

ВІДГУК**офіційного опонента**

доктора медичних наук, професора

Гнатко Олени Петрівни на дисертаційну роботу

Флаксемберг Майї Аркадіївни

«Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку (патогенез, молекулярно-генетичні механізми розвитку, лікування, реабілітація репродуктивної функції)»,

подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність теми дослідження.

Збереження репродуктивного здоров'я є невід'ємною частиною демографічної політики України, у зв'язку з чим організація заходів, які спрямовані на покращення ефективності діагностики та лікування жінок із захворюваннями репродуктивних органів, залишається актуальною проблемою.

В умовах сьогодення залишається неухильно високою, а за даними деяких дослідників, навіть зростає частота найбільш поширеної гіперпроліферативної патології жіночих геніталій – лейоміоми матки. Поряд із цим відзначається зростання кількості вагітних жінок з лейоміомою матки або жінок з лейоміомою матки, які планують вагітність. Все це свідчить про необхідність розробки критеріїв ранньої діагностики та тактики ведення жінок з лейоміомою матки з метою збереження та відновлення репродуктивної функції.

Отже, представлена на рецензування дисертаційна робота присвячена досить актуальній проблемі сучасної гінекології – оптимізації діагностики та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного

віку.

Мета та завдання дослідження.

За мету дослідження автор поставив підвищення ефективності діагностики та лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки шляхом оптимізації комплексу лікувально-профілактичних заходів, що направлені на відновлення репродуктивного здоров'я, на основі вивчення генетично-молекулярних механізмів розвитку, особливостей клінічного перебігу, гормонального та імунного гомеостазу, морфофункціонального стану органів-мішеней та імуногістохімічних маркерів патологічного процесу.

Задля вирішення поставленої мети автором було поставлено дев'ять конкретних завдань, на основі вирішення яких стало можливим поетапно вирішити дану проблему та досягти мети дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів.

Розглядаючи питання наукової новизни, слід зазначити, що вона є безперечною. На основі проведених досліджень автором були встановлені нові ланки патогенезу пошкодження репродуктивної системи у жінок з лейоміомою матки та з'ясовані чинники безплідності та невиношування вагітності, за умов множинної лейоміоми матки.

Автор вперше у жінок українській популяції дослідив частоту поліморфізму генів рецепторів естрогенів, прогестерону та апоптозу за умов наявності лейоміоми матки, що дало змогу прогнозувати ризик розвитку та особливості перебігу даної патології.

Доведено, що зростання ризику розвитку лейоміоми матки пов'язане з наявністю генотипу *T1/T1* гена *PGR* та генотипів *397CC*, *351GG* і алелів *397C* та *351G* досліджуваних поліморфних варіантів гена *ESR1*.

Вперше встановлено, що наявність генотипів *397CC* гену *ESR1* та *119CC* гену *TP53* у поєднанні з супутнім запальним процесом органів

малого тазу призводить до ранньої маніфестації захворювання, швидкого росту вузлів і безплідності, що відкриває можливості профілактики прогресування захворювання. Визначено несприятливі поліморфізми генів рецептора естрогенів та гену рецептора прогестерону, що асоціюються із підвищеним ризиком розвитку лейоміоми матки з більш раннім початком захворювання і значуще більшими розмірами вузлів майже у 2,5 рази.

Вперше встановлено, що після гормональної терапії відзначається неоднорідність експресії рецепторів естрогенів, прогестерону за відсутності змін експресії факторів проліферації (Ki-67) та апоптозу (p53), що пояснює неефективність консервативної терапії і обґрунтовує доцільність хірургічного лікування.

Автором був розроблений комплексний підхід до лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з урахуванням генетичних, запальних, імунологічних, ендокринних чинників розвитку захворювання та доведена його ефективність.

Практичне значення одержаних результатів підтверджується тим що, на основі проведених досліджень встановленні чинники ризику розвитку лейоміоми матки та визначені фактори, які можуть впливати на ефективність лікування. Розроблено та впроваджено патогенетично обґрунтований поетапний диференційований комплекс лікувально-профілактичних заходів, що дозволяє оптимізувати лікування пацієнок з лейоміомою матки та порушеною репродуктивною функцією. В результаті проведених досліджень визначено оптимальні методи та способи органозберігаючого хірургічного лікування в залежності від розмірів і розташування вузлів, а також особливості проведення хірургічної корекції та медикаментозної терапії у пубертатному та ранньому репродуктивному віці.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації.

Представлена дисертація має класичну побудову та складається з анотацій, вступу, аналізу сучасного стану проблеми лейоміоми матки, 7 розділів власних досліджень, аналіз та обговорення результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій, списку літературних джерел.

В *першому розділі* представлений аналіз сучасних джерел вітчизняної та зарубіжної літератури з питань патогенезу, сучасних методів діагностики та лікувальної тактики за умов лейоміоми матки з метою корекції порушень репродуктивної функції. Методологічно розділ побудований правильно, складається з декількох підрозділів, які є логічно взаємопов'язаними, доповнюють один одного та містять резюмуюче закінчення.

