

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, старшого наукового співробітника відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», кандидата медичних наук Тугченко Тетяни Миколаївни на дисертаційну роботу Гавенко Ганни Олександрівни «Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків з порушенням психоемоційної сфери (прогноз, діагностика, лікування)», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», що створена відповідно наказу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» № 2.5-33/1/158 від 21.12.2023 р. на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### Актуальність дисертаційного дослідження

Менструація є одним із важливих змін, що відбуваються у підлітковому віці, як показник майбутнього жіночого репродуктивного здоров'я та ендокринної функції, є фізично, фізіологічно та психологічно дуже чутливою подією у житті кожної дівчинки. Менструальний цикл та психічне здоров'я взаємопов'язані, і розлади кожного з них може впливати один на одного. Психічні розлади змінюють гіпоталамо-гіпофізарну вісь, що призводить до порушень менструального циклу. Взаємозв'язок між депресивними симптомами та порушеннями менструального циклу у підлітковому віці досить широко обговорюється в літературі. Але в основному дослідження стосуються альгодисменореї та синдрому полікістозних яєчників. Робит же, стосовно механізмів патогенетичних взаємозв'язків неспецифічних розладів становлення менструальної функції і порушеннями психічного здоров'я – вкрай мало.

Зв'язок між менструальним циклом і психічним здоров'ям складний і передбачає взаємодію між біологією, психологією та соціально - політичними та структурними впливами на здоров'я та добробут жінки. Порушене внаслідок психоемоційних розладів становлення менструальної функції відображається на подальшому репродуктивному здоров'ї жінки. Для повного розуміння складного перетину менструальної функції та психічного здоров'я в підлітковому віці, потрібна інтеграція багатьох точок зору та методів.

Проведений аналіз сучасного стану проблеми розладів менструального циклу у дівчат-підлітків з коморбідною психопатологією доводить своєчасність та актуальність обраної дисертанткою Г.Гавенко та її керівника теми дослідження для сучасної дитячої та підліткової гінекології.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Державної Установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» за темою науково-дослідної роботи «Вивчити механізми формування коморбідної патології у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції (первинною олігоменореєю 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 результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість**

Представлена на рецензію дисертаційна робота є актуальною. Вперше проведено глибоке вивчення етіопатогенезу різних клінічних форм порушення менструальної функції (олігоменорея (ОМ) та надмірні рясні менструації (АМК)) у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції

з урахуванням коморбідної психопатології. В дослідженні визначено істотні відмінності гормональних зсувів, які залежали від типу порушень і коморбідної психопатології.

Встановлено особливості зв'язків між гормонами гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової (ГГН) і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної (ГТГ) вісями в залежності від різновиду порушення менструальної функції і особливостей порушень адаптації до впливу стресогенних чинників.

На підставі даних регресійного і факторного аналізів створено моделі асоціативних зв'язків гонадотропних, стероїдних гормонів, в тому числі таких, які відповідальні за реалізацію стресових станів у дівчат-підлітків з розладами менструальної функції (аномальними матковими кровотечами і олігоменореєю) і доведено їх залежність від типу менструальних порушень та наявності коморбідної патології з боку психічної сфери.

В дисертаційному дослідженні встановлено, що у пацієток з розладами менструальної функції відбуваються значні зміни у механізмах переносимості стресу. Вивчено особливості взаємозв'язків між маркерами стресу (кортизолом і інсуліном) при різних розладах менструальної функції. Зміна рівня основних адаптогенних гормонів та їх взаємодії обумовлюють неоднорідність стану адаптації при різних порушеннях менструального циклу та їх особливості у хворих з коморбідною психопатологією.

В дисертаційному дослідженні набуло подальшого розвитку вивчення впливу генетичних та середовищних факторів на формування різних розладів менструальної функції. Розширено сучасні уявлення щодо генетичної обтяженості до хронічної неінфекційної патології. Вперше визначено особливості частоти екзогенних, ендогенних та спадкових чинників у сім'ях дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і проявами коморбідної патології психічної сфери.

Виявлено підвищення хромосомної нестабільності в лімфоцитах крові дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції.

### Практичне значення отриманих результатів дослідження

Важливим результатом дисертаційного дослідження є сформульовані практичні результати: у дівчат-підлітків діагностика розладів менструальної функції повинна бути комплексною і включати оцінку клініко-анамнестичних, антропометричних даних, гармонійності статевого дозрівання, гормональних показників, огляду мультидисциплінарної команди фахівців в залежності від виявлених особливостей.

