

## РЕЦЕНЗІЯ

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.**

За сучасними даними ендометріїдна хвороба залишається важливою медичною та соціальною проблемою. Ендометріоз займає третє місце в структурі гінекологічних захворювань, загальна поширеність серед жінок різного віку становить до 10%, жінок репродуктивного віку до 70%.

На сьогодні відомо про ураження ендометріозом не тільки тканин репродуктивного тракту, але й екстрагенітальних органів та систем. Хронічне, схильне до рецидивів захворювання, важко піддається корекції, має виснажливу клінічну картину. Хронічний тазовий біль, аномальні маткові кровотечі, зниження репродуктивної функції порушують нормальний ритм життя жінки.

Наразі існує безліч теорій розвитку захворювання, однією з яких є імунологічна, яка відводить провідну роль процесу поляризації макрофагів, субпопуляціям M1, M2 та факторам, безпосередньо пов'язаним з процесом поляризації – макрофагальному та гранулоцитарно-макрофагальному колонієстимулюючим факторам росту MCSF та GM-CSF. Однак чіткої картини впливу субпопуляцій макрофагів та вказаних факторів при ендометріозі немає.

Невирішені питання патогенезу ендометріїдної хвороби призводять до втрати можливості ранньої діагностики, насамперед неінвазивної діагностики, яка б дозволяла до оперативного втручання встановити діагноз і розпочати лікувальну тактику.

Враховуючи, що єдиним підтвердженням ендометріозу вважається гістологічне дослідження, а лікування ендометріїдної хвороби є

довготривалим, важливим є пошук засобів неінвазивної діагностики та подальшого контролю терапії.

Таким чином, тема даної дисертаційної роботи є актуальною, важливою та своєчасною.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота являється фрагментом НДР кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях», № державної реєстрації 0117U005253, термін виконання 2017-2021 р..

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

Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, визначено науковий напрямок та методологію дослідження. Спільно з науковим керівником визначені мета та завдання роботи. Самостійно проведений відбір пацієнтів, забір матеріалу. Особисто автором опрацьовані історії, проведені співбесіди та клінічне обстеження. Лабораторні (імуноферментні та спектрофотометричні) дослідження проведені спільно із співробітниками Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ) та кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету.

Разом з науковим керівником проаналізовані отримані результати досліджень. Самостійно виконаний статистичний аналіз та підрахунки, написані статі та тези доповідей, особисто написані всі розділи, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи. Особисто докладені результати дослідження на науково-практичних конференціях.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Основні положення, висновки та практичні рекомендації базуються на

достатній кількості матеріалу. Відповідно до дизайну дослідження проведена ретроспективна оцінка 61 історії хвороби жінок репродуктивного віку з ендометріюїдною хворобою, проспективне дослідження виконано за участі 80 жінок репродуктивного віку, що були поділені на дві співставимі групи. До основної групі увійшли 50 жінок з клінічно активною ендометріюїдною хворобою, до контрольної групи віднесені жінки без ознак ендометріозу. Критерії включення жінок до груп дослідження є адекватними.

Дисертанткою використані сучасні та високоінформативні методи дослідження, які відповідають поставленій меті та завданням дисертаційної роботи. Статистична обробка даних з використанням параметричних та непараметричних методів, адекватна оцінка якісних та кількісних показників вказує на високу достовірність та обґрунтованість отриманих результатів.

Висновки та практичні рекомендації обґрунтовані, повністю відповідають меті та завданням роботи та логічно її завершують. Робота виконана з дотриманням морально-етичних норм та основних положень біоетики згідно сучасних вітчизняних і міжнародних документів з біомедичних досліджень.

#### **Наукова новизна результатів.**

Автором доповнено фактори ризику розвитку ендометріюїдної хвороби, які можливо виявити на етапі збору анамнестичних даних. Уточнено та доповнено дані про больовий синдром при ендометріюїдній хворобі.

Встановлено та доповнено патогенетичну роль поляризації макрофагів, зокрема доведено вплив макрофагів фенотипу M2 в перитонеальній рідині на розвиток та підтримку хронічного запального процесу при ендометріюїдній хворобі. Вперше встановлено вплив домінуючого фенотипу макрофагів M2 в перитонеальній рідині на прогресію ступеня важкості.

Вперше розкритий вплив CSF-1 на розвиток та прогресування ендометріюїдної хвороби та встановлено підвищення його рівня в 1,2 рази в перитонеальній рідині та в 1,42 рази в менструальній крові.

Вперше встановлено, що CSF-1 впливає на поширеність злукового процесу органів малого тазу.

Вперше використаний метод неінвазивного моніторингу ендометріюїдної хвороби з визначенням рівня CSF-1 в менструальній крові при діагностиці ендометріюїдної хвороби та контролі за лікуванням.

**Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації.**

Матеріали дисертаційної роботи повністю відображені у 10 наукових працях, з яких 4 опубліковані у наукових виданнях, включених на дату публікації до переліку наукових фахових видань України, 2 опубліковані у періодичних наукових виданнях, що індексуються базами даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, 4 тез у матеріалах науково–практичних конференцій.

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 публікації до переліку наукових фахових видань України, 2 статті у періодичних наукових виданнях, що індексуються базами даних Web of Science Core Collection та/або Scopus.

Дані опублікованих робіт повністю висвітлюють усі наукові положення дисертаційної роботи.

**Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендацій щодо їх використання.**

Дана робота має важливе наукове та практичне значення. Вдосконалений патогенез ендометріюїдної хвороби та підтверджена роль хронічного запального процесу при даній патології. Визначена провідна роль макрофагів фенотипу M2 та маркеру CSF-1 в її розвитку.

Патогенетично обґрунтовано проведення неінвазивної діагностики за допомогою визначення концентрації CSF-1 як маркера ендометріюїдної хвороби у менструальній крові, визначення його вмісту під час оперативного лікування, що надає можливість навіть при відсутності візуалізації підтверджувати діагноз

та використання визначення показників CSF–I для контролю за лікуванням ендометріоїдної хвороби.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику та діагностичний процес комунального підприємства (КП) «Міський клінічний пологовий будинок» Полтавської міської ради (ПМР) (м. Полтава), КП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня» ПМР (м. Полтава), КП «5-а Міська клінічна лікарня ПМР» (м. Полтава), КП «Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної ради» (м. Полтава).

Основні наукові положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства і гінекології № 1 Полтавського державного медичного університету (м. Полтава) та кафедри акушерства і гінекології № 1 Запорізької медичної академії післядипломної освіти (м. Запоріжжя).

#### **Оцінка структури дисертації.**

Дисертаційна робота викладена традиційно українською мовою на 212 сторінках друкованого комп'ютерного тексту. Складається з анотації (українською та англійською мовами), вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, розділу, що висвітлює аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендації, списку використаних джерел, який складається з 284 найменувань (101 - кирилицею, 183– латиницею), додатків. Робота містить 37 рисунків, з яких 2 – фотографії, 18 таблиць.

У **Вступі** автором представлені сучасні літературні дані, які свідчать про актуальність роботи, обґрунтовується необхідність проведення дослідження. Даний розділ містить мету та завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, інформацію про методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, впровадження результатів дослідження, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження, публікації дисертантки та структуру та обсяг дисертації. Матеріал викладений на 8 сторінках.

**Розділ 1 «Огляд літератури»** на 28 сторінках структурно складається з трьох підрозділів, містить посилання на велику кількість іноземних та вітчизняних літературних джерел. У розділі представлені сучасні дані стосовно поширеності ендометріїдної хвороби, теорії її розвитку, наявні дані стосовно патогенетичних ланок ендометріїдної хвороби, типову та атипову симптоматику. Особливо акцентується увага на прозапальному та проонкологічному підґрунті ендометріїдної хвороби. Проаналізована відома на сьогодні інформація стосовно участі макрофагального ланцюга у патогенезі ендометріїдної хвороби, дискусійні питання, наведені вичерпні дані щодо CSF-1. В розділі описані сучасні діагностичні можливості та представлена інформація щодо лікування ендометріїдної хвороби.

Стиль викладення даного розділу свідчить про вміння автора аналізувати та узагальнювати літературні джерела, сприймається легко.

**Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження»** містить 2 підрозділи, викладений на 16 сторінках. Автором у даному розділі представлений дизайн та хід дослідження, розподіл жінок по групах, принципи їх формування. Чітко сформовані критерії включення та виключення з дослідження, що відповідають позиціям доказової медицини. В розділі представлені ґрунтовні описи всіх методів дослідження, що використовуються в дисертації. Використані автором методи є високоінформативними та сучасними, цілком відповідають меті та завданням роботи. Методи статистичної обробки даних дозволяють отримати достовірні результати.

**Розділ 3 «Описова ретроспективна оцінка перебігу ендометріїдної хвороби у жінок; особливості діагностики та лікування захворювання»** на 22 сторінках містить дані, які отримані з історій хвороб жінок з ендометріїдною хворобою щодо перебігу даної патології, особливостей діагностики та лікування. Розділ проілюстровано 2 таблицями та 12 рисунками, підсумовується висновком.

