаболічних та хронічних запальних порушень.

Запропонований алгоритм дозволив знизити частоту розвитку СГЯ, зменшити ризик ранніх репродуктивних втрат, покращити умови імплантації та

підвищити частоту настання клінічної вагітності у пацієнок групи високого ризику.

Результати дослідження можуть бути використані у практичній діяльності лікарів акушерів-гінекологів, репродуктологів, ендокринологів та фахівців центрів ДРТ, а також у навчальному процесі закладів вищої медичної освіти та системі післядипломної підготовки лікарів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій

Дисертаційне дослідження виконане на достатньому клінічному матеріалі – 120 жінок репродуктивного віку з високим ризиком розвитку СГЯ в програмах ДРТ. Такий обсяг клінічного матеріалу є достатнім для вирішення поставлених завдань та дозволяє проводити порівняльну оцінку ефективності стандартного і персоналізованого підходів.

Автором використано комплекс сучасних методів дослідження: клініко-анамнестичний аналіз, оцінка оваріального резерву, гормональний моніторинг, ультразвукове дослідження, визначення молекулярних маркерів, аналіз репродуктивних результатів, а також сучасні статистичні методи.

Обґрунтованість отриманих результатів посилюється використанням кореляційного аналізу та ROC-аналізу для оцінки прогностичної значущості маркерів VEGF та IL-6. Такий статистичний підхід є доцільним і відповідає сучасним вимогам до клінічних досліджень, спрямованих на створення прогностичних моделей.

Отримані результати характеризуються внутрішньою логічною узгодженістю та послідовністю. Висновки дисертації випливають із фактичного матеріалу, підтверджені статистично та відображають основні результати дослідження. Запропоновані практичні рекомендації є обґрунтованими, клінічно доцільними та можуть бути впроваджені у клінічну практику.

Оцінка змісту, структури дисертаційної роботи та її завершеності

Дисертаційна робота має логічну структуру, відповідає чинним нормативним вимогам до кваліфікаційної наукової праці, викладена українською мовою та послідовно розкриває поставлену проблему.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження, наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, впровадження результатів дослідження, особистий внесок здобувача, апробацію матеріалів дисертації, публікації, обсяг та структуру дисертації.

У розділі 1 представлено ґрунтовний аналіз сучасних наукових джерел, присвячених проблемі СГЯ, КОС, ризикам у програмах ДРТ, патогенетичним механізмам невиношування вагітності, роль ангиогенезу, прозапальних цитокінів, гормонального дисбалансу, ендометріальної рецептивності та ранньої плацентазії. Огляд є достатньо аналітичним і демонструє здатність автора критично аналізувати наукову інформацію, виокремлювати дискусійні питання та обґрунтовувати необхідність проведення власного дослідження.

У розділі 2 автором детально представлено дизайн проспективного клінічного дослідження, проведеного на базі кафедри акушерства і гінекології НУОЗ України імені П. Л. Шупика та ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»». Наведено матеріал дослідження, чіткі критерії включення та виключення у групи, а також принципи їх формування. Представлена методологія дослідження є комплексною та включає клінічні, гормональні, ультразвукові, мікробіологічні, імунологічні та молекулярно-біологічні методи, які відповідають поставленим завданням. Значну увагу приділено методам статистичної обробки даних із застосуванням сучасних методів варіаційної статистики, ROC-аналізу та багатофакторного регресійного аналізу, що забезпечили достовірність отриманих результатів. Окремо висвітлено етичні аспекти виконання дослідження, що підтверджує його відповідність сучасним вимогам біоетики. Дослідження виконано з дотриманням міжнародних етичних стандартів, вимог Гельсінської декларації, нормативних документів МОЗ України та сучасних рекомендацій ESHRE і ASRM. Розділ характеризується достатнім методичним рівнем, логічною побудовою та використанням сучасних доказових підходів, що забезпечує достовірність отриманих результатів і наукову обґрунтованість висновків дисертаційної роботи.

У розділі 3 наведено клінічну характеристику 120 пацієнток із високим ризиком СГЯ у програмах ДРТ, розподілених на групи залежно від застосованого протоколу КОС та профілактичної тактики. Досліджувані групи були статистично співставними за віком і основними клінічними характеристиками. Проаналізовано репродуктивний, гінекологічний та соматичний анамнез, встановлено високу частоту запальних, метаболічних та ендокринних порушень у жінок із СГЯ. Показано, що зі збільшенням тяжкості СГЯ достовірно зростає частота ранніх репродуктивних втрат. Автором проведено стратифікацію ризику невиношування вагітності з урахуванням клінічних, метаболічних, коагуляційних та запальних факторів, що дозволило обґрунтувати необхідність персоналізованого підходу до профілактики СГЯ та ведення пацієнток у програмах ДРТ.

