

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Потапова Валентина Олександровича на дисертацію Орлової Юлії Андріївни «Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг ендометріїдної хвороби», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222-Медицина

Актуальність обраної теми дисертації.

Ендометріоз – це хронічна мультифакторна та досить поширена патологія (за даними ВООЗ 10% жінок всього світу має даний встановлений діагноз) з можливістю розташування ендометріїдних гетеротопій не тільки у органах репродуктивної системи, а і у інших системах організму, тому вона по праву має назву «ендометріїдна хвороба». Класична важка клінічна симптоматика з вираженим больовим синдромом, порушеною менструальною та репродуктивною функціями супроводжує майже кожну другу жінку з вказаною патологією.

Невизначеність етіопатогенезу ендометріїдної хвороби ставить виклик для науковців та практикуючих лікарів вже багато років, однак однозначної, чітко сформованої теорії розвитку при цій патології сьогодні не існує.

Вагомим однак вважається вплив асептичного хронічного запалення у патогенезі ендометріозу, що виникає на фоні збільшення кількості макрофагів у різних середовищах організму такої жінки. Цікавим та відкритим питанням залишається аспект активації та поляризації макрофагів та впливу факторів, що сприяють цим процесам на розвиток ендометріїдної хвороби.

Недостатня визначеність патогенезу ендометріїдної хвороби напряду впливає на діагностичні та лікувальні можливості практикуючого лікаря при даній патології, адже згідно нормативним документам ведення хворих з ендометріїдною хворобою, підтвердження діагнозу можливо лише з використанням інвазивних методів діагностики.

Тому обрана тема дисертаційної роботи Орлової Ю. А. «Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг ендометріоїдної хвороби» не визиває сумніву за своє актуальністю.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Орлової Ю. А. є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності, та гінекологічних захворюваннях» (номер державної реєстрації 0117U005253, термін виконання 2017–2021 роки).

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у дисертації.

Автором дисертаційної роботи особисто проведений патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, проаналізовано літературні джерела з досліджуваного наукового напрямку. Сумісно з науковим керівником сформовані мета та завдання дослідження, та підібрані методики обстежень. Автором самостійно були відібрані пацієнти для дослідження, проведені співбесіда, клінічний огляд, загальноклінічні дослідження пацієток. Забір матеріалу робився дисертантом сумісно з лікарями лікувальних закладів, а лабораторна діагностика (імуноферментне та спектрофотометричне дослідження) проведено сумісно з співробітниками Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету, та із співробітниками кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету. Отримані результати проведених досліджень були проаналізовані та узагальнені сумісно з науковим керівником. Автором особисто проведено статистичну обробку даних та написані всі розділи дисертаційної роботи, висновки, практичні рекомендації, підготовлені, та оприлюднені наукові статті з результатами даної роботи, які були висвітлені на науково-практичних конференціях.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Висвітлені наукові положення в дисертаційній роботі Орлової Ю. А. є достовірними, базуються на проведеній ретроспективній оцінці та достатній кількості, та обсягу фактичного матеріалу, а сформовані групи є репрезентативними. Етапи та дизайн дослідження є логічними, поступовими та відповідають сформованій меті, та завданням наукової праці. Методи дослідження, що обрані та представлені в дисертації є сучасними, та інформативними. Проведена статистична обробка отриманих даних робилась доцільними та адекватними методами оцінки, що дозволяє стверджувати про достовірність отриманих результатів.

Викладання даних в дисертаційній роботі є послідовним та стилістично правильним. Висновки наукової роботи ґрунтовні, повністю відповідають завданням та поставленій меті дослідження, а наведені практичні рекомендації чітко впливають з отриманих наукових положень.

Новизна результатів дисертації.

Автором дисертаційної роботи уточнено предиктори розвитку ендометріюїдної хвороби, що є важливим в практиці лікаря, особливо на етапі первинної діагностики.

Встановлено, що у розвитку ендометріюїдної хвороби важливу функцію має фенотип макрофагів M2 в перитонеальній рідині, а також за рахунок даного фенотипу макрофагів виникає прогресування вказаної хвороби.

