

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертацію

Пахаренко Людмили Володимирівни

“Передменструальний синдром – етіологія, патогенез та лікування”

подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02

при Національній медичній академії

післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

### **Актуальність теми дослідження**

Поширення передменструального синдрому серед жінок найбільш активного віку – репродуктивного – є значним. За даними літератури ця патологія притаманна більше, ніж половині такої категорії осіб. Однак, сьогодні передменструальний синдром є не тільки медичною проблемою. Серед основних факторів розвитку захворювання пріоритетними поряд з медичними чинниками (гормональний дисбаланс, запальні процеси різної локалізації та характеру, зміни у функціонуванні вегетативної нервової системи, дисбаланс нейромедіаторів та ін.) виділяють також і соціальні аспекти. Зниження якості життя, яке проявляється і у зменшенні продуктивності праці та порушенні повсякденності діяльності, і у погіршенні відносин у сім'ї та з оточуючими дуже часто супроводжує життя таких хворих. Це приводить до зниження можливостей повної реалізації особистості. Справа в тому, що сучасні особливості життя жінки – проживання у великих містах, вища освіта, інтелектуальний вид праці, незбалансованість режиму праці та відпочинку, недостатнє фізичне навантаження та ін. є саме тими поштовхами, що можуть спричинити розвиток передменструального синдрому.

Різноманітність клінічних маніфестацій патології вкладаються у різні теорії виникнення та патогенезу, які пов'язані з порушенням естроген-

прогестеронового балансу, гіперпролактинемією, дисбалансом діяльності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, дефіцитом магнію та ін. Всі ці процеси є генетично детерміновані. Регуляція менструального циклу також пов'язана з регуляцією певних генів. Водночас, дослідження вищезазначених механізмів не дозволяють проаналізувати всі моменти розвитку передменструального синдрому, що потребує подальшого вивчення його патогенетичних ланок із врахуванням генетичної схильності. Таким чином, фоном реалізації даних патогенетичних ланок та факторів можуть бути і генетичні чинники. Саме мутація в певному гені у конкретної особи може розглядатись маркером прогнозування патології. Тому виявлення генетичних факторів надає можливість попередити захворювання та повести ранню профілактику.

Пріоритетність дисертаційної роботи Пахаренко Л. В. на тему “Передменструальний синдром: етіологія, патогенез та лікування” полягає в тому, що вона розвиває сучасний напрямок міжнародної медицини – предиктивність, прогнозування та персоналізація. Це сприяє індивідуальній профілактиці патології у конкретної особи.

Тому актуальність вибраної теми є незаперечною. І обраний в цьому напрямку підхід виконавця до вивчення обраної проблеми, що поєднує медичну та соціальну сторону, вважаємо правильним. Крім того, недостатність вивчення нових механізмів патології та їх зв'язок з генетичним поліморфізмом та цитогенетичними факторами, вимагають подальших досліджень в цьому напрямку.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет” та є фрагментом науково-дослідної роботи “Цитогенетичні механізми формування здоров'я населення та розробка заходів для його покращення”. Дисертант є співвиконавцем роботи.

### **Наукова новизна отриманих даних та теоретична значимість роботи.**

Результати проведених досліджень дозволили доповнити знання про основні особливості клінічного перебігу передменструального синдрому, їх зв'язок з соціальними та медичними факторами ризику залежно від клінічної форми патології та її тяжкості. Комплексне вивчення ролі генів рецептора естрогена ESR1 та рецептора прогестерона PROGRINS, гена ангіотензин-перетворюючого ферменту ACE та генів детоксикації ксенобіотиків (GSTT1, GSTM1) було проведено вперше, а також було визначено вагомість вказаних факторів у генезі патології. Разом з дослідженням хромосомних порушень, вивченням функціонального стану геному нейтрофілів периферичної крові, глибоким аналізом гормонального фону розроблено концепцію генетичної схильності до розвитку захворювання.

Більш глибоко вивчено у порівняльному аспекті особливості психологічного статусу та якості життя хворих передменструальним синдромом

Автором встановлено, що розширена діагностика вище вказаних показників є обґрунтованою та надає можливість своєчасно прогнозувати розвиток патології та визначати покази до призначення індивідуальної терапії залежно від проявів передменструального синдрому.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Встановлені фактори ризику розвитку передменструального синдрому дозволяють обґрунтувати його соціальну складову.

