

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента на дисертаційну роботу**  
**Пахаренко Людмили Володимирівни на тему**  
**«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 дисертації.** Важливою проблемою сучасної медицини та гінекології є значна поширеність передменструального синдрому серед жінок репродуктивного віку, що стало особливо відчутно в останні десятиліття. Дана патологія характеризується численними клінічними проявами, в генезі яких надають значення гормональним, водно-електролітним змінам, впливу нейромедіаторів, простагландинів, стресу, недостатності поживних речовин, вивченню чого присвячено багато наукових досліджень.

В сучасних умовах, коли гена діагностика займає одне з пріоритетних положень медицини, дослідження поліморфних варіантів генів, які можуть формувати схильність до розвитку передменструального синдрому, сприяє впровадженню персоналізованої медицини. Водночас, деякі клініко-патогенетичні аспекти розвитку даного захворювання (клітинні, молекулярні, генетичні) залишаються нез'ясованими. Зокрема, комплексне вивчення делеційного поліморфізму генів рецепторів естрогену (ESR1) та прогестерону (PROGINS), ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) та глутатіон-S-трансфераз (GSTT1 і GSTM1), цитогенетичних характеристик нейтрофілів периферійної крові, гормональних змін та психосоматичних особливостей з метою дослідження патогенезу передменструального синдрому раніше не проводилось.

Отже, з позицій розвитку предиктивної медицини необхідні подальші дослідження маркерних показників (діагностичних і прогностичних біомаркерів), які б дозволяли не лише діагностувати дану патологію, а й прогнозувати можливість її виникнення. При цьому об'єднання низки біомаркерів (генетичних, біохімічних) може сприяти створенню персонального паспорта пацієнта.

Разом з тим, враховуючи широкий спектр медичних препаратів для корекції проявів передменструального синдрому та можливу сукупність різних маніфестацій у конкретної особи, зростає необхідність в удосконаленні патогенетично обґрунтованих підходів до лікування. Тому пріоритетним напрямком сучасної медицини є розробка критеріїв ранньої діагностики, профілактики та удосконалення схем адекватного диференційованого лікування різних форм захворювання.

З урахуванням вищезазначеного дисертаційна робота Л. В. Пахаренко, яка присвячена патогенезу та оптимізації методів медикаментозної корекції передменструального синдрому, є актуальною і своєчасною для медичної науки.

**Зв'язок дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами.** 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” (№ державної реєстрації 0113U000768), в якій дисертант є співвиконавцем.

**Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.** Стосовно наукової новизни слід відзначити новітність у проведенні генетичних досліджень щодо розвитку передменструального синдрому. За допомогою комплексного вивчення генів рецепторів естрогену (поліморфних варіантів А-351G, Т-397С генаESR1) та прогестеронуPROGINS, ангіотензин-перетворюючого ферменту ACE та глутатіон-S-трансфераз встановлено, що

фактором ризику набрякової та тяжкої форм патології є гомозиготний варіант GG алелю локуса A-351G гена ESR1 та генотип T1T1 гена PROGINS. Також визначено, що прогностичним критерієм тяжкої форми захворювання є наявність DD генотипу гена ACE та неактивного алеля гена GSTT1. Вперше встановлено взаємозв'язок між рівнем естрогену та поліморфізмом A-351G гена рецептора естрогена ESR1 та рівнем прогестерону та T1T2 поліморфізмом гена рецептора прогестерона PROGINS у генезі передменструального синдрому. Вивчено роль частоти та складу асоціацій акроцентричних хромосом, що може бути прогностичним маркером патології, яка вивчається.

Доповнені наукові дані про особливості клінічного перебігу передменструального синдрому, значення дисбалансу жіночих статевих гормонів, психологічного статусу хворих та якості їх життя залежно від клінічної форми захворювання. На основі вище вказаних параметрів обґрунтовано проведено диференційовану терапію різних форм патології.