Вперше доведено, що макрофагальний колонієстимулюючий фактор – CSF-1 (колонієстимулюючий фактор-1), будучи маркером хронічного проліферативного запалення, значно зростає у менструальній крові жінок з ендометріюїдною хворобою у 1,42 рази та в 1,2 рази у перитонеальній рідині таких жінок. Автором узагальнено, що CSF-1 в перитонеальній рідині впливає на поширеність злукового процесу органів малого тазу.

Вперше визначена можливість використання визначення вмісту CSF-1 у менструальній крові для контролю за лікуванням ендометріюїдної хвороби.

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації.

Основні результати дисертаційної роботи Орлової Ю.А. відображені у 10 наукових працях, з яких 4 публікацій, що опубліковані у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України, 2 публікацій, що опубліковані у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, 4 публікації у збірках матеріалів науково-практичних заходів;

Відповідно пункту 8 Постанови «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 р. № 44 до публікацій здобувача за темою дисертації із вищевказаних зараховуються:

- 3 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України.

- 2 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus.

Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання.

Дисертанткою було проведено розв'язання складної задачі сучасного акушерства та гінекології, що стосується патогенетичних ланок ендометріоїдної хвороби. Доведена фундаментальна роль макрофагів фенотипу M2 та CSF-1 у патогенезі вказаної хвороби. На основі отриманих та висвітлених результатів запропонована діагностика ендометріоїдної хвороби з неінвазивним забором матеріалу (менструальна кров) для дослідження вмісту CSF-1 та доведена можливість використання визначення вмісту CSF-1 у перитонеальній рідині для діагностики вказаної хвороби.

Основні наукові положення, що висвітлені в дисертаційній роботі впроваджено в клініко-діагностичний процес КП «Міський клінічний пологовий будинок ПМР» м. Полтава, КП «Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер ПОР» м. Полтава, КП «Полтавська центральна районна клінічна

лікарня ПМР» м. Полтава, КП «5-а Міська клінічна лікарня ПМР» м. Полтава та навчальний процес кафедри акушерства і гінекології № 1 Запорізької медичної академії післядипломної освіти м. Запоріжжя, кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету м. Полтава.

Повнота викладення матеріалів дисертації. Оцінка структури дисертації.

Будова дисертації Орлової Ю.А. має типову, загальноприйнятую структуру. Дисертації викладена українською мовою на 212 сторінках друкованого тексту та містить: анотацію (українською та англійською мовами разом з списком опублікованих праць), вступ, літературний огляд, опис матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, розділ аналізу та обговорення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список літератури та додатки. Список літератури містить 284 наукових джерела, що в більшості випадків датовані останніми 10 роками, з яких 101 джерело – кирилицею, 183 – латиницею. Робота містить 18 таблиць та ілюстрована 37 рисунками, з яких 2 – фотографії.

У **вступі** даної дисертаційної роботи наводяться вичерпні дані про актуальність обраного наукового напрямку, чітко представлені мета та завдання дослідження, визначені об'єкт та предмет дослідження, описані методи дослідження, які повністю відповідають вимогам мети та завданням дисертаційної роботи. Слід зазначити, що у вступній частині детально та обґрунтовано представлена наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, а також наведені дані, щодо особистого внеску здобувача, впровадження результатів дослідження, їх апробації на науково-практичних конференціях, публікації автора та структура, та обсяг дисертації. Вступ викладений українською мовою на 8 сторінках комп'ютерного тексту.

У першому розділі (**актуальні питання патогенетичних особливостей ендометріїдної хвороби та сучасні підходи до діагностики та лікування (огляд літератури)**), який складається з трьох підрозділів, наведений узагальнений аналіз літературних даних, що обґрунтовує напрямок дисертаційної роботи та відображає обізнаність дисертантки. Даний розділ має достатню

кількість посилань на літературні джерела останніх 10 років. В розділі наводиться деталізована сучасна інформація про етіологію, поширеність, патогенез, клінічну картину, якість життя, діагностику та лікування ендометріїдної хвороби та особлива увага приділяється прозапальному підґрунтю вказаної хвороби. Написаний огляд літератури завершується власними висновками та постановкою масштабу проблеми, що вивчається. Розділ викладений українською мовою на 28 сторінках комп'ютерного тексту.