**Розділ 4 «Загальна клінічна характеристика обстежуваних жінок»** на 20 сторінках. В даному розділі представлена розширена інформація щодо груп

дослідження. Розподіл 80 жінок на групи обґрунтований, групи є репрезентативними. Розділ представлений 9 таблицями та рисунком, що забезпечує цілісне сприйняття. Проведений аналіз клінічних даних дозволив виявити значимі фактори ризику розвитку ендометріозу, об'єктивізувати дані больового синдрому.

Розділ закінчується підсумовуючими висновками.

**Розділ 5 «Особливості неінвазивних та інвазивних методів дослідження при ендометріїдній хворобі»** на 15 сторінках поділений на три підрозділи, в яких представлені дані щодо неспецифічних методів неінвазивної діагностики ендометріозу, таких як, визначення показників СА-125 та HE-4. Наведені особливості ультразвукового методу дослідження, яким підтверджений діагноз ендометріозу у 65,9% випадків. Показані особливості візуальної картини ендометріїдної хвороби при оперативному втручанні у жінок груп дослідження. Акцентовано, що єдиним методом підтвердження ендометріозу є гістологічна верифікація. Розділ містить 2 таблиці та 9 рисунків. Результати розділу підсумовані висновками.

**Розділ 6 «Особливості каскадних ланок запального процесу та основних діагностичних маркерів при ендометріїдній хворобі»** складається з двох підрозділів, в яких підтверджена визначна роль участі макрофагів фенотипу M2 у патогенетичних ланках ендометріїдної хвороби. Встановлена можливість використання показника CSF-1 як діагностичного маркера ендометріозу у перитонеальній рідині під час проведення оперативного лікування та у менструальній крові. Особливо слід відмітити, що визначення концентрації CSF-1 у менструальній крові є неінвазивним методом, тому має високі переваги та відкриває можливість ранньої діагностики ендометріїдної хвороби. Розділ на 17 сторінках написаний логічно, містить 2 таблиці та 11 рисунків, завершується висновками.

**Розділ 7 «Оцінка ефективності комплексного лікування ендометріюїдної хвороби»** на 8 сторінках містить ґрунтовну інформацію щодо ефективності обраної тактики лікування та вплив не тільки на больовий синдром, але і на показники CSF-1. Підтверджено, що використання довготривалої комплексної консервативної терапії стабілізує ендометріюїдну хворобу, що виявлялось в різниці показників CSF-1 у менструальній крові жінок, які приймали консервативну терапію після оперативного лікування, та жінок, які відмовились від подальшого лікування. Розділ ілюстровано 3 рисунками.

**Розділ 8 «Аналіз та обговорення результатів»** викладений на 23 сторінках. В даному розділі проведений глибокий аналіз та узагальнення результатів дослідження. Дисертантом проведено порівняння отриманих власних даних з вже відомими даними літератури. В розділі представлена достатня кількість посилань на вітчизняні та іноземні літературні джерела, схема патогенезу ендометріюїдної хвороби, запропонованою автором на основі отриманих результатів.

Висновки та практичні рекомендації повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи, аргументовані, базуються на отриманому фактичному матеріалі.

Перелік літературних джерел містить роботи переважно останніх років.

**Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення :**

Дисертаційна робота Орлової Юлії Андріївни «Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг ендометріюїдної хвороби» є самостійною завершеною науковою працею, в якій представлене нове розуміння патогенезу ендометріюїдної хвороби, розширені можливості інвазивної та неінвазивної діагностики хвороби, методу контролю за лікуванням та перебігом хвороби.



До зауважень можна віднести занадто розширений Огляд літератури та завелику кількість підрозділів у Розділі 2, які можна об'єднати. Також зустрічаються поодинокі стилістичні помилки.

Вказані зауваження не є принциповими, не зменшують актуальність, наукову та практичну цінність дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли наступні **запитання**:

1. Яким чином запальний процес впливає на перебіг ендометріоїдної хвороби?
2. Чому Ви обрали в якості маркеру визначення CSF-1, а не Ki-67, адже він є безпосереднім маркером проліферації?

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Орлової Юлії Андріївни «Патогенетичне обґрунтування впливу запального процесу на перебіг ендометріоїдної хвороби», представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина є самостійною завершеною науковою працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні. У роботі представлені нові, науково обґрунтовані дані стосовно патогенезу ендометріоїдної хвороби, представлені можливості інвазивної та неінвазивної діагностики, методу контролю за лікуванням та перебігом хвороби.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, обґрунтованістю та достовірністю отриманих результатів, наукової новизною і практичним значенням дисертація відповідає вимогам, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12.01.2017 р. та постановою Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» № 44 від 12.01.2022 р., а

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

Офіційний рецензент:  
професор кафедри фізіології  
Полтавського державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор



Л.Е. Весніна

