

## РЕЦЕНЗІЯ

рецензента, завідувачки відділення ендокринної гінекології ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», доктора медичних наук, професора, члена-кореспондента НАМН України Татарчук Тетяни Феофанівни на дисертаційну роботу Дружиніної Альони Євгенівни «Гормонально-метаболичні порушення та їх корекція у дівчат з розладами менструальної функції», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» протокол №4 від 23.03.2023р., що створена відповідно наказу ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» № 2.5-33/1/45 від 24.03.2023р. на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### Актуальність дисертаційного дослідження

Збереження здоров'я жіночого населення, починаючи з дитячого віку в сучасних умовах є однією з важливих державних задач. Це зумовлено негативними тенденціями у стані їх здоров'я і високим рівнем репродуктивних втрат в майбутньому. Найбільш важливим етапом статевого розвитку є пубертатний період, що відрізняється глибокою перебудовою систем, що суттєво позначається на організмі в цілому. Саме в цьому періоді під впливом різних несприятливих причин у незрілому та нестійкому у функціональному відношенні гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі можуть виникати зміни, що тягнуть за собою різноманітні порушення статевого розвитку та менструальної функції.

Сучасний період характеризується зростанням чисельності дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції, які сприяють формуванню у майбутньому ендокринної та гінекологічної патології у жінок фертильного віку. На формування і становлення менструального циклу впливає багато чинників. Найбільш агресивні це перебіг вагітності і пологів у матері, наявність у неї ендокринозалежних гінекологічних захворювань, у дівчинки

стрес, недоїдання, переїдання, дефіцит необхідних вітамінів та мінералів, все це має великий вплив на становлення репродуктивного потенціалу дівчат. На сьогодні залишається недостатньо дослідженим визначення спадкової обтяженості до репродуктивних та гінекологічних хвороб та інших неінфекційних захворювань в сім'ях дівчат з порушеннями менструальної функції.

Увагу дослідників останнім часом все більше привертають питання ролі вітаміну Д у формуванні та його впливу на перебіг порушень менструальної функції у жінок репродуктивного віку. Що стосується підліткового віку, то інформація про роль вітаміну Д у становленні менструальної функції у пубертатних дівчаток мізерна та неоднозначна.

Виходячи із зазначеного, дисертаційну роботу А.Є. Дружиніної, яка спрямована саме на відновлення репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції шляхом визначення характеру змін гормонально-метаболічних порушень на тлі різної маси тіла, ролі вітаміну Д у формуванні розладів і обґрунтуванні їх персоніфікованого лікування слід визнати своєчасним і актуальним дослідженням.

#### **Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» НДР «Дослідити клініко-патогенетичний поліморфізм розладів менструальної функції у дівчат на тлі дефіциту маси тіла, розробити профілактичні заходи щодо їх рецидивів» (№ ДР 0119U100065) та НДР «Визначити механізми формування коморбідної патології у дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції (первинною олігоменореею і аномальними матковими кровотечами)» (№ ДР 0121U114425) на базі відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України».

**Наукова новизна дослідження** не викликає сумніву. Вперше у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції оцінено статус вітаміну Д. На підставі вивчення окремих ланок регуляції гіпофізарно-гонадної системи доведено значущість вмісту вітаміну Д у формуванні порушень з боку гонадотропних гормонів, ПРЛ, стероїдних гормонів у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу. Вперше надано порівняльну характеристику особливостей гормонального статусу при олігоменореї та аномальних маткових кровотечах.

Розроблено математичні моделі взаємовідносин гонадотропнів, ПРЛ і вмісту вітаміну Д при розладах менструального циклу пубертатного періоду на тлі різної маси тіла, що підтверджує існування зв'язку між клінічним перебігом і гормональним забезпеченням цих розладів.

Вперше з'ясовано характер дисліпопротеїдемії, порушень толерантності до вуглеводів у підлітків з різним типом розладів менструальної функції, які пов'язані з рівнем вітаміну Д.

Уперше визначено значущість генетичних і середовищних факторів ризику формування різних відхилень менструального циклу у дівчат-підлітків. Встановлено відмінності в частоті екзогенних і ендогенних спадкових чинників в сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами і олігоменореєю, з урахуванням різної маси тіла.

Доведено наявність обтяженого сімейного анамнезу щодо порушень репродуктивної системи та накопичення неінфекційних захворювань у родичів першого ступеня спорідненості. З'ясовано, що успадкування патологічних ознак серед поколінь здійснювалося вірогідно частіше по материнській лінії.

Визначено сукупність клініко-анамнестичних і лабораторних ознак, які відіграють провідну роль у прогнозуванні виникнення та ускладненого перебігу різних розладів менструального циклу.

**Практичне значення результатів дослідження.** Розраховано прогнози стосовно ризику виникнення порушень менструальної функції та ускладненого їх перебігу.

Визначення особливостей порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, їх зв'язок зі статусом вітаміну Д у хворих з розладами менструальної функції дозволило запропонувати методи їх корекції, які сприяють зменшенню негативних наслідків існування метаболічних порушень.

