

ВІДГУК офіційного опонента

доктора медичних наук професора **Семенюк Людмили Миколаївни**
на дисертацію Сербенюк Анастасії Валеріївни «Репродуктивне здоров'я жінок
фертильного віку, що зазнали контузії під час бойових дій. Система
профілактики, лікування та реабілітації»,
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
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Актуальність теми дослідження

Актуальність обраного автором наукового напрямку зумовлена тим фактом, що спираючись на дані чисельних досліджень, безплідний шлюб в умовах військової агресії зустрічається все частіше та має тенденцію до зростання, що трансформує цю проблему з медико-біологічної в соціально-економічну. Одним з головних показників репродуктивного здоров'я нації є рівень неплідності. Рівень безплідності в шлюбі до початку бойових дій на території України становив 25%, цей показник неспинно зростає з моменту повномасштабного вторгнення країни-агресора.

Вплив травматичних подій асоціюється з дисрегуляцією ГГН вісі, що найчастіше відображається у зміні чутливості до кортизолу. Висока концентрація ПРЛ пригнічує секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза та в решті решт призводить до зменшення синтезу естрогенів і прогестерону у яєчниках, що є причиною порушень менструального циклу, аменореї, безпліддя, дисгормональних захворювань грудної залози, раннього виснаження яєчників.

У період вікна імплантації морфофункціональна трансформація ендометрія супроводжується безперервною і добре організованою експресією специфічних генів, які як полегшують, так і обмежують іноді здатність бластоцисти і трофобласта імплантуватись у ендометрій. Пошук компетентних маркерів рецептивного періоду в циклі жінки триває багато років.

Імуногістохімічна оцінка ендометріального вистилення ідентифікувала ряд ендометріальних білків, які показують залежну від циклу експресію. Однак, роботи з імуногістохімічної оцінки рецептивності ендометрія у жінок, що зазнали контузії в анамнезі в Україні поодинокі, а з її корекції відсутні.

З урахуванням вищенаведеного найважливішим і невід'ємним етапом є прегравідарна підготовка жінок із безпліддям, які приймали участь в бойових діях та зазнали контузії. Отже, це диктує необхідність проведення досліджень в даному науковому напрямку.

Мета роботи та завдання дослідження

Автор поставив за мету дослідження підвищити ефективність і відновити репродуктивну функцію у жінок, які зазнали контузії під час бойових дій, на тлі визначення особливостей патогенезу порушення рецептивності ендометрія шляхом розробки та впровадження комплексної диференційованої системи реабілітації порушення їх репродуктивної функції.

Для її вирішення поставлено 10 конкретних завдань, які дозволяють вирішити дану проблему: визначення частоти, структури гінекологічної патології у жінок з безпліддям та контузією в анамнезі, гормонального та імунного статусу, стану систем вільно-радикального окислення, маркерів імплантаційної здатності ендометрія у досліджуваних, прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ у жінок з безпліддям, що зазнали контузії в анамнезі та показання ефективності запропонованого алгоритму.

Наукова новизна одержаних результатів

Розглядаючи питання наукової новизни поданої докторської дисертації необхідно відзначити, що автором вперше проведено аналіз структури та динаміки гінекологічної патології у жінок з контузією в анамнезі та доведена доцільність корекції рецептивності ендометрія у цієї когорти хворих в прегравідарній підготовці перед проведенням лікування методами ДРТ; вперше проаналізовано етіологічну структуру та особливості клініко-анамнестичних даних, сонографії органів малого тазу та гістероскопії, гормонального та імунного профілю. Зміни були більш виражені серед пацієнток з контузією в анамнезі, ніж серед жінок без травмуючого впливу;

виявлено, що зміни рецептивності ендометрія після перенесеної контузії дуже варіабельні і носять індивідуальний характер у кожної конкретної хворої.

На підставі отриманих даних науково обґрунтована схема патогенезу порушень рецептивності ендометрія у пацієнок, що зазнали контузії під час бойових дій та розроблена комплексна диференційована система реабілітації жінок з травмуючою подією в анамнезі в залежності від наявності контузії в анамнезі та стану рецептивності ендометрія. Вперше оцінена ефективність її впровадження.

Практичне значення одержаних результатів полягає у встановленні ефективності дослідження рецепторів стероїдних гормонів, розвитку піноподій та їх мікроворсинок, експресії молекул імплантації ($\alpha V\beta 3$ -інтегринів, лейкемію інгібуючого фактора (ЛІФ), глікоделіну), маркери проліферації та апоптозу ендометрія пацієнок з безпліддям та контузією в анамнезі, які планують вагітність.

