

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора
Гладчука Ігоря Зіновійовича на дисертацію Орлової Юлії Андріївни
«Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг
ендометріюїдної хвороби», подану на здобуття наукового ступеня доктора
філософії за спеціальністю 222-Медицина

Актуальність обраної теми дисертації.

Поширеність ендометріозу серед жінок від 15 до 49 років вже становила 1,7 млрд. жінок зі всього світу на 2010 рік та має тенденцію до збільшення. Якість життя жінок, що хворіють на ендометріюїдну хворобу значно знижена, що пояснюється виснажливим інтенсивним хронічним больовим синдромом у 50%, непліддям - у 80%, диспареунією – у 75% та аномальними матковими кровотечами.

Ендометріюїдна хвороба не є новою, адже початок її вивчення описаний ще 150-160 років тому назад і хоча кожна хвороба починається з її патогенезу, щодо ендометріюїдної хвороби, незважаючи на великій проміжок часу дослідження, на сьогодні не має конкретних даних та існують лише теорії розвитку.

Розповсюдженим припущенням до якого все більш прискіпливу увагу приділяють науковці, при розгляді ендометріюїдної хвороби, вважається участь у патогенезі хвороби макрофагального ланцюга. Однак прерогативна роль класично активованих макрофагів (фенотип M1) чи альтернативно активованих макрофагів (M2) при ендометріюїзі описана недосконало. Недостатньо даних в сучасній науковій літературі присвячено й залученню колонієстимулюючого фактору-1 (CSF-1) до розвитку вказаної патології, хоча CSF-1 є вагомим фактором, що приймає участь у жіночій репродукції.

Розробка нових методів діагностики є вагомим питанням, адже початок розвитку хвороби припадає на вік встановлення менархе, клінічна картина може

бути атиповою, а єдиним методом достовірної діагностики вважається гістологічне дослідження. Враховуючи хронічний перебіг ендометріозу та підвищення відсотку рецидиву протягом 5 років від радикального оперативного лікування має сенс контролювати перебіг ендометріюїдної хвороби, однак діагностичні можливості цього питання вкрай обмежені.

Саме тому тема представленої дисертації безсумнівно є високо актуальною як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація Орлової Ю.А. виконана згідно науковому напрямку кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету МОЗ України та є фрагментом кафедральної НДР «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності, та гінекологічних захворюваннях» (Державний реєстраційний номер 0117U005253).

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

Дисертанткою самостійно опрацьовані сучасні літературні джерела, проведений патентно-інформаційний пошук за науковим напрямком дисертації та обґрунтована її актуальність. Автором, разом з науковим керівником д. мед. н., професором Громовою А. М. окреслена мета, завдання дисертаційного дослідження. Згідно поставленої меті та завданням дисертації проведений підбір методів дослідження сумісно з науковим керівником. Дисертантом особисто проведено первинний огляд, співбесіда з пацієнтами, що включені у дослідження та загальноклінічні дослідження, проведений забір менструальної крові та сумісно з лікарями лікувальних закладів проведено забір перитонеальної рідини. Лабораторні та інструментальні дослідження проведені сумісно з співробітниками відповідних лікувальних та наукових закладів. Отримані результати проведеної роботи було піддано ретельному аналізу та підсумуванню дисертанткою разом з науковим керівником. Статистичний аналіз та обробка результатів проведених досліджень, всі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації, а також

статті за напрямом дисертаційної роботи написані особисто автором і висвітлені на науково-практичних конференціях.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.

Дослідження проводилось на базі кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету, кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету, Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету, низці лікувальних закладів міста Полтави та виконано на високому науково-практичному кваліфікаційному рівні.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Представлені нові наукові дані і висновки дисертації автора є достовірними та обґрунтованими, що були сформовані на проведеній клініко-лабораторній діагностиці 80 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на дві співставимі групи: 50 жінок з ендометріюїдною хворобою та 30 жінок – без ендометріюїдної хвороби (проспективне дослідження) та аналітичній роботі з 61 історією хвороби жінок репродуктивного віку з підтвердженою ендометріюїдною хворобою (описова ретроспективна оцінка). Обрані методи обстеження, що описані в дисертації, цілком реалізують поставлену мету та завдання дослідження. Статистична обробка фактичного матеріалу проводилась за рахунок широкого спектру адекватних та переконливих статистичних методів.

Проведені дослідження в дисертаційній роботі виконані з дотриманням морально-етичних норм та основних положень з питань біоетики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Висновки та практичні рекомендації цілком відповідають меті та поставленим завданням дисертації та логічно узагальнюють дисертаційну роботу.

Новизна результатів дисертації.

Дисертанткою доповнені фактори ризику розвитку ендометріюїдної хвороби, що отримуються на етапі збору анамнезу хворої.

Уточнено характеристики больового синдрому при ендометріюїдній хворобі.

