

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
професора **Голяновського Олега Володимировича**

на дисертаційну роботу

Соколова Богдана Вадимовича

«Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні
зв'язки та підходи до лікування»,

представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду при

Буковинському державному медичному університеті

на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона
здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету Юзько Олександр Михайлович.

1. Актуальність обраної теми дисертації

Найпоширенішими гінекологічними захворюваннями у жінок є гіперпластичні процеси, що стають на заваді настанню вагітності чи нормальному її перебігу. Серед них найчастіше зустрічається доброякісна проліферативна патологія – лейоміома матки.

Відомо, що дане захворювання має значний вплив на якість життя, адже супроводжується виснажливим, тривалим больовим синдромом, значними матковими кров'янистими виділеннями, що в подальшому ускладнюється симптомами вторинної анемії, порушення функцій суміжних органів у вигляді закрепку та частих позовів до сечопуску, сексуальна дисфункція і є однією із причин безпліддя молодих жінок. Численні наукові дослідження стверджують

про ускладнений перебіг вагітності, репродуктивні втрати, атиповість пологової діяльності та ускладнений післяпологовий період.

Дані різних джерел варіюються, адже значна частина пацієток не знає про своє захворювання і є безсимптомним носієм, чи відтерміновує своє звернення до фахівця, однак в середньому цей показник становить від 30 до 50 % жінок, серед них у 1–5 % діагностується безпліддя. Відповідно із зростанням віку пацієнтів цей показник екстримально зростає.

Складність та проблематика захворювання в тому, що в основному діагностується в жінок середнього віку – 35-45 років, що впливає на «нормальну» якість життя, викликаючи значне занепокоєння жінок стосовно свого стану, тривожність, пригнічення настрою через тривалі та виснажливі симптоми, впливаючи на працездатність цих пацієток. На практиці виявляється негативна динаміка частих звернень пацієток віком 20-25 років. Патогенетично це може свідчити про спадковий генез патології, однак потребує деталізовано вивчення та наукового розбору для збереження репродуктивного здоров'я молодих жінок.

Крім генетичної етіології розвитку пухлини, вітчизняні та закордонні дослідження наводять докази впливу естрогену, прогестерону та їх рецепторів на виникнення та прогресування патологічного процесу. Тривалий час панувала гіпотеза естрогенного дисбалансу, однак згодом було отримано висновки і про вплив прогестерону і вплив цих гормонів на проліферативні процеси та на регуляцію апоптозу в міометрії. Стало відомо, що естроген з рецептором естрогену-а створює сприятливість до прогестерону шляхом індукції експресії рецептора прогестерону. Останній в свою чергу зв'язується з ділянками ДНК гладком'язових клітин лейоміоми матки, щоб регулювати сприятливі гени та сприяти проліферації та патологічній продукції позаклітинного матриксу.

Але згідно останніх досліджень накопичено достатньо даних щодо змін секреції мелатоніну і його впливу на патологію репродуктивних органів жінки, але стосовно лейоміоми матки і патогенетичного зв'язку з мелатоніновою системою – вкрай мало. Тому метою дисертаційного дослідження було на основі виявлених клініко-патогенетичних зв'язків між функціонуванням мелатонінової

системи організму та ростом лейоміоми матки розробити новий підхід до терапії зазначеної патології.

Отже, тема дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії Соколова Богдана Вадимовича є сучасною, актуальною, оскільки з'ясовує нові клініко-патогенетичні зв'язки розвитку лейоміоми матки та розробку нових підходів до діагностично-лікувального процесу. Для цього сформовано чіткі завдання проведення дисертаційного дослідження.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна праця є науково-дослідною роботою кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській та гінекологічній патології», 0121U110020 номер державної реєстрації, термін виконання 2021 – 2024 роки, а автор є її виконавцем.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної праці безперечна. Автором вперше оцінено вплив рівня естрадіолу на вираженість симптомів лейоміоми матки. Виявлено взаємозалежність між рівнем прогестерону та малонового диальдегіду, запропоновано математичний опис рівнянням лінійної регресії. Проведено комплексне визначення рівнів мелатоніну, естрадіолу, прогестерону, факторів ангиогенезу (VEGF, кінцевих метаболітів оксиду азоту NO), показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнток репродуктивного віку, що хворіють на симптомну лейоміому матки та відстежено патогенетичні взаємозв'язки між групами цих показників. Вперше отримано висновки про активізацію оксидативного стресу за недостатності антиоксидантного захисту та зниженого рівня мелатоніну, репродуктивними гормонами, що призводить до підсилення ангиогенезу на тлі естроген-індукованої проліферації міометрію.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність розробки та впровадження диференційованого підходу до діагностики та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Отримані в науковій роботі результати використовуються у навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету на додипломному та післядипломному етапах освіти лікарів.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Розроблено і впроваджено в практичну медицину нові підходи для діагностики, прогнозування та лікування лейоміоми матки на фоні дефіциту мелатоніну як складової частини антиоксидантної системи організму. З метою зниження оксидативного стресу організму при симптомній лейоміомі матки запропоновано використання мелатоніну у складі лікувального комплексу при даному захворюванні у жінок репродуктивного віку.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

