

## **ВІДГУК офіційного опонента**

доктора медичних наук, професора **Суслікової Лідії Вікторівни**

на дисертаційну роботу Головчака Ігора Степановича

«Репродуктивне здоров'я жінок після перенесеного захворювання COVID-19»,  
подану на здобуття ступеня доктора наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я  
за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»)

### **Актуальність обраної теми**

На сьогодні значення впливу коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) на репродуктивне здоров'я є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки вірус SARS-CoV-2 має системну дію на організм, у тому числі на жіночу фертильність. Дослідження взаємозв'язку між перенесеною інфекцією та ранніми репродуктивними втратами (викидні, завмерла вагітність, біохімічна вагітність) є надзвичайно важливим, особливо у контексті long-COVID, який може спричиняти довготривалі запальні, судинні та імунні зміни. Відомо, що хронічне запалення та оксидативний стрес, що зберігаються після перенесеної хвороби, можуть негативно впливати на яйцеклітини, рецептивність ендометрію та ранні етапи плацентації. Симптоми long-COVID, такі як хронічна гіпоксія, порушення сну, метаболічні зрушення, можуть знижувати шанси на успішне зачаття та виношування. Таким чином, результати досліджень впливу віддалених наслідків long-COVID на репродуктивні втрати можуть сприяти розробці ефективних підходів до профілактики та лікування жінок, які перенесли COVID-19. Тому обрана тема дисертаційної роботи Головчака Ігора Степановича «Репродуктивне здоров'я жінок після перенесеного захворювання COVID-19» не викликає сумнівів за своєю актуальністю.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових робіт Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового та післядипломної освіти «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U109269). Дисертант є виконавцем фрагменту зазначеної науково-дослідної теми.

## **Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість**

Наукова новизна отриманих автором результатів роботи є суттєвою та полягає у тому, що на сучасному науково-методичному рівні вперше встановлена частота лонг-COVID-19 у жінок з непліддям та запропоновано нову концепцію патогенез порушень репродуктивного здоров'я. Вперше показана генетична обумовленість неуспішності ДРТ та показана роль медико-соціальних факторів, вегетативних порушень, психологічних особистісних характеристик, тривоги та депресії у неефективності ДРТ при лонг-COVID-19. Вперше продемонстровано нейро-гуморальну та судинну обумовленість неефективності ДРТ при лонг-COVID-19. Вперше показані морфологічні (гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні та ультрамікроскопічні) зміни ендометрію при лонг-COVID-19. Представлено нові фактори ризику неефективності ДРТ при цій патології з бальною оцінкою для розрахунку ступеня такого ризику. Отримані результати заклали теоретичну основу для створення нового патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу відновлення репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19.

### **Теоретичне значення роботи**

Проведене дослідження дозволило теоретично обґрунтувати та вирішити актуальну наукову проблему, що полягає в підвищенні ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли COVID 19, шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Здобувачем розроблено і впроваджено діагностично-лікувальний алгоритм інформативних маркерів оцінки ступеня ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19, який передбачає проведення додаткових обстежень генетичних та епігенетичних особливостей, стану нейро-вегетативної та психологічної адаптації, нейрогуморальної регуляції, стану судин. Розроблено і впроваджено ефективний лікувально-профілактичний комплекс для відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з лонг-COVID-19, що включає оцінку ступеня ризику неефективності ДРТ, заходи психокорекції, диференційовану медикаментозну терапію, спрямовану на корекцію виявлених порушень. Розроблений та впроваджений в заклади охорони здоров'я спосіб дослідження біологічних

зразків ендометрія у пацієнок з підозрою на карантинну інфекцію із трьох-компонентною вирізкою фрагментів тканини ендометрія з наступним сортуванням і маркуванням біологічних зразків для проведення морфологічного аналізу, що включає гістологічне, електронно-мікроскопічне та вірусологічне дослідження з метою отримання комплексної оцінки структурних та ультраструктурних змін тканин слизової оболонки матки.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Дисертаційна робота є комплексним медико-соціальним дослідженням, виконаним на відповідному методологічному рівні.

Дисертаційна робота побудована на достатньому клінічному та експериментальному матеріалі, у дослідження було залучено 320 жінок та сплановано і виконано 5-етапну концепцію дослідження, що забезпечило достовірність отриманих результатів на вибірках достатньої величини. Усі етапи дослідження проведено з дотриманням біетичних норм, які включають принципи добровільної участі, інформованої згоди та конфіденційності.