Запропоновано дисертантом при виявленні відхилень з боку психічного здоров'я комплексне динамічне спостереження з консультаціями психіатра і психолога для своєчасного і адекватного призначення додаткової терапії.

Обстеження дівчат-підлітків з розладами менструальної функції на тлі стресової ситуації доцільне додаткове обстеження з включенням гормонів адреналової системи – кортизола і ДГЕА-С (дегідроепіандростерона-сульфату). Співвідношення цих показників може використовуватись в персоніфікованому підході до менеджменту даного контингенту.

Обґрунтовано, що для встановлення рівня адаптаційних можливостей дівчат-підлітків з розладами менструальної функції є визначення співвідношення кортизол/інсулін, що сприяє для своєчасному визначенню дезадаптаційних розладів і призначенню препаратів, які активують адаптаційні можливості організму. Це дасть змогу підвищити ефективність лікувальних і профілактичних заходів, знизити ризики ускладненого перебігу захворювання.

Результати дослідження використовуються в клінічній практиці наступних медичних закладів: відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», КНП «Міська дитяча поліклініка № 12» Харківської міської ради, КНП «Міська дитяча поліклініка № 13» Харківської міської ради, КНП «Міська дитяча поліклініка № 15» Харківської міської ради.

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

Дисертаційна робота визначається достатнім за обсягом клінічним матеріалом (156 дівчат-підлітків: 77 пацієнток із олігоменореєю (ОМ) віком 11-18 років та 79 дівчат з аномальними матковими кровотечами. Група порівняння 35 дівчат-підлітків такого ж віку з регулярним менструальним циклом).

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

Наукові положення, висновки і рекомендації, що представлені здобувачем в ході виконання роботи достатньо обґрунтовані, їх підґрунтям є відповідні задачам сучасні методи статистичного аналізу.

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

## **Структура і зміст дисертаційної роботи**

За обсягом і структурою дисертаційна робота Гавенко Г.О. відповідає вимогам, які представляються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії і побудована за традиційним планом.

Дисертаційна робота викладена на 181 сторінках друкованого тексту, і складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріали і методи, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Важливо підкреслити наявність в кінці кожного з розділів – резюме, з аналізом та своїми думками дисертанта. Робота ілюстрована 27 таблицями та 39 рисунками. Перелік використаних джерел налічує 198 публікацій, в тому числі 29 – кирилицею, 169 - 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, авторського свідоцтва.

В розділі **«Огляд літератури»** автором проведено аналітичний огляд сучасних досліджень щодо взаємозв'язку: менструального циклу та психічного здоров'я. Представлено компіляцію наукових даних щодо взаємовплив психосоціальному стресу з жіночою менструальною функцією, що може бути фактором, відповідальним за порушення менструального циклу, та формування розладів менструальної функції в залежності даних чинників спадковості та середовища.

В Розділі **«Матеріали і методи дослідження»**, детально викладено 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 відповідає загальноприйнятій, логічна і достатньо детальна. Застосовані методи відповідають меті і завданням дослідження.

Власні дослідження викладено в 6 розділах. В розділі 1 автор представила результати оцінки середовищних та спадкових факторів у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції, що коморбідні з психопатологією, та здорових дівчат однолітків. Встановлено, що в родинях дівчат-підлітків з ОМ, що коморбідні з психопатологією, виявлено більшу частоту серцево-судинних, ендокринних та гінекологічних незапальних хвороб серед родичів першого ступеня спорідненості порівняно з частотою цих захворювань у родичів дівчат-підлітків з АМК, а також превалювання онкологічних хвороб у родичів третього ступеня спорідненості дівчат-підлітків з АМК порівняно з частотою цих захворювань у родичів дівчат-підлітків з ОМ. Проведене порівняння рівня хромосомних порушень в

лімфоцитах крові хворих дівчат-підлітків з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією, виявило збільшення загальної частоти хромосомних пошкоджень та аберацій хромосомного типу в лімфоцитах крові дівчат-підлітків з ОМ.

**Розділ 2** присвячено клінічній характеристиці пацієнок з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю та частоті і характеру розладів психічної сфери у пацієнок з цими порушеннями менструальної функції. Описується фізичний і статевий розвиток дівчат-підлітків при порушеннях менструальної функції, що мали коморбідну психопатологію. Проведений аналіз в залежності від виявленої психічної патології виявив, що у підлітків з олігоменореєю показники зросту при виявленні патологічних станів з боку психічного здоров'я статистично значуще більші ніж у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Фізичний та статевий розвиток в них був чітко асоційований з типом порушень менструальної функції і наявністю психічних захворювань. Середні показники зросту були статистично значно вищими у хворих на олігоменорею, причому незалежно від ІМТ та характеру психопатології. Порушення темпів статевого дозрівання у хворих з аномальними матковими кровотечами реєструвалися значно частіше ніж у дівчат-підлітків з олігоменореєю. Проте у підлітків з аномальними матковими кровотечами ці зсуви вірогідно не збільшувались в залежності від коморбідної психопатології. У підлітків з олігоменореєю частота порушення темпів статевого розвитку суттєво збільшувалися при наявності розладів психічної сфери.