У дисертаційній науковій праці викладено сучасне рішення актуальної науково-практичної проблеми – покращення результатів лікування при лейоміомі матки. Задля цього проведено обґрунтування етіопатогенезу і розробка комплексу діагностично-лікувальних та прогностичних заходів у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки. Усі положення, висновки, рекомендації науково обґрунтовані, достовірні та логічно витікають із результатів досліджень.

Наукове дослідження здійснювалося на базі Буковинського державного медичного університету з 2020 по 2024 рр., на кафедрі акушерства та гінекології. Для вирішення поставлених у роботі завдань було обстежено 60 пацієнтів, які перебували на лікуванні у гінекологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», де було проведено анкетування, клінічні, лабораторні, функціональні методи дослідження. Лабораторні дослідження методом імунохемілюмінесцентного аналізу здійснювалося в навчально-науковій

лабораторії Буковинського державного медичного університету. Пацієнти дали особисту письмову згоду на участь в дослідженні, формуляр інформованої згоди пацієнта був схвалений комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (за рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, Гельсінської декларації, нормативно-правовими документами законодавства України про охорону здоров'я).

На першому етапі було відібрано 60 жінок, репродуктивного віку, згідно критеріїв включення та виключення. На другому етапі дослідження пацієнткам було проведено діагностичні методи: огляд попередньої медичної документації, опитування скарг, зібрання анамнезу хвороби та життя, надано анкети до заповнення; гінекологічне дослідження (огляд зовнішніх статевих органів; дослідження шийки матки в дзеркалах; бімануальне дослідження для визначення стану матки та яєчників, положення, розмір, рухливість; оцінити характер та кількість виділень); лабораторне визначення показників загального аналізу крові, групи крові та Rh-фактору, основні біохімічні показники, коагулограма, гормони (прогестерон та естрадіол); показники оксидативного стресу (малоновий альдегід плазми та еритроцитів; глутатіон відновлений; глутатіон пероксидаза; глутатіон-S-трансфераза;); ангиогенезу (NO та фактор росту ендотелію судин (VEGF)); рівень мелатоніну; інструментальний метод дослідження – УЗД. Третім етапом дослідження було розподіл пацієнток на підгрупи 1 та 2 з кількістю по 30 пацієнток на кожен підгрупу. Відібрали 20 практично здорових жінок, репрезентативних за віком для створення контрольної групи. Здійснили схему, принцип, кількість та кратність застосування мелатоніну у пацієнток 2 групи. Четвертим етапом проведена оцінка та аналіз результатів через місяць у пацієнток, що приймали та не приймали препарат мелатоніну.

Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, коректно із використання програмного пакету MedCalc (Ostende, Бельгія).

В роботі дані подано у вигляді середнього арифметичного з вказанням стандартного відхилення для кожної вибірки. Порівняння між групами проводилось з використанням t-тесту для неоднакових вибірок. Порівняння

відсотків між групами здійснювалось за допомогою інструменту «Comparison of proportions» вказаного програмного пакету. Також здійснювалось виведення рівнянь лінійної регресії для вивчення взаємозв'язків між показниками, що вивчалися.

Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки та наукові рекомендації конкретні, підтверджують результати дослідження.

7. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація викладена на 144 сторінках машинописного тексту, включаючи 10 таблиць та 25 рисунків, і складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 203 джерела (193 латиницею, 10 кирилицею), та додатків. Бібліографічний опис джерел літератури і додатки викладено на 37 сторінках.

Розділ «Огляд літератури» увібрав в себе сучасні джерела та наукові праці, ґрунтовно та цілісно описує тематику дисертаційного дослідження з дотриманням методологічних вимог. Формується з п'яти підрозділів, які логічно взаємопов'язані, доповнюючи один одного.