Надзвичайно важливо, що результати дослідження захищено авторськими свідоцтвами, що дозволяє використовувати ці дані у роботі закладів охорони здоров'я. Вони впроваджені у профільних відділеннях лікувальних установ Харківської та Сумської областей, кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї і кафедри педіатрії Сумського державного університету (Сум ДУ).

**Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі**

Дисертаційна робота визначається достатнім за обсягом клінічним матеріалом (198 дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції з них 88 дівчат з ОМ та 110 з АМК у віці 11-18 років).

Для досягнення поставленої мети в дисертаційній роботі використовувались сучасні та адекватно обрані методи дослідження і статистики (параметричні, непараметричні, кореляційний, регресійний, факторний аналізи).

Наукові положення, висновки і рекомендації, що представлені здобувачкою в ході виконання роботи достатньо обґрунтовані, їх підґрунтям є адекватні сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини.

Робота виконана із дотримання вимог і основних положень біоетики та академічної доброчесності.

**Структура і зміст дисертаційної роботи** За обсягом і структурою дисертаційна робота Дружиніної А.Є. відповідає вимогам, які

представляються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії і побудована за традиційним планом.

Дисертаційна робота викладена на 222 сторінках друкованого тексту, і складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріали і методи, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 48 таблицями та 22 рисунками. Перелік використаних джерел налічує 177 публікації, в тому числі 52 – кирилицею, 125 - латиницею.

В **анотації** роботи автор надає інформацію стосовно теми, змісту дисертації та результатів, отриманих впродовж дослідження.

У **вступі** дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми роботи, визначає мету і завдання, зв'язок з науковими програмами, новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок в розробку наукових результатів, а також представлено дані про апробацію результатів та наявність публікацій, авторських свідоцтв.

В розділі **«Огляд літератури»** автором надається аналітичний огляд відомих досліджень щодо формування розладів менструальної функції в залежності від даних генеалогічного анамнезу, впливу екзогенних та ендогенних чинників та вивчення гормональних показників, вуглеводного, ліпідного обмінів та рівня вітаміну Д.; висвітлюється необхідність виявлення порушень менструальної функції на ранніх етапах їх формування у дівчат-підлітків.

Розділі **«Матеріали і методи дослідження»**, детально викладено про етапи виконання і структуру дисертаційної роботи. Представлено дані щодо розподілу хворих, які увійшли в дослідження за віком, індексом маси тіла, дисертант дає характеристику групам досліджуваних хворих, докладно описує методики дослідження. Структура розділу загальноприйнята, логічна. Застосовані методи адекватні для вирішення мети і завдань дослідження.

Власні дослідження викладено в 7 розділах. В **розділі 1** автор представила результати аналізу сімейного анамнезу, спадковості по

захворюванням репродуктивної системи, перебігу вагітності, пологів у матерів, дала характеристику чинників середовища в сім'ях дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції. Встановлено ендogenous та екзогенні фактори ризику, які мали місце в родах дівчаток із АМК і ОМ. Показано, що успадкування патологічних ознак серед поколінь здійснювалося вірогідно частіше по материнській лінії.

Доведено сімейне накопичення неінфекційних захворювань у родичів пробандів I-III ступенів спорідненості дівчат з ОМ та АМК за рахунок порушень репродуктивної, серцево-судинної та шлунково-кишкової системи, гінекологічних запальних і ендокринних хвороб та захворювань нервової системи. Визначено прогностичні ознаки для виявлення осіб високого ризику до формування ОМ та АМК.

**Розділ 2** присвячено клінічній характеристиці пацієнток з АМК та ОМ. Детально описується фізичний і статевий розвиток дівчат при двох крайніх порушеннях менструальної функції, таких як ОМ та АМК. Надано аналіз основних клінічних характеристик цих хворих із урахуванням маси тіла. Співставлення вихідних показників в цих групах хворих дозволило виділити характерні ознаки для кожної з них.

**Розділ 3** присвячено вивченню статусу вітаміну Д у дівчат з порушеннями менструальної функції і різною масою тіла. Проведений аналіз встановив, що у абсолютної більшості дівчаток з розладами менструальної функції спостерігається його недостатність або дефіцит. Статус вітаміну Д у дівчат з порушеннями менструального циклу у всіх вікових групах і при різній масі тіла не досягав оптимальних значень, хоча суттєво не відрізнявся від підлітків з нормальним менструальним циклом. Автор робить припущення що саме період пубертату потребує достатньо великої кількості вітаміну Д для перебудови організму і формування нормального менструального циклу і дівчата зі зниженим рівнем вітаміну Д складають групу ризику щодо формування її розладів.