Запропонована схеми діагностики порушень рецептивності ендометрія та комплексної диференційованої системи реабілітації пацієнок з безпліддям, що зазнали контузії під час бойових дій, в залежності від стану рецептивності ендометрія.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації

Проведений аналіз структури докторської дисертації свідчить про дотримання автором класичного принципу. Так, дисертація складається з вступу, аналізу сучасного стану проблеми порушення репродуктивного здоров'я на тлі військового стану в країні; розділу, присвяченого методології та методам дослідження, п'ятьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій і покажчика літератури, який включає 255 джерел кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 69 таблицями та 120 рисунками.

В першому розділі докторської дисертації представлені найсучасніші дані вітчизняної та зарубіжної літератури щодо проблеми порушення стану репродуктивного здоров'я у жінок з травмуючими подіями в анамнезі. Цей розділ складається з декількох підрозділів, які доповнюють один одного, при

чому кожен містить резюме і перехід на наступну частину матеріалу. Методологічно розділ побудований правильно, добре сприймається, стиль викладення матеріалу сучасний.

У другому розділі наукової роботи автор переконливо обґрунтував необхідність детальної оцінки вивчення найбільш інформативних показників маркерів імплантаційної здатності ендометрія (зміни рецепторів стероїдних гормонів, відхилення в розвитку піноподій та їх мікроворсинок, зниження експресії молекул імплантації ($\alpha V\beta 3$ -інтегринів, лейкемію інгібуючого фактора (ЛІФ), глікоделіну), накопичення високоцитотоксичних CD16+CD56+НК-лімфоцитів, посилення проліферації, зниження процесів апоптозу), що є важливими факторами порушення рецептивності ендометрія та фертильності жінок. Таблиці, рисунки і графіки, які використав автор, є сучасними і високоінформативними.

Автору вдалось викласти результати власних досліджень поетапно – на I етапі був проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт 542 пацієнток репродуктивного віку з травмуючими подіями в анамнезі (жінки-військовослужбовці, ветеранки, волонтери, переселенці з деокупованих територій), які звернулися для проведення планування вагітності та ДРТ, період з 2016 по 2021 рр.; на II етапі роботи було проведено проспективне дослідження 487 жінок репродуктивного віку. Контролем слугували 30 умовно здорових жінок без будь-яких епізодів травми в анамнезі. 457 жінок репродуктивного віку з нереалізованими репродуктивними планами та встановленим діагнозом безпліддя були поділені на дві групи – в групі I було 211 жінок, що були учасниками бойових дій та зазнали травми, а групу II склали 246 жінок без епізодів травми в анамнезі.; на III етапі дослідження була розроблена та впроваджена система комплексної диференційованої реабілітації жінок, що приймали участь у бойових діях та зазнали контузії з урахуванням стану рецептивності ендометрія. Групу IA (106 жінок з безпліддям та контузією) обстежували та проводили прегравідарну підготовку за розробленою комплексною диференційованою системою профілактики та реабілітації. Групу IB (106 жінок з безпліддям та контузією) проходили

обстеження та прегравідарну підготовку за загальноприйнятою методикою. Також на III етапі в ході обстеження було відібрано пацієнок, що зазнали контузії в анамнезі з трубно-перитонеальним фактором безпліддя; на IV етапі дослідження були оцінені результати впровадження системи комплексної диференційованої реабілітації пацієнок репродуктивного віку, що брали участь у військових діях та зазнали контузії з урахуванням стану рецептивності ендометрія перед проведенням лікування методами ДРТ при трубно-перитонеальному факторі безпліддя. Групу IA (58 жінок з безпліддям трубно-перитонеального генезу та контузією), які пройшли прегравідарну підготовку за розробленою комплексною диференційованою системою профілактики та реабілітації. Групу IB (48 жінок з безпліддям трубно-перитонеального генезу та контузією) проходили прегравідарну підготовку за загальноприйнятою методикою.