При виконанні роботи був застосований аналіз анамнестичних даних з оцінкою соціально-економічного статусу та медико-соціальних факторів, проведено загально-клінічні методи, психологічний скринінг з використанням розробленого опитувальника, генетичні та епігенетичні, біохімічні з визначенням гормонального профілю, морфологічні (рутинне гістологічне, гістохімічне, імуногістохімічне та виготовлення і аналіз напівтонких та електронно-мікроскопічних зрізів), а також статистичні методи.

Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програм Statistica 8.0 та Microsoft Office Excel з використанням адекватних методів математично-статистичного аналізу.

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертації**

Структура дисертаційної роботи відповідає сучасним вимогам. Текст дисертації складається з анотації, вступу, аналізу сучасних поглядів на проблему репродуктивного здоров'я жінок після перенесеного захворювання COVID-19, матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій,

списку використаних джерел та додатків. Використані джерела включають 423 найменувань, більшість з яких не перевищують терміну п'ять років та підкреслюють актуальність обраної здобувачем теми дослідження. Дисертаційна робота проілюстрована 70 рисунками та 38 таблицями.

Розділ 1 присвячений аналізу репродуктивного здоров'я жінки в епоху COVID-19 та в своєму складі містить три підрозділи, в яких детально описані та висвітлені питання впливу різноманітних факторів на стан жіночої фертильності, впливу пандемії COVID-19 на репродуктивне здоров'я та зокрема, постковідного синдрому. Розділ деталізовано порівнянням актуальних досліджень з поточної проблематики у світі та в Україні, описано специфічні особливості вірусу SARS-CoV-2 та ретельно проаналізована інформація наукових досягнень з наведеними числовими показниками і невирішених проблем з обґрунтуванням можливих способів їх вирішення.

Розділ 2 присвячений матеріалам та методам дослідження, складається з семи підрозділів. Здобувачем докладно проілюстровані програма та дизайн дослідження з описом груп та їх характеристикою, який складається з п'яти етапів. Дослідження було проведено згідно з програмно-цільовою структурою запланованого етапного дисертаційного дослідження здобувачем проведено первинний огляд 320 пацієток з безпліддям. Серед них 58 пацієток не відмічали в анамнезі перенесеного захворювання на COVID-19. Діагноз «лонг-COVID» виставлявся при наявності симптомів, які спостерігались більше 12 тижнів після перенесеного захворювання і не пов'язані з іншою патологією у 91 пацієнтки. На другому та третьому етапі комплексне дослідження проводили 120 пацієткам з непліддям, з яких 80 жінок були після перенесеного COVID-19 та 40 жінок без COVID-19 в анамнезі. На четвертому етапі було визначено дві вибірки, з яких перша підгрупа це були 64 жінки з неуспішним ДРТ та друга підгрупа – 16 пацієток з успішним ДРТ. На п'ятому етапі дослідження оцінювали ефективність рекомендованого лікування у 50 жінок з непліддям та лонг-COVID-19, яким застосовували рекомендований комплекс та у 50 жінок з непліддям та лонг-COVID-19, яким не застосовували додаткової підготовки.

Автором описані основні діагностичні методи, які використовувалися, вони були сучасними та дозволили досягнути мети дослідження. Також детально описані статистичні методи дослідження, які були вірно обрані для вирішення поставлених задач.

Розділ 3 відображає стан репродуктивної функції жінок з непліддям після перенесеного захворювання на COVID-19. Детально описано провідні симптоми «лонг-COVID» у пацієнок та їх статистичний аналіз, розподіл пацієнок за фактором непліддя, розподіл за віком, аналіз соціально-побутових факторів, репродуктивний анамнез, особливості менструальної функції, соматична та гінекологічна коморбідність, результати програм ДРТ.

Розділ 4 присвячений генетико-епігенетичним аспектам непліддя у жінок з лонг-COVID-19, де проведено порівняльний аналіз отриманих результатів розподілу жінок у групах за генотипами поліморфізмів генів, що регулюють метаболізм фолієвої кислоти та бетаїн-гомоцистеїн-метилтрансферази, виявлені варіанти міжгенної взаємодії для досліджуваних поліморфізмів цих генів. Вивчено взаємодію генетичних та епігенетичних факторів у пацієнок із безпліддям та лонг-COVID-19. Підсумки дослідження представлені грамотно та змістовно.

Розділ 5 присвячений медико-соціальним та психологічним аспектам репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19, метою якого було визначити потребу додаткових обстежень для оцінки медико-соціального статусу, вегетативної функції та психологічного стану, проведення корекції виявлених порушень.