Другий розділ (**матеріали та методи дослідження**), який складається з 2 підрозділів та 10 підпунктів, розгорнуто та вичерпно надає інформацію про методику формування груп, етапи та дизайн дослідження, критерії включення та виключення з дослідження. Поглиблено наводяться описи методів дослідження, що використані в роботі авторки. Представлений широкий перелік використаних високоінформативних статистичних методів обробки даних. Розділ викладений українською мовою на 16 сторінках комп'ютерного тексту та містить 3 таблиці.

В третьому розділі (**описова ретроспективна оцінка перебігу ендометріїдної хвороби у жінок; особливості діагностики та лікування захворювання**) наведені дані ретроспективного характеру, що отримані при поглибленому вивченні 61 історії хвороб хворих з підтвердженою гістологічним дослідженням ендометріїдною хворобою, які були прооперовані з приводу вказаної патології. Описана детальна інформація про перебіг ендометріїдної хвороби у таких жінок. Розділ написано українською мовою на 22 сторінках, проілюстровано 12 малюнками та 2 таблицями, наприкінці наведено підсумовуючий висновок, про сприятливий преморбідний фон для ендометріїдної хвороби, а саме надлишкову вагу, перебіг менструального циклу у таких жінок, високу частоту рецидивів та недостатню ефективність діагностики неінвазивного характеру.

В четвертому розділі (**загальна клінічна характеристика обстежуваних жінок**) надається вичерпна інформація другого етапу дослідження, а саме проспективного дослідження. Наведені порівняльні дані 80 жінок, що були поділені на 2 порівняні групи дослідження: жінки з ендометріїдною хворобою

(50 жінок) та без неї (30 жінок). В розділі достовірно розраховані та визначені фактори ризику розвитку ендометріюїдної хвороби: до яких увійшли: перенесений сальпінгоофорит, перша група крові та психологічне перенавантаження. Розділ закінчується узагальнюючими висновками, викладений українською мовою на 20 сторінках комп'ютерного тексту, наводиться з 1 малюнком та 9 таблицями, що полегшують сприймання змісту.

В п'ятому розділі (**особливості неінвазивних та інвазивних методів дослідження при ендометріюїдній хворобі**) авторкою ґрунтовно та вичерпно показана недостатня інформативність неінвазивної діагностики ендометріюїдної хвороби (у 48,19% жінок з зазначеною патологією відмічалось підвищення СА-125, у 10% жінок - підвищення HE-4, підтвердження ендометріюїдної хвороби за допомогою ультразвукової діагностики органів малого тазу у 65,9% випадків) та особливості візуальної картини вказаної хвороби при інвазивних методах дослідження (злуковий процес органів малого тазу зустрічався у 1,71 разів частіше у жінок з ендометріюїдною хворобою, найпоширеніша стадія ендометріюїдної хвороби - 3). Розділ складається з 3 підрозділів, написаний українською мовою на 15 сторінках, ілюстрований 9 малюнками та 2 таблицями, та підсумовується висновками.

Шостий розділ (**особливості каскадних ланок запального процесу та основних діагностичних маркерів при ендометріюїдній хворобі**) дисертаційної роботи складається з двох підрозділів. Підтверджений за рахунок визначення активності маркерних ензимів макрофагів M1 та M2 (iNOS та Arg1) вагомий вплив макрофагів фенотипу M2, що переважали в перитонеальній рідині в 2 рази більше у жінок з ендометріюїдною хворобою в порівнянні з жінками без даної патології. Також доведено, що з прогресуванням стадії ендометріюїдної хвороби (з 3 до 4 стадії) в перитонеальній рідині жінок виникає переключення з пулу макрофагів фенотипу M1 на фенотип M2. Отже, детально розкрита патогенетична роль макрофагального ланцюга у ендометріюїдній хворобі. Автор вичерпно висвітлює, що у жінок з ендометріюїдною хворобою достовірно підвищується рівень маркеру хронічного проліферативного запалення CSF-1 як у

перитонеальній рідині (сприяючи ще й розповсюдженості злукового процесу органів малого тазу), так і у менструальній крові, та наголошує про можливість використання даного маркера для діагностики хвороби. Підсумовується розділ висновками, викладений грамотно, українською мовою на 17 сторінках, ілюстрований 11 малюнками та 2 таблицями.