Такий підхід дозволив автору обґрунтувати необхідність самостійного дослідження цієї проблеми в аспекті підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок, які зазнали контузії під час бойових дій, на тлі визначення особливостей патогенезу порушення рецептивності ендометрія. Дані такого методологічного підходу дуже важливі як з наукової, так і з практичної точки зору. Незважаючи на значну кількість наукових публікацій, присвячених проблемі, що вивчається автором, дослідження в даному напрямку, засновані на аналізі порушення репродуктивної функції у зазначеної когорти пацієнтів, практично відсутні, хоча їх необхідність не викликає сумнівів. Автор обрала правильний методологічний підхід і запропонувала методи контролю на підставі використання отриманих результатів клініко-функціональних та лабораторних досліджень. Використання сучасного медичного обладнання дозволило виділити основні функціональні та лабораторні показники. Методики є простими у використанні і можуть знайти широке використання в репродуктивних клініках та гінекологічних стаціонарах.

Автором розроблено й впроваджено практичні рекомендації, які полягають в наступних моментах:

- комплексна система реабілітації репродуктивного здоров'я у пацієнток, що зазнали контузії під час бойових дій повинна включати заходи щодо профілактики морфофункціональних патологічних змін в ендометрії та збереження та відновлення рецептивної здатності ендометрія (проведення скануючої електронної мікроскопії і оцінки формування піноподій; імуногістохімічного визначення молекул імплантації ($\alpha V\beta 3$ -інтегринів, ЛІФ, глікоделіну), CD16+CD56+НК-лімфоцитів, Ki-67, bcl-2).
- жінок після контузії, необхідно одразу скеровувати до лікаря акушер-гінеколога для проведення реабілітаційно - профілактичних заходів, керуючись індивідуальним підходом в залежності від планів жінки (повернення на військову службу до зони активних бойових дій, демобілізація – адаптація в цивільному житті та планування вагітності).

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, а розроблені діагностичні, профілактичні та лікувальні методики дозволяють підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції у жінок з безпліддям, що зазнали контузії в анамнезі.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано опубліковано 25 робіт, з яких 20 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 6 з них у виданнях, індексованих в базі даних Scopus), 9 самостійні; 1 навчальний посібник, 4 тези доповідей на фахових міжнародних конференціях. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднені на засіданні Асоціації акушерів-гінекологів України, а також на багатьох міжнародних науково-практичних конференціях за фахом (2019-2023 рр.).

Окремо хотілося б підкреслити важливість виконаної докторської дисертації для безперервного професійного розвитку лікарів не лише акушерів-

гінекологів, але й репродуктологів. Результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в педагогічному процесі при проведенні курсів тематичного удосконалення з гінекології та хірургії.

Зауваження і побажання щодо змісту та оформлення дисертації та реферату.

Говорячи про недоліки поданої наукової праці необхідно відзначити:

- незначну перевантаженість розділу 6 таблицями та рисунками;

У якості дискусії вважаю за необхідне задати декілька питань:

1. Чому ви вважаєте доцільним у пацієнок з безпліддям та контузією в анамнезі виконувати гістероскопію на 21-22-й день менструального циклу? Поясніть, будь ласка?

2. Поясніть, будь ласка, який вплив мало порушення апоптозу на стан ендометрія у жінок з безпліддям та контузією в анамнезі?

ВИСНОВОК

про відповідність дисертації вимогам МОН України

Дисертація Сербенюк Анастасії Валеріївни «Репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку, що зазнали контузії під час бойових дій. Система профілактики, лікування та реабілітації», виконана на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, є самостійною закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології щодо підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок, які зазнали контузії під час бойових дій, на тлі визначення особливостей патогенезу порушення рецептивності ендометрія шляхом розробки та впровадження комплексної диференційованої системи реабілітації порушення репродуктивної функції у них. Автору вдалось розробити та впровадити систему комплексної диференційованої реабілітації пацієнок репродуктивного віку із встановленим діагнозом безпліддя, що брали участь у військових діях та зазнали контузії з урахуванням стану рецептивності ендометрія.

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 пп. 7, 8, 9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою КМУ 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
завідувач відділу репродуктивної медицини
та хірургії Українського науково-практичного
центру ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України,
доктор медичних наук професор



Людмила СЕМЕНЮК

ПІДПИС

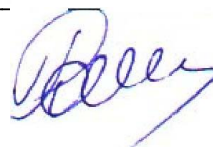
ЗАВІДУВАЧ ВІДДІЛУ
УПРАВЛІННЯ
ПЕРСОНАЛОМ ТА
ДОКУМЕНТООБІГУ



ЗАСВІДЧУЮ

Дата надходження відгуку до спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02 07.06.2024

Вчений секретар
доктор медичних наук професор



Тамара РОМАНЕНКО