Розділ 6 присвячений нейро-ендокринним та судинним аспектам непліддя у жінок з лонг-COVID-19, де відображено визначення гормонів гіпофізу та епіфізу, рівня вітаміну Д, стероїдних гормонів та антимюллерового гормону, ендотеліальних факторів у пацієнок з непліддям залежно від перенесеного COVID-19.

У розділі 7 здобувачем охарактеризовані морфологічні особливості ендометрію при лонг-COVID-19 та складається з опису чотирьох методик дослідження ендометрію в різні фази менструального циклу: рутинного гістологічного дослідження, гістохімічного, імуногістохімічного вивчення, дослідження напівтонких зрізів та електронно-мікроскопічної ультраструктурної діагностики ендометрію.

Розділ 8 демонструє запропонований автором комплекс лікувально-профілактичних заходів для жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19, де приділено увагу факторам ризику неефективності ДРТ при лонг-COVID-19, проведено патогентичне обґрунтування комплексу відновлення

репродуктивного здоров'я при лонг-COVID-19, здійснено перевірку ефективності комплексу відновлення жіночої фертильності після постковідного синдрому.

У розділі 9 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» здобувач систематизує та об'єднує отримані результати дисертаційної роботи, обґрунтовує їх наукову та практичну новизну та значимість.

За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 10 висновків, які повністю відповідають меті, розкривають завдання дослідження та логічно відображають зміст дисертаційної роботи. Висновки та практичні рекомендації базуються на результатах проведеного дослідження, є обґрунтованими та достовірними.

### **Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації**

Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені 25 наукових роботах, з яких 20 статей в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей включено до видань, індексованих в міжнародній наукометричній базі Scopus та Web of Science, 2 роботи одноосібні, тези доповідей на фахових міжнародних конференціях та патент на корисну модель України. Опубліковані матеріали дисертаційної роботи повністю відповідають вимогам до публікацій наукових досліджень та вичерпно відображають основні положення дисертації.

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

Автором самостійно знайдені та проаналізовані джерела літератури з досліджуваної теми, визначена тема роботи, обґрунтована мета, завдання та методологія наукового дослідження, проведено клінічні спостереження й лабораторні обстеження тематичних жінок. Для виконання сформованих завдань дисертаційного дослідження здобувачем були застосовані сучасні методи діагностики та лікування. Автором використані адекватні до поставленої мети та сформованих завдань методи статистичного аналізу. Отримані наукові дані та сформовані в дисертаційній роботі положення не викликають сумніву.

### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації ознак порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикацій, фальсифікацій) не було виявлено.

## **Дискусійні запитання та зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи**

Суттєвих зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Зауваження, які не знижують цінності дисертації в цілому і виправлені автором в процесі рецензування:

- у розділі «Огляд літератури» зустрічаються невдалі фразеологічні звороти.
- розділ 7 дещо перевантажений рисунками;
- деякі терміни вжито неуніфіковано, як от «безпліддя/непліддя», «лонг-COVID/постковід», «викидень/аборт».

У ході знайомства з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1) Яка екстрагенітальна патологія переважала у жінок з непліддям та анамнезом постковідного синдрому?

2) У Вас є запропоновані нові способи дослідження ендометрію у жінок з непліддям та перенесеним постковідним синдромом. Чи на всі ці способи отримано позитивне рішення експертизи, як такі що мають новизну? Та чи будуть вони впроваджені у практичну сферу охорони здоров'я?

3) Чому при оцінці рівня тривоги та депресії у пацієнок Ви обрали саме шкалу HADS?

### **Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора наук**

Дисертаційна робота Головача Ігора Степановича «Репродуктивне здоров'я жінок після перенесеного захворювання COVID-19» є завершеною науковою працею, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення та вирішує актуальну проблему сучасної гінекології та репродуктології, присвячену підвищенню ефективності відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, які перенесли COVID 19, шляхом розробки і впровадження патогенетично спрямованого комплексу прогностичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним і теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках і практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації

на наукових форумах, повністю відповідає вимогам пунктів 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою КМ України від 17.11.2021 № 1197, і вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент  
завідувачка кафедри акушерства,  
гінекології і репродуктології  
Національного університету охорони  
здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
доктор медичних наук професор

Лідія СУСЛІКОВА



Дата надходження відгуку до спеціалізованої  
вченої ради Д 26.613.02 21.03.2025

**Вчений секретар**  
доктор медичних наук професор

Тамара РОМАНЕНКО