Доведено важливу роль поляризації макрофагів у патогенезі ендометріюїдної хвороби, а саме безпосередню участь субпопуляції макрофагів M2 в перитонеальній рідині у розвитку вказаної патології.

Встановлено вперше, що CSF-1, як фактор який сприяє поляризації макрофагів M2, є ключовою ланкою у патогенезі ендометріюїзу та впливає на прогресування злукового процесу органів малого тазу при ендометріюїдній хворобі, та міститься у високих концентраціях у менструальній крові, та перитонеальній рідині жінок з ендометріюїдною хворобою.

Доведено доцільність використання визначення вмісту CSF-1 для діагностики (у менструальній крові та перитонеальній рідині) та контролю за перебігом ендометріюїзу (у менструальній крові).

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації.

Основні результати та наукової положення дисертаційної роботи Орлової Ю. А. повністю оприлюднені у 10 друкованих 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.

Наукове та практичне значення даної дисертаційної роботи полягає в доповненні та складанні цілісної сучасної картини патогенезу ендометріїдної хвороби за участю саме макрофагального ланцюга та факторів, що сприяють поляризації макрофагів.

Доказана та обгрунтована необхідність у використанні маркера хронічного проліферативного запалення при ендометріїдній хворобі CSF-1 для його визначення у перитонеальній рідині, та що особливо важливо - у менструальній крові (неінвазивне отримання матеріалу) для діагностики хвороби.

Отримані та висвітлені в дисертації наукові положення впроваджено в клініко-діагностичний та навчальний процес низки лікувальних та освітніх закладів України.

Повнота викладення матеріалів дисертації. Оцінка структури дисертації.

Дисертація Орлової Юлії Андріївни викладена за класичною структурою, академічним стилем української мови на 212 сторінках комп'ютерного набору, оформлена згідно діючих вимог відповідних нормативних документів України та складається з: анотації, вступу, аналітичного літературного огляду, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, розділу аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатків. В роботі наведено 18 таблиць та 37 малюнків, з яких 2 – фотографії.

Анотація представлена українською та англійською мовами, оформлена належним чином.

Список літератури дисертації представлений 284 науковими джерелами (101 джерело – кирилицею, 183 – латиницею).

Вступна частина дисертації побудована згідно чинних вимог з всіма необхідними кваліфікаційними положеннями дисертації, чітко та лаконічно окреслює масштаб, та актуальність науково-практичної проблеми, що вивчається. Мова викладання вступу – українська на 8 сторінках комп'ютерного набору.

Перший розділ (огляд літератури) містить три підрозділи, де автор дисертації вичерпно наводить результати аналітичного опрацювання сучасних вітчизняних та зарубіжних першоджерел, де вичерпно розкриває актуальність, наявні відомі причини розвитку ендометріюїдної хвороби, поширені теорії патогенезу хвороби з акцентуванням уваги на прозапальні та проонкогенні аспекти при ендометріюїдній хворобі, а також діагностичні та лікувальні можливості при зазначеній патології. Огляд літератури викладений українською мовою на 28 сторінках, академічно, ґрунтовно та сприймається легко.

В другому розділі представлені матеріали та методи дослідження. Розділ містить 2 підрозділи та 10 пунктів, де автор дисертації наводить принципи та критерії формування груп, що відповідають чинним вимогами та містять достатню кількість пацієнток. В даному розділі автор детально розкриває всі етапи дослідження, методологію їх покрокового виконання. Методи дослідження, що використані в роботі є сучасними, високоінформативними та надають змогу повноцінно розкрити зазначені мету та завдання роботи. Статистичні методи, що використані в роботі охоплюють великий спектр та є достовірними. Розділ надрукований українською мовою на 16 сторінках, має 3 таблиці.

Третій розділ присвячений описовій ретроспективній оцінці перебігу ендометріюїдної хвороби у жінок та особливостям діагностики та лікування захворювання, де за анамнестичними даними достатньої кількості історій хвороб жінок з встановленою та підтвердженою ендометріюїдною хворобою (61 історія хвороб жінок, що були госпіталізовані за показаннями до хірургічного лікування ендометріозу) встановлено фактори, що супроводжували перебіг хвороби та можливості її діагностики. Розділ викладений українською мовою на 22 сторінках, містить 2 таблиці та 12 малюнків, що полегшують сприйняття поданого матеріалу.

Четвертий розділ дисертації охоплює загальну клінічну характеристику обстежуваних жінок проспективного дослідження, де розкривається повноцінна картина анамнезу та клінічного ведення пацієнток. Автор проводить порівняння сформованих репрезентативних груп жінок дослідження й переконливо розкриває

фактори, що сприяли підвищенню вірогідності розвитку ендометріюїдної хвороби. Розділ викладений українською мовою на 20 сторінках комп'ютерного набору, ілюстрований 1 малюнком та 9 таблицями.