У *другому розділі* подано детальний опис дизайну дослідження та використаних методів діагностики. З широкого спектру сучасних методів дослідження автором було обґрунтовано дослідження гормонального та імунного гомеостазу, морфофункціонального стану органів-мішеней та імуногістохімічних маркерів патологічного процесу. Крім того, привертає на увагу сучасних статистичний аналіз отриманих результатів з метою визначення ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

У *третьому розділі* представлено результати ретроспективного аналізу щодо встановлення частоти лейоміоми матки та її поєднання з іншою патологією в структурі гінекологічної захворюваності. Подані дані щодо особливостей клінічного перебігу лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Проведені дослідження встановили, що за умов поєднання лейоміоми матки з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза у 39,3 % жінок зустрічалася безплідність. При цьому, у жінок з первинною безплідністю найчастіше зустрічались

вузли малих розмірів, при вторинній – середніх, а для невиношування вагітності – великих розмірів. Був зроблений висновок, що для виношування вагітності розмір вузла, що перевищує та деформує порожнину матки – є критичним.

У *четвертому розділі* розкрито результати дослідження психоемоційний стан та стан молочних залоз у жінок з лейоміомою матки. Відповідно отриманим результатам дослідження у 62 % жінок з лейоміомою матки встановлено ознаки психологічного дискомфорту, при цьому депресивні зміни мали місце у 87 % обстежених жінок: істинно депресивний стан – у 33,2 % та субдепресивний стан – у 64,2 %.

П'ятий розділ присвячений вивченню анатомо-функціонального стану органів малого таза у жінок з лейоміомою матки за даними ультразвукових, доплерометричних досліджень. Цікавими є данні щодо доплерометричних особливостей лейоміоми матки різних типів. За результатами доплерометрії ступінь васкуляризації міоматозних вузлів залежала від локалізації вузлів і проліферативного потенціалу. Ввідтак, у 19,8 % за відсутності росту протягом тривалого часу спостерігався помірний ступінь кровопостачання з периферичним типом кровотоку.

У *шостому розділі* представлені дані щодо особливостей стану мікробіоценозу статевих шляхів, імунного та гормонального гомеостазу у жінок з лейоміомою матки. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що лейоміома матки розвивається на тлі значних порушень мікро-екології статевих шляхів, що супроводжується активацією специфічних та неспецифічних факторів гуморального імунітету, достовірним підвищенням сироваткових концентрацій Ig G, Ig A та лізоциму.

Сьомий розділ є надзвичайно цікавим, оскільки присвячений дослідженню морфофункціонального стану ендометрія та видалених

вузлів у жінок з лейоміомою матки. Отримані результати, як було зазначено вище мають безперечне як наукове, так и практичне значення.

У *восьмому розділі* представлені результати дослідження молекулярно-генетичних факторів розвитку лейоміоми матки. Важливо, що автор вперше в українській популяції вивчив частоту поліморфізму генів рецепторів естрогенів, прогестерону та апоптозу у жінок з лейоміомою матки, що дало змогу прогнозувати ризик розвитку та особливості перебігу даної патології.

У *дев'ятому розділі* подана оцінка ефективності комплексного лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. Як показали дослідження, розроблений діагностично-лікувальний алгоритм в залежності від віку жінки, репродуктивних намірів та результатів комплексного обстеження, дав змогу суттєво покращити результати лікування лейоміоми матки та відновлення репродуктивного здоров'я.

В цілому, слід зазначити, що дисертаційна робота добре ілюстрована таблицями, рисунками та графіками, які є і сучасними, і високоінформативними. Загальне враження від структури та методології викладення результатів дисертаційної роботи позитивне.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Усі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, розроблені діагностичні та лікувальні методики сприяють підвищенню ефективності діагностики та лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки шляхом оптимізації комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації цілком відображені у 24 друкованих праць, з них 20 статей у фахових виданнях (із них 1 стаття в зарубіжному виданні); 1 – в матеріалах та тезах конференцій; отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до широко використання в педагогічному процесі як післядипломної підготовки, так і безперервного професійного розвитку.

Оцінка ідентичності змісту автореферату і основних положень дисертації. Автореферат дисертаційного дослідження Флаксемберг Майї Аркадіївни «Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку (патогенез, молекулярно-генетичні механізми розвитку, лікування, реабілітація репродуктивної функції)» в повній мірі відображає зміст дисертації, відповідає головним її положенням, оформлений згідно з вимогами МОН України. Зміст автореферату та основних положень дисертаційної роботи є ідентичними.

Дисертація відповідає паспорту спеціальності 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату.

Говорячи про недоліки поданої наукової праці необхідно відзначити певну перевантаженість дисертації таблицями. Зауважень принципового характеру немає.

В якості дискусії бажано почути відповіді на кілька запитань:

1. Чи спостерігались випадки необхідності проведення хірургічного лікування після застосування ФУЗ-абляції лейоміоми матки?
2. Скільки курсів лікування препаратом міфепристон Ви призначали жінкам з лікувальною метою та які, на Вашу думку, є обмеження щодо тривалої терапії?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам

Міністерства освіти і науки України

Дисертація Флаксемберг Майї Аркадіївни «Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку (патогенез, молекулярно-генетичні механізми розвитку, лікування, реабілітація репродуктивної функції)», виконана на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за наукового консультування доктора медичних наук, професора Корнацької А.Г. є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної гінекології щодо підвищення ефективності діагностики та лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки шляхом оптимізації комплексу лікувально-профілактичних заходів, що направлені на відновлення репродуктивного здоров'я.

Дисертанту вдалось розробити практичні рекомендації щодо підвищення ефективності діагностики та профілактики порушень репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки.

За своєю актуальністю, науковою новизною результатів дослідження, практичної та теоретичної значущості, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах, дисертація повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. № 567 із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від

20.11.2019 та № 607 від 15.07.2020 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент:

Зав. кафедри акушерства та гінекології № 2

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України

доктор медичних наук, професор

Гнатко Олена Петрівна