**Теоретичне значення результатів дослідження.** Важливим моментом науково-дослідної роботи є вивчення генетичних, гормональних, психологічних факторів патогенезу передменструального синдрому. Автором представлено схему генетичної схильності до розвитку захворювання, що поєднує основні важливі чинники патології. Це дозволило науково обґрунтувати необхідність удосконалення діагностичних та лікувальних заходів у цих пацієнток, що сприяло нівелюванню симптоматики захворювання, а також покращенню їх якості життя.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розглядаючи питання практичного значення докторської дисертації Пахаренко Л. В. "Передменструальний синдром: етіологія, патогенез та лікування" необхідно виділити ту обставину, що автором науково обґрунтована доцільність розширення спектру генетичного, гормонального та психологічного обстеження хворих з даною патологією. Визначення взаємозв'язку між клінічною картиною, гормональними змінами та генетичною схильністю до

захворювання сприяє призначенню персоналізованої схеми лікування кожного пацієнта.

Для практичної охорони здоров'я має значення вдосконалення та впровадження діагностичних і лікувальних заходів на основі диференційованого підходу до терапії різних клінічних форм передменструального синдрому з врахуванням генетичних факторів.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.** Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані автором в дисертації, є обґрунтованими та достовірними. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні та базується на достатній кількості обстежених хворих, поєднанні загально-клінічних, лабораторних, інструментальних, генетичних, імуноферментних, психологічних та статистичних методів.

За допомогою використаних методів математичного опрацювання даних дисертаційного дослідження отримано достовірні результати та ряд нових наукових фактів, що дозволило автору обґрунтувати положення висновків та практичних рекомендацій.

**Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації.** Дисертація викладена на 399 сторінках, з них 268 сторінок основного тексту, проілюстрована 87 таблицями та 41 рисунком, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатку.

У **вступі** дисертант в достатній мірі обґрунтовує актуальність теми роботи, її зв'язок з науковими програмами, мету та завдання дослідження, описує наукову новизну і практичну значущість роботи, перераховує наукові форуми, на яких були представлені матеріали дисертації, вказує на кількість власних публікацій.

**Розділ 1** “Передменструальний синдром – сучасна концепція етіології, патогенезу, діагностики та лікування” (огляд літератури) побудований на аналізі сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури. Розділ складається з п’яти підрозділів, у яких автором розглянуто питання щодо поширення передменструального синдрому, суперечливі підходи до діагностики патології у різних країнах, патогенезу, генетичного аналізу та лікування. Дисертант показав добре орієнтування в сучасній науці, яка освітлює проблему, що досліджується. Позитивним є використання аналізу протоколів світових товариств з акушерства та гінекології з даного питання. Детально представлено вагомість гормональних змін, значення поліморфізму різних генів у генезі захворювання. Крім того, приділено ретельну увагу лікуванню синдрому.

У **розділі 2** “Матеріали і методи дослідження”, який складається з двох підрозділів, автором представлено дизайн дослідження, наведені групи та підгрупи обстежених, подана загальна характеристика хворих. Здобувачем приведено критерії верифікації діагнозу згідно діючих нормативних державних документів. Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дисертаційної роботи Л. В. Пахаренко методично правильно обрала сучасні інформативні методи клінічних, генетичних (молекулярно-генетичний та цитогенетичний аналіз, цитологічний метод оцінки функціонального стану нейтрофілів крові) досліджень, оцінку гормонального та психологічного статусу і статистичної обробки медичної інформації, що надали змогу отримати достовірні результати.

Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач, а обрані методики лікування хворих відповідають прийнятим нормативним документам.

**Розділ 3** “Клінічна характеристика жінок з передменструальним синдромом” демонструє широкий аналіз факторів ризику розвитку патології, який підкріплений статистичними показниками. Клінічний аналіз перебігу

захворювання є детальним. Цікавим видався аналіз репродуктивної функції у даної категорії хворих. Встановлений зв'язок між ускладненим перебігом вагітності та пологів, зокрема, пізніх гестозів у хворих набряковою формою синдрому.

**Розділ 4** “Генетична характеристика передменструального синдрому” присвячений розгляду генетичної схильності до виникнення цієї патології. Проведений аналіз вивчення поліморфізму генів рецептора естрогену ESR1, рецептора прогестерону PROGIN, ангіотензинперетворюючого ферменту ACE та генів другої фази детоксикації GSTT1 та GSTM1 є новітнім підходом превентивної медицини. Прогнозування синдрому на основі генетичного поліморфізму дозволяє також підійти індивідуально до вибору терапії пацієнта. Молекулярно-генетичні дослідження доповненні цитогенетичним дослідженням нейтрофілів периферичної крові. Тому даний розділ представляє значний науковий та практичний інтерес.