Розроблено та впроваджено практичні рекомендації на основі встановлення нових аспектів патогенезу і розробки диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних формах патології шляхом вивчення особливостей генетичних, гормональних, психологічних маркерів формування, що сприяє підвищенню ефективності терапії та покращенню якості життя хворих. Представлений комплекс обстежень пацієнтів з передменструальним синдромом є доступним у застосуванні у практичній діяльності не тільки лікарями акушер-гінекологами, але й терапевтами та сімейними спеціалістами.

Результати дисертаційного дослідження широко впроваджені в лікувально-діагностичний процес лікувальних закладів України, а також використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність.**

Всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, підтверджені статистичними розрахунками, витікають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення, а розроблені діагностичні та лікувальні методики дозволяють нівелювати клінічну картину захворювання та покращити якість життя хворих передменструальним синдромом.

**Обсяг та структура дисертації.**

Структура дисертації є класичною і цілком відповідає усім вимогам ДАК МОН України. Робота складається з розділу “Огляд літератури”, розділу, присвяченого методам дослідження та лікування, п’ятих розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатку. Дисертація викладена на 399 сторінках, з них 268 сторінок основного тексту. Робота містить 87 таблиць та 41 рисунок. Вказівник літератури включає 372 джерела, з них – 86 кирилицею, 286 – латиною.

У вступі чітко зазначено актуальність теми, мета та задачі ясно сформульовані та відповідають охопленню вирішення всієї проблеми – від оцінки характеру, структури, частоти, ступеню вираженості симптомів, виділення основних чинників розвитку передменструального синдрому до особливостей патогенетичних моментів виникнення патології з врахування генетичного ризику та удосконалення діагностики та лікування даного захворювання.

Розділ 1 присвячений сучасним поглядам вітчизняних та закордонних науковців на проблему передменструального синдрому. Він включає п’ять

підрозділів, які представили поетапно актуальність та напрямки дослідження теми. В кожному підрозділі здобувачем продемонстровані невирішені проблеми досліджуваної патології, а саме: значна поширеність передменструального синдрому, основні аспекти діагностики, генетичні передумови розвитку, сучасні погляди на патогенез та основи лікування захворювання.

Проведене дослідження даних наукової літератури вказує на професіоналізм Л. В. Пахаренко та розуміння складності досліджуваної проблеми як з теоретичної, так із практичної сторони. Здобувачем проаналізовано достатню кількість літературних джерел.

У розділі 2 “Матеріали і методи дослідження” зазначено, що робота ґрунтується на клінічному матеріалі. Використаний дизайн дослідження є доступним, зрозумілим та чітким. Ретельно описано методики дослідження: загально-клінічні, імуноферментний метод, молекулярно-генетичні, цитологічні, цитогенетичні, психологічні та статистичні. Особливо слід виділити використання дисертантом сучасної статистичної обробки отриманого матеріалу, що свідчить про достовірність та інформативність результатів дослідження. Таблиці, рисунки і графіки, які використав автор, є сучаснимита високоінформативними.

Розділ 3 “Клінічна характеристика жінок з передменструальним синдромом” включає два підрозділи, в яких в повному обсязі на основі детальної сучасної статистичної обробки матеріалу, що обґрунтовує необхідний для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах, висвітлено особливості клінічної симптоматики передменструального синдрому. Продемонстровано віковий аспект розвитку захворювання, його соціальну складову, зокрема, значення освіти, інтелектуальної зайнятості, недостатнього фізичного навантаження в генезі патології. Встановлено вагомість медичних чинників – запальних процесів придатків матки та інших факторів у формуванні переденструального синдрому.

Розділ 4 “Генетична характеристика передменструального синдрому” складається з двох підрозділів, ілюстрований 13 таблицями та 14 рисунками. Встановлено, що передменструальний синдром можна розглядати як патологію, у виникненні якої важливу роль відіграють генетичні фактори (поліморфізм відповідних генів рецептора естрогену та прогестерону, ангіотензин-перетворюючого ферменту та генів II фази детоксикації ксенобіотиків, збільшення частоти хромосомних аберацій та зміни показників функціонального стану геному). Встановлено роль генів ESR1, PROGIN5, ACEта GSTT1 у розвитку певних форм патології.

Особливістю п'ятого розділу роботи є те, що проведено не тільки вивчення гормонального фону хворих передменструальним синдромом. Детально проаналізовано зміни вмісту естрадіолу, прогестерону, пролактину, тестостерону, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів в двох фазах менструального циклу при різних клінічних формах захворювання. Разом з тим вперше встановлено взаємозв'язок між рівнями естрогену та прогестерону з поліморфізмом генів рецепторів естрогену та прогестерону відповідно.