У розділі 4 наведено наукове обґрунтування персоналізованого алгоритму профілактики СГЯ у програмах ДРТ. Автором показано, що застосування персоналізованої профілактичної стратегії дозволило достовірно знизити частоту СГЯ, повністю уникнути середніх і тяжких форм синдрому та покращити репродуктивні результати без зменшення ефективності КОС. Проведений аналіз молекулярних маркерів підтвердив патогенетичну роль VEGF, IL-6, TNF- α , Ki-67 та інсулінорезистентності у розвитку СГЯ та ранніх репродуктивних втрат. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем VEGF, вираженістю системного запалення та тяжкістю клінічного перебігу СГЯ. ROC-аналіз продемонстрував високу прогностичну цінність VEGF та IL-6 для прогнозування тяжких форм синдрому. Отримані результати обґрунтовують доцільність використання персоналізованого підходу до профілактики СГЯ та включення молекулярних маркерів до системи стратифікації ризику у пацієнток програм ДРТ.

У розділі 5 висвітлено клініко-патогенетичні аспекти профілактики невиношування вагітності у жінок із СГЯ у програмах ДРТ. Автором обґрунтовано концепцію СГЯ як незалежного чинника ризику ранніх репродуктивних втрат, що реалізується через порушення судинної проникності, імунозапальної відповіді та ендометріальної рецептивності. Показано, що персоналізація протоколів КОС, обґрунтований вибір тактики перенесення

ембріонів, застосування стратегії «freeze-all» та адаптований післяпункційний менеджмент сприяють зниженню частоти ранніх репродуктивних втрат і покращенню перебігу ранніх термінів вагітності. Практично цінним є розроблення інтегрованого персоналізованого алгоритму профілактики невиношування вагітності у пацієток із СГЯ, який охоплює всі етапи програм ДРТ – від стратифікації ризику та індивідуалізації КОС до постімплантаційного супроводу вагітності.

У розділі 6 автором на належному аналітичному рівні проведено ґрунтовний аналіз результатів дослідження, систематизацію та узагальнення отриманих результатів, їх інтерпретацію та співставлення з даними сучасної наукової літератури, що дозволило сформулювати сучасне уявлення про СГЯ як системний судинно-запальний синдром, який впливає не лише на перебіг КОС, але й на процеси імплантації та раннього розвитку вагітності. На підставі клінічних, молекулярних та статистичних даних доведено роль VEGF, IL-6, TNF- α , CD138+ та метаболічних порушень у формуванні тяжких форм СГЯ та ранніх репродуктивних втрат. Показано, що персоналізований підхід до профілактики СГЯ, який включає індивідуалізацію протоколів КОС, застосування антагоністів гонадотропін-релізінг-гормону, альтернативних тригерів овуляції, каберголіну та стратегії «freeze-all», дозволяє суттєво знизити частоту тяжких форм синдрому та покращити репродуктивні результати. Практично значущим є створення прогностичної моделі ризику невиношування вагітності на основі молекулярних маркерів і клінічних показників, що відповідає сучасним принципам персоналізованої репродуктивної медицини та має перспективи широкого впровадження у клінічну практику.

Висновки є чітко сформульованими, логічно випливають із отриманих результатів та повністю відповідають поставленим завданням дослідження. Практичні рекомендації мають прикладний характер, є обґрунтованими, сформульовані чітко та зрозуміло.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Представлена дисертаційна робота демонструє належний рівень реалізації поставленого наукового завдання та відповідає сучасним вимогам до клінічних досліджень. Обрана автором стратегія дослідження є обґрунтованою та дозволяє послідовно вирішити визначені наукові питання.

Обсяг залученого клінічного матеріалу є достатнім для проведення достовірного аналізу, а сформовані вибірки характеризуються належною репрезентативністю. Структура дослідження відзначається логічною послідовністю і дозволяє перейти від виявлення факторів ризику до оцінки ефективності запропонованих підходів.

Гафійчук М. Г. продемонстрував достатній рівень володіння методологією наукового дослідження. Методичне забезпечення роботи є адекватним поставленим завданням. Автором використано широкий спектр клінічних, лабораторних та інструментальних методів, що дозволяє комплексно оцінити досліджувану проблему. Застосовані статистичні підходи відповідають сучасним вимогам до обробки медико-біологічних даних і забезпечують об'єктивність отриманих результатів.

Достатній рівень методологічної підготовки здобувача проявляється у здатності формулювати наукову проблему, обґрунтовувати вибір дослідницької тактики, систематизувати отримані дані та здійснювати їх коректну інтерпретацію. Важливим є те, що результати дослідження логічно узагальнені та трансформовані у практично значущі висновки.