**Розділ 4** присвячено визначенню функціонального стану гіпофізарно-гонадної системи не тільки в залежності від типу порушень і ІМТ, а й статусу вітаміну Д. Отримані дані стали підґрунтям для математичного моделювання зв'язків асоціації вітаміну Д з гіпофізарними, стероїдними гормонами і пролактином. Доведено, що гормональне забезпечення хворих на АМК і ОМ, взаємовідносини гіпофізарно-гонадних гормонів і вітаміну Д мають свої особливості у хворих із різним типом розладів і масою тіла. Зроблено висновок що порушення гормонального фону і статусу вітаміну Д є одним з важливих механізмів розвитку і прогресування порушень менструальної функції як за типом ОМ, так і АМК.

У **розділі 5** розглядаються особливості метаболічних порушень у хворих на ОМ та АМК з урахуванням статусу вітаміну Д. Визначено, що розлади вуглеводного і ліпідного спектрів спостерігаються серед усіх дівчат із порушеннями менструального циклу. На підставі отриманих даних автор зробила обґрунтовані висновки щодо змін у вуглеводному та ліпідному обміні, їх зв'язок зі статусом вітаміну Д, а також побудувала факторні моделі показників ліпідного спектра і вітаміну Д, які дозволяють пов'язати ймовірні порушення ліпідного спектру з вмістом вітаміну Д.

**Розділ 6** присвячено розробці прогнозу щодо формування метаболічних ускладнень перебігу ОМ та АМК у дівчат-підлітків.

Проведений аналіз щодо визначення клініко-гормональних параметрів, які сприяють формуванню інсулінорезистентності та дисліпопротеїдемії у хворих на ОМ та АМК дав змогу виділити найбільш значущі фактори, характерні для ускладненого перебігу ОМ та АМК.

Гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, дисліпопротеїдемія, дефіцит вітаміну Д можуть бути одними з провідних факторів формування в подальшому метаболічного синдрому, порушень з боку серцево-судинної системи.

В **розділі 7** наведено обґрунтування диференційованих підходів до корекції ускладненого перебігу ОМ та АМК. В ньому описана стратегія

персоніфікованого підходу до профілактичних та лікувальних заходів де покроково описується застосування індивідуального підходу до комплексного обстеження, що дає змогу оптимізувати комплекси лікування дівчат з розладами менструальної функції, запобігти ускладненому перебігу цих порушень.

В розділі "**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**" автор чітко описує і підбиває підсумки проведеного дослідження.

**Висновки та практичні рекомендації**, які завершують дисертацію логічно витікають з проведених досліджень, вони достовірні, обґрунтовані і сформульовані достатньо чітко.

Основні результати дисертаційного дослідження висвітлені в опублікованих у співавторстві 19 наукових працях, із них – 9 статей: 3 статті у наукових виданнях, які індексуються в базі SCOPUS, одна з них надрукована англійською мовою; 4 статті у наукових фахових виданнях, які рекомендовано МОН України для публікації основних результатів дисертаційних досліджень, 2 статті у закордонних виданнях, одна з них надрукована англійською мовою; 7 тез у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конференціях та конгресах; отримано 3 авторських свідоцтва.

При вивченні дисертаційної роботи принципових зауважень не було. Проте необхідно відзначити наступні зауваження по оформленню дисертації- оформлення джерел і рисунків треба привести у відповідності до вимог.

В порядку дискусії прошу дати відповідь на такі питання:

1. Розподіл груп обстежуваних дівчат-підлітків базується на термінах: олігоменорея та аномальні маткові кровотечі. При цьому відсутні джерела даних визначень. Дайте чітке визначення групам з олігоменореєю і аномальними матковими кровотечами.

2. Чи включались в дослідження дівчата з гіпоталамічною аменореєю на тлі анорексії чи спортивних навантажень? Це специфічні діагнози, які потребують специфічного менеджменту.



3. Які критерії діагностики СПКЯ у підлітків використовувалися? Адже в певних випадках СПКЯ може бути діагностовано і в підлітковому віці.

**Висновок.** Дисертаційна робота Дружиніної Альони Євгенівни на тему "Гормонально-метаболичні порушення та їх корекція у дівчат з розладами менструальної функції" є самостійним і завершеним науковим дослідженням, яке вирішує актуальну задачу сучасної гінекології дитячого та підліткового віку, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення і повністю відповідає на всі поставлені завдання, надає науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Дисертація оформлена у відповідності до наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 у редакції від 12 липня 2019 року.

Таким чином, дисертаційна робота «Гормонально-метаболичні порушення та їх корекція у дівчат з розладами менструальної функції» повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а дисертант Дружиніна Альона Євгенівна заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії.

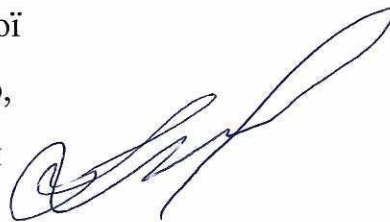
**Рецензент:**

зав. відділення ендокринної гінекології

ДУ «ПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової

НАМН України, д.мед.н., професор,

член-кореспондент НАМН України



Татарчук Т.Ф.

Підпис засвідчую,

вчений секретар ДУ «Інститут

педіатрії, акушерства і гінекології

ім. акад. О.М. Лук'янової

НАМН України», к.мед.н.



Мірошников О.О.