П'ятий розділ дисертації, має 3 підрозділи, де дисертант детально розкриває особливості неінвазивних та інвазивних методів дослідження при ендометріюїдній хворобі. В розділі показане порівняння показників СА-125, HE-4 у жінок з ендометріюїдною хворобою та при її відсутності, та наголошується, що дані показники в аспекті ендометріюїзу - не показові, не змінюються від стадії ендометріюїзу, та не корелюють між собою у пацієток з вказаною патологією. Автором акцентується увага на результатах ультразвукової діагностики, що при світових даних о своїй високій специфічності в діагностиці ендометріюїзу однак показала визначення ендометріюїдної хвороби у 65,9% випадків. В розділі дисертантом чітко описана візуалізація ендометріюїдної хвороби при інвазивному (лапароскопічному та лапаротомічному) втручанні. Розділ викладений українською мовою на 15 сторінках, ілюстровано малюнками, загальною кількістю - 9 та таблицями, загальною кількістю 2.

В шостому розділі представлені дані особливостей каскадних ланок запального процесу та основних діагностичних маркерів при ендометріюїдній хворобі. Розділ складається з двох підрозділів та поступово та детально розкриває ланцюги патогенезу ендометріюїдної хвороби за участі макрофагів та CSF-1 у різних субстратах, з можливої ініціації хвороби до прогресування стадії ендометріюїдної хвороби та продемонстрована можливість використання CSF-1 з діагностичною метою для постановки діагнозу ендометріюїзу. Викладений розділ на 17 сторінках, українською мовою та містить 11 малюнків та 2 таблиці.

Сьомий розділ присвячений оцінці ефективності комплексного лікування ендометріюїдної хвороби, що включав в себе оперативне лікування та подальше консервативне ведення жінок з ендометріюїдною хворобою з використанням гормональних та нестероїдних протизапальних препаратів. Дисертантом висвітлений результат як лише оперативної тактики лікування хвороби, так і комплексне лікування з наступним консервативним лікуванням, що оцінювалось

за допомогою повторного використання ВАШ, та вимірювання показників CSF-1 у менструальній крові хворих. Автором доведено покращення цих показників у жінок з наявним комплексним лікуванням та відмічена стабілізація хвороби. Розділ написаний на 8 сторінках друкованого тексту, містить 3 малюнка.

Аналіз та обговорення отриманих результатів викладений українською мовою на 23 сторінках, узагальнює всю дисертаційну роботу автора, написаний цікаво, дуже ґрунтовно з аналізом отриманих результатів дослідження та поступовим порівнянням з даними світової літератури. В розділі наведена схема достовірно доведеного патогенезу ендометріїдної хвороби.

Наприкінці дисертації представлено 6 висновків, що повністю відповідають меті та поставленим завданням дослідження та вичерпно показують усі наукові положення дисертації. Практичні рекомендації доцільні, актуальні та логічно витікають з результатів дисертації.

Список літератури оформлений належним чином та складається переважно з джерел останніх років.

При вивченні дисертаційної роботи автора та публікації за темою дисертації не виявлено порушення академічної доброчесності.

Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Орлової Ю.А. є самостійною та повністю завершеною науковою працею, що привносить значний вклад у розуміння ланок патогенезу ендометріїдної хвороби та відкриває нові можливості індивідуалізованого ведення таких хворих, заслуговує на загальну позитивну оцінку. До зауважень до дисертації можливо віднести: поодинокі стилістичні помилки та занадто деталізований 4 розділ роботи, проте це не зменшує цінність, наукову теоретичну та практичну новизну дисертаційної роботи, та не є принциповим.

Питання, які виникли під час розгляду дисертації:

1. Як Ви вважаєте, з якого віку доцільно проводити обстеження з використанням CSF-1 у менструальній крові при наявності вираженого больового синдрому під час менструації?
2. На Вашу думку чи необхідно проводити визначення CSF-1 у жінок з клінікою активного ендометріозу у разі відсутності ознак хвороби на ультразвуковому дослідженні органів малого тазу?

ВИСНОВОК

Дисертація Орлової Юлії Андріївни «Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг ендометріюїдної хвороби», яка подана за здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальності 222 - Медицина є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто на високому науковому рівні, в якій вирішена актуальна проблема сучасного акушерства і гінекології щодо патогенетичних ланок «каскадного запалення» ендометріюїдної хвороби, отримані переконливі дані про важливість поляризації макрофагів та CSF-1 при даній хворобі, доказана доцільність використання CSF-1 для діагностики зазначеної патології.

За актуальністю проблеми, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичним значенням, достовірністю одержаних результатів, ґрунтовністю висновків 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 заслуговує на

присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри акушерства та гінекології

Одеського національного медичного університету

д. мед. н., професор



Ігор Гладчук

Підпис професора Ігоря Гладчука

ЗА СВИДЧУЮ

В.О. Великою секретарем

Кривор.

3. 10. 2022 р.



Тетяна Антоненко