Теоретичне підґрунтя роботи сформоване на основі аналізу сучасних наукових джерел, що дозволило автору критично оцінити існуючі підходи до проблеми ранніх репродуктивних втрат при СГЯ і визначити напрямки власного дослідження. Загалом рівень виконання дисертаційної роботи дозволяє зробити висновок про сформованість у здобувача навичок самостійної наукової діяльності та володіння сучасними принципами планування і реалізації клінічних досліджень.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

За результатами аналізу матеріалів дисертаційної роботи Гафійчука М. Г. не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації. Отримані у роботі дані є власним науковим доробком автора та подані у відповідності до вимог щодо академічної етики. Використані літературні джерела належним чином цитовані. Таким чином, дисертаційна робота відповідає загальноприйнятим принципам академічної доброчесності та етичним стандартам наукової діяльності.

Апробація результатів дисертаційної роботи та повнота викладу основних положень

Апробація результатів дисертаційної роботи та їх публікація здійснені з дотриманням встановлених нормативних положень. Основні положення були достатньо представлені на наукових форумах різного рівня.

За темою дисертації опубліковано 4 наукові праці, серед яких одна публікація у виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, та три публікації у фахових виданнях України. Опубліковані праці достатньо повно відображають основні положення дисертації, зокрема питання профілактики невиношування вагітності при СГЯ, молекулярних маркерів прогнозу тяжкості синдрому, імунно-гормональних та ультразвукових критеріїв ризику, а також персоналізованого ведення пацієнток у програмах ДРТ.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до впровадження в роботу центрів ДРТ, жіночих консультацій, акушерсько-гінекологічних стаціонарів, клінік репродуктивної медицини.

Запропонований алгоритм може бути використаний для створення локальних клінічних маршрутів ведення пацієнток із високим ризиком СГЯ. Особливо доцільним є його застосування у пацієнток із високим оваріальним резервом, синдромом полікістозних яєчників, надмірною відповіддю на оваріальну стимуляцію, високими рівнями естрадіолу, а також при наявності метаболічних або запальних факторів ризику.

Матеріали дисертації можуть бути використані у навчальному процесі закладів вищої медичної освіти та системі післядипломної підготовки лікарів акушерів-гінекологів і репродуктологів.

Зауваження щодо змісту дисертації та її оформлення

Дисертаційна робота виконана на належному науково-методичному рівні, принципів зауважень щодо її змісту та оформлення немає.

Водночас у порядку наукової дискусії вважаю за доцільне висловити такі побажання:

1. У практичних рекомендаціях доцільно було б більш чітко представити критерії вибору між свіжим ембріотрансфером і стратегією «freeze-all» залежно від рівня естрадіолу, кількості отриманих ооцитів, наявності асцити, показників гемоконцентрації та загального клінічного стану пацієнтки.

2. Бажано було б ширше окреслити роль метаболічної корекції до початку контрольованої оваріальної стимуляції, особливо у пацієнток із надлишковою масою тіла, інсулінорезистентністю або синдромом полікістозних яєчників.

Зазначені зауваження мають дискусійний характер, не знижують наукової і практичної цінності дисертаційної роботи та не впливають на загальну позитивну оцінку дослідження.

Запитання для дискусії

1. Які клініко-лабораторні критерії, на Вашу думку, є найбільш вагомими для прийняття рішення щодо відтермінованого перенесення ембріонів у пацієнток із високим ризиком СГЯ?

2. Чи може метаболічна корекція на етапі підготовки до програми ДРТ знизити ризик розвитку СГЯ і покращити прогноз ранньої вагітності?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Гафійчука Миколи Григоровича «Профілактика невиношування вагітності у жінок із синдромом гіперстимуляції яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій», виконана у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика під керівництвом доктора медичних наук, професора Горбунової Ольги

Володимирівни, є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що мають істотне теоретичне та практичне значення для акушерства, гінекології та репродуктивної медицини.

У дисертації вирішено актуальне науково-практичне завдання сучасної медицини – удосконалення профілактики невиношування вагітності у жінок із високим ризиком синдрому гіперстимуляції яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій шляхом розроблення персоналізованого алгоритму оцінки ризику, профілактики та супроводу ранньої вагітності.

За актуальністю, обсягом виконаного дослідження, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, достовірністю отриманих результатів, повнотою їх опублікування, доброчесністю та відповідністю спеціальності дисертаційна робота повністю відповідає вимогам пунктів 6, 7, 8 **Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії**, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року, та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року.

Автор дисертації «**Профілактика невиношування вагітності у жінок із синдромом гіперстимуляції яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій**» Гафійчук Микола Григорович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

професор кафедри акушерства та гінекології

Одеського національного

медичного університету МОЗ України

професор, доктор медичних наук



Олена НОСЕНКО

СВІДЧУЮ

Офіційний секретар Одеського
національного медичного університету