**Розділ 5** “Особливості гормонального стану у жінок з передменструальним синдромом” демонструє вплив рівнів гормонів репродуктивної сфери на розвиток різних клінічних форм патології, а також їх взаємозв'язок з поліморфізмом генів рецепторів естрогену та прогестерону.

**В розділі 6** представлений психологічний статус хворих з передменструальним синдромом. Автором використано багато методик психологічної оцінки людини та наведено особливості рис психологічного портрету таких пацієнтів. Проведено аналіз якості життя жінок з даною патологією.

**Розділ 7** завершує власні дослідження, на підставі яких дисертантом обґрунтовано диференційований підхід до лікування залежно від клінічної форми (нейропсихічна, набрякова, цефалгічна та кризова), для кожної з яких запропоновано різну корекцію. Ефективність лікування продемонстрована широкою доказовою базою динаміки клінічних маніфестацій, рівнів статевих гормонів, психоемоційного стану та якості життя хворих.

У розділі 8 “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” проведений аналіз досліджуваної проблеми із справжнім її розумінням та відображенням суті роботи, що в кінцевому підсумку дозволило патогенетично обґрунтувати нові чинники та пускові механізми патогенезу передменструального синдрому та визначити нові напрямки у лікуванні.

Розділ написаний вдало, з використанням значної кількості аналітичного матеріалу. Стиль написання цього розділу є свідченням глибокої обізнаності автора з проблемними питаннями, піднятими у дисертації.

Таким чином, викладений матеріал є послідовним вирішенням поставлених задач дисертаційного дослідження. В кінці кожного розділу представлені узагальнюючі дані та наведені публікації, у яких відображені результати досліджень.

Робота закінчується дев'ятьма висновками, які ґрунтуються на отриманих даних дослідження та відображають матеріали дисертаційної роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації розроблено, апробовано та впроваджено у роботу ряду лікувально-профілактичних закладів.

#### **Повнота використання в роботі наукової літератури в даній галузі.**

Список використаних літературних джерел (372 посилання, 86 з них кирилицею, 286 – латиною) переважно включає видання останніх років і дозволяє об'єктивно охарактеризувати стан розробки проблеми у світі.

**Повнота викладу матеріалу в опублікованих працях у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України.** За матеріалами дисертації опубліковано 31 друкована праця, у тому числі 17 – у фахових виданнях України, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних досліджень, 7 статей у закордонних виданнях, 7 – у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій, симпозіумі та семінару.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.** Результати дисертаційного дослідження, розроблені способи

діагностики, лікування можуть бути використані у роботі лікувальних закладів гінекологічного, ендокринологічного та терапевтичного профілю.

**Недоліки дисертації та автореферату й зауваження щодо їх змісту та оформлення.** Серед незначних недоліків наукової роботи можна відмітити деяку перевантаженість розділу 3 таблицями.

Поряд з цим, при знайомстві з дисертацією виникли окремі запитання, які вважаю необхідним поставити дисертанту:

1. Чи фіксували Ви під час дослідження побічні явища гормональних препаратів?

2. Як Ви можете пояснити вплив гормональної терапії та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну на корекцію психологічних проявів у хворих передменструальним синдромом?

3. Як на Вашу думку, чи існують відмінності у перебігу передменструального синдрому залежно від віку жінки?

### **Висновок**

Підсумовуючи вивчення дисертації Л. В. Пахаренко “Передменструальний синдром: етіологія, патогенез та лікування”, а також праць, опублікованих за темою дисертації, можна зробити наступний висновок. Дисертація є завершеною науковою роботою. Автором отримано нові науково обґрунтовані результати, які містять нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної 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 отриманих даних, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках та



практичних рекомендаціях, повнотою викладеного матеріалу у наукових статтях та апробації на наукових форумах повністю відповідає вимогам пунктів 9 та 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року 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 :**

Керівник відділення планування сім'ї  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
НАМН України», д.мед.н., професор