**Розділ 3** присвячено вивченню гормональних характеристик хворих дівчат-підлітків, що мали порушення менструального циклу з урахуванням наявності психопатології. Дослідження, щодо зв'язку гормонів статевого дозрівання з психологічним і психічним благополуччям у підлітків виявили позитивну кореляцію кортизолу, тестостерону і ДГЕА-С. Відзначено особливості значень співвідношення К/ДГЕА-С у дівчат-підлітків з різними порушеннями менструальної функції. Підвищення К/ДГЕА-С у хворих на

олігоменорею відмічалось значно рідше ніж при аномальних маткових кровотечах, а зниження дещо частіше ніж при АМК, що може свідчити про більшу скоординованість синтезу та вивільнення цих гормонів при ОМ. Порівняння цього коефіцієнту у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і наявністю або відсутністю коморбідної нервово-психічної патології виявило суттєве його збільшення у пацієток без коморбідної патології по відношенню до хворих з коморбідною психопатологією, що може свідчити, про те, що самі порушення менструацій - є для дівчат-підлітків достатньо значущою стресорною подією.

**Розділ 4** присвячено системному аналізу взаємовідносин гіпофізарно-гонадної і наднирничкової систем у дівчат з порушеннями менструального циклу з різною психопатологією. Проведення дисперсійного аналізу дало змогу виявити статистично значущі відмінності у дівчат-підлітків з АМК і коморбідною психопатологією по відношенню до підлітків без психопатології. Використання гормональних показників, як з боку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної, так і гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової систем не було помилковим, і необхідно враховувати, що вивчення кількох гормонів, що діють узгоджено, може бути інформативним, ніж вивчення окремих гормонів.

Представлений математичний аналіз дозволяє довести асоціативний зв'язок гонадотропних, стероїдних гормонів, в тому числі таких, які відповідальні за реалізацію стресових станів у дівчат-підлітків з ОМ та АМК і довести їх залежність від наявності коморбідної психопатології. В роботі продемонстровано участь гормонів кори наднирників у формуванні розладів менструальної функції, зареєстровані особливості взаємовідносин кортизолу і ДГЕА-С при різних за типом порушеннях менструацій і описано їх особливості в залежності від психопатології, що надає змістовну інформацію про індивідуальні відмінності реалізації реакцій на стрес.

Таким чином, в дисертаційному дослідженні описані різні специфічні ендокринні механізми реакції на стрес при порушенні менструальної



функції по типу гіпоменструального синдрому та надмірних менструальних кровотеч.

У розділі 5 надано характеристику адаптаційно-компесаторних можливостей організму дівчат-підлітків з розладами менструальної функції. Встановлено, що у пацієток з розладами менструальної функції відбуваються значні зміни у механізмах переносимості стресу. Порушується взаємодія стресового гормону кортизолу і не менш важливого гомону з контррефектом по відношенню до глюкоокортикоїдів – інсуліну. Основні маркери, які характеризують стан напруги мали свої особливості в залежності від коморбідної психопатології. Рівень кортизолу суттєво знижувався при наявності психічних відхилень, зменшувалося значення коефіцієнта напруги. Найбільші зміни реєструвалися у хворих з коморбідною депресією, що може свідчити про певну нестійкість щодо розвитку захисних реакцій. Продемонстровано варіабельність реакцій адаптації у дівчат-підлітків з різними порушеннями менструальної функції та їх особливості у хворих з коморбідною психопатологією.

В розділі 6 наведено обґрунтування диференційованих підходів до лікування порушень менструальної функції коморбідних з психопатологією. Автор чітко описує і підбиває підсумки проведеного дослідження. В розділі описана стратегія підходу до формування програм терапевтичного втручання і медико-психологічного супроводу дівчат-підлітків з розладами становлення менструальної функції, що мають особливості психоемоційного стану з вектором корекції емоційних порушень.

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

**Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації**

Основні результати дисертаційного дослідження висвітлені в опублікованих у співавторстві 18 наукових працях, із них – 9 статей: 6 статей

у наукових виданнях, які індексуються в базі SCOPUS, одна з них надрукована англійською мовою; 