Сьомий розділ (**оцінка ефективності комплексного лікування ендометріїдної хвороби**) переконливо доводить обов'язкову необхідність консервативного лікування після хірургічного, що підтверджується у 2,9 рази зменшеним больовим синдромом за значеннями візуальної аналогової шкали та значно зменшеним у менструальній крові рівнем CSF-1 жінок з ендометріїдною хворобою, що отримали послідує гомональне та протизапальне лікування. Розділ узагальнений власними висновками, викладений українською мовою на 8 сторінках, містить 3 малюнки.

У розділі «**Аналіз та обговорення отриманих результатів**» дисертаційної роботи автор послідовно та структуровано проводить порівняння отриманих власних даних з даними світової сучасної літератури. Розділ містить достатню кількість посилань на літературні джерела та узагальнюючу схему патогенезу ендометріїдної хвороби (за отриманими авторкою даними), що покроково описує ланки вказаної нозології. Логіка викладання даного розділу підтверджує глибоку обізнаність автора про досліджувану проблему. Розділ викладений українською мовою на 23 сторінках, містить 1 малюнок (схема).

Сформовані висновки та практичні рекомендації повністю відповідають меті та поставленим завданням дослідження, чітко підсумовують цілісність проведеної дослідної роботи та викладені лаконічно українською мовою.

Список літератури оформлений згідно відповідних вимог.

При проведенні аналізу дисертаційної роботи не виявлено порушення автором вимог академічної доброчесності.

Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо змісту та оформлення.

При розгляді дисертаційного рукопису Орлової Юлії Андріївни слід наголосити

на видатну значущість та актуальність даної роботи для акушерства та гінекології. Однак є необхідним вказати на певні недоліки та зауваження до вказаної роботи.

В розділі «Огляд літератури» забагато та надто деталізовано наводяться дані про існуючі патогенетичні аспекти ендометріїдної хвороби. Розділ «матеріали і методи» дещо перенавантажений описами використаних методик дослідження. У тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки.

Вказані недоліки та зауваження не знижують актуальність, практичне значення та наукову цінність дисертаційної роботи. Загальна оцінка роботи – позитивна.

В порядку дискусії виникла необхідність у відповіді на деякі **запитання**:

1. Як ви поясните розвиток злукового процесу органів малого тазу при ендометріїдній хворобі?
2. Чи вважаєте ви необхідним використовувати у жінок з непліддям визначення CSF-1 у менструальній крові?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Орлової Юлії Андріївни «Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг ендометріїдної хвороби», яка виконана на кафедрі акушерства і гінекології № 1 під керівництвом д. мед. н., професора Громової Антоніни Макарівни у Полтавському державному медичному університеті МОЗ України, що представлена за здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальності - 222 - Медицина є самостійним, завершеним науковим дослідженням, виконаним на сучасному рівні, в якому отримані новітні і узагальнюючі дані про патогенетичні ланки запального підґрунтя ендометріїдної хвороби, висвітлена роль поляризації макрофагів та CSF-1 при вказаній патології та продемонстровані нові діагностичні можливості з використанням виміру CSF-1 у перитонеальній рідині та менструальній крові.

За своєю актуальністю теми, обсягом та методологією досліджень, представлених в роботі матеріалів, повнотою викладу, доведеною новизною,

обґрунтованістю наукових положень, достовірністю отриманих результатів, а також практичним значенням, дисертація Орлової Юлії Андріївни «Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг ендометріюїдної хвороби» відповідає вимогам, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Орлова Юлія Андріївна має необхідний рівень компетентностей та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю - 222 Медицина.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри акушерства
та гінекології Дніпровського державного
медичного університету
д. мед. н., професор