У розділі «Матеріали та методи» увійшла клінічна характеристика обстежених груп, детальний опис дизайну дослідження та використаних методів діагностики. Автором було обґрунтовано вибір дослідження гормональних показників, маркерів оксидативного стресу, перокисного окиснення ліпідів та ангиогенезу. Статистичний аналіз отриманих результатів в роботі подано у вигляді середнього арифметичного з вказанням стандартного відхилення для кожної вибірки. Порівняння між групами проводилось з використанням t-тесту для неоднакових вибірок. Порівняння відсотків між групами здійснювалось за допомогою інструменту «Comparison of proportions» вказаного програмного пакету. Також здійснювалось виведення рівнянь лінійної регресії для вивчення

взаємозв'язків між показниками, що вивчалися. Результати вважали вірогідно значимими при $p < 0,05$.

В розділі 3 продемонстровано влучне застосування опитувальників та їх клінічне значення для розуміння психоемоційного стану пацієток, частоту скарг і відкриває можливість простого та швидкого у використанні одного із діагностичних методів.

В розділах 4, 5, 6 представлено результати гормонального статусу статевих гормонів, антиоксидантів – мелатоніну та глутатіону відновленого, показників оксидативного стресу та перикисного окиснених ліпідів. Цікавим було визначення впливу показників ангіогенезу в патогенезі пухлинного процесу. Отримані дані демонструвалися в рисунках та таблицях, що значно полегшує сприйняття і розуміння поданих результатів.

Розділ 7 крім узагальнення та аналізу отриманих результатів цікавий тим, що при вивченні регресійних зв'язків між показниками, що вивчалися, вдалося вивести регресійні рівняння. Крім того, автор використав методику побудови «кривої похибок», також відомої, як ROC-curve, що надає кращої демонстрації та інформативності дослідженню.

Висновки чіткі, структуровані, наповнені науковим обґрунтуванням. Дисертанту вдалось розробити практичні рекомендації для підвищення ефективності діагностично-лікувального процесу в клінічній практиці.

Для розкриття всіх моментів дослідження вважаю за необхідне поставити декілька питань:

1. Мелатонін – «гормон темряви» і впливає на якість сну. Чи покращився сон у жінок, яким Ви призначали мелатонін?

2. Чи змінилася вираженість клінічних симптомів лейоміоми матки у жінок основної групи, які отримували мелатонін?

3. Як відбувався процес анкетування та чи не впливали на результати опитування пацієток вторинні фактори?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 4 наукових робіт, всі статті опубліковані в наукових виданнях рекомендованих МОН України, 2 – включені до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Основні положення праці обговорювалися на Міжнародному симпозиумі «Теорія та практика репродукції людини» (27-28 травня 2022 року); на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (18-19 листопада 2022 року) та на щорічних науково-практичних конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2020-2023).

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

При розгляді матеріалів дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Соколова Богдана Вадимовича « Міюма матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації, публікацій програмою «Anti Plagiarism» не виявленого академічного плагіату. Текст наданих матеріалів дисертації Соколова Б.В. є оригінальним (96%).

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертації використовуються в лікувальній діяльності закладів охорони здоров'я Чернівців та Чернівецької області: гінекологічного відділення ОКНП «Чернівецької обласної клінічної лікарні», КНП «Чернівецького обласного перинатального центру», КНП «Центральної міської клінічної лікарні», КНП

«Кіцманського БЛІЛ», КНП «Сторожинецького БЛІЛ». Включено в програму лекцій, практичних та семінарських занять навчального процесу кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету.

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Соколова Богдана Вадимовича на тему: «Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування», відповідає паспорту наукової спеціальності «Акушерство та гінекологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

13. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Соколова Богдана Вадимовича на тему: «Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасної оперативної гінекології, містить нові положення та сучасні науково обґрунтовані результати, які розв'язують важливе науково-практичне завдання, а саме диференційний підхід до діагностики та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача дисертаційної роботи Соколова Богдана Вадимовича на тему: «Міома матки та мелатонінова система організму: клініко-патогенетичні зв'язки та підходи до лікування», повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 та наказу МОН України від 12.01.2017 №40

«Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Соколов Богдан Вадимович, повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

завідувач кафедри акушерства

та гінекології №1 Національного університету

охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,

доктор медичних наук, професор



 Олег ГОЛЯНОВСЬКИЙ