Розділ 6 логічно продовжує дослідження психоемоційного стану та оцінки якості життя у жінок з передменструальним синдромом. Вказано на особливе погіршення психологічних характеристик таких хворих порівняно з фізичним компонентом, що демонструє вагомість психофункціональних змін та соціальної адаптації при даній патології

Для мене, як для клініциста, особливе значення має розділ 7, який присвячений лікуванню різних форм патології. Автором методологічно поступово та правильно доведено ефективність запропонованого диференційованого підходу до лікування. У процесі терапії одержано позитивні результати не тільки динаміки клінічної симптоматики, гормонального дисбалансу, психологічної дезадаптації. Отримані дані свідчать про покращення якості життя пацієнтів. Можливо, в якості пропозиції, слід зобразити індивідуальну корекцію різних форм патології у вигляді схеми, що надасть більшу користь для практичних лікарів.

У розділі, присвяченому аналізу та узагальненню результатів дослідження, проведено детальний та обґрунтований аналіз всіх розділів роботи. Власні результати дослідження автором порівнюються з сучасними даними зарубіжних та вітчизняних науковців, показуючи обґрунтованість своєї позиції. Представлено комплексний підхід до патогенезу передменструального синдрому, який включає соціальні фактори, спосіб життя, різні патогенетичні механізми (гормональні, імуногенетичні, дисрегуляція вегетативної нервової системи та нейромедіаторів) та їх зв'язок з функціонально значимими генами у виникненні патології. Проведено детальний аналіз отриманих власних результатів, продемонстровано ефективність та аргументовано запропонований підхід до диференційованого індивідуального лікування.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації є достовірними, конкретними, базуються на завданнях та результатах роботи, мають вагомe науково-теоретичне та практичне значення.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Оформлення списку літератури відповідає нормативним документам.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.** За темою дисертації надруковано 31 наукова публікація, з них 17 статей у спеціалізованих фахових виданнях України, що входять у перелік ДАК, 7 закордонних публікацій, 7 у матеріалах міжнародних науково-практичних конференціях та симпозіумі та семінарі.

**Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення.** Принципових недоліків щодо змісту і оформлення дисертації немає. При розгляді роботи виникли наступні сумніви щодо доцільності наведення у вигляді таблиць динаміки клінічних маніфестацій легкого перебігу набрякової форми передменструального синдрому на фоні терапії, адже принципових статистичних відмінностей між групами з різним лікуванням не встановлено.

Побажанням до написання роботи є створити на основі проведених досліджень алгоритм диференційованої терапії різних клінічних форм патології.

Вказані у відгуку побажання не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У якості дискусії вважаю за необхідне задати декілька питань:

1. Чи існує доцільність проводити скринінгове обстеження жінок щодо розвитку передменструального синдрому? Якщо так, то який контингент пацієнок Ви пропонуєте включити в таке обстеження?
2. На якому рівні здійснюється взаємозв'язок між запальними захворюваннями репродуктивної системи та виникненням передменструального синдрому?
3. Серед широкого спектру гормональних та генетичних методик, які, на Вашу думку, слід обов'язково призначати для вибору оптимальної тактики лікування цієї патології?

## ВИСНОВОК

Дисертація Пахаренко Людмили Володимирівни “Передменструальний синдром: етіологія, патогенез та лікування”, виконана в Державному вищому навчальному закладі “Івано-Франківський національний медичний університет” МОЗ України при науковому консультуванні члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Вдовиченко Ю. П. є самостійною закінченою науково-дослідною роботою. Автору вдалось розробити та впровадити практичні рекомендації щодо патогенезу та лікування різних форм патології.

Сукупність розроблених теоретичних положень, практичних рекомендацій, наукової новизни можна кваліфікувати як досягнення у вирішенні актуальної проблеми сучасної ендокринної гінекології щодо підвищення ефективності діагностики та лікування передменструального синдрому на



основі розробки диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів при різних його формах шляхом вивчення особливостей гормональних, психологічних маркерів формування та з урахуванням спадкової схильності. Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною та практичній значущості відповідає вимогам пунктів 9 та 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та №656 від 19.08.2015 року, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри акушерства та гінекології №1

Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця МОЗ України

професор, д.мед.н.

І.Б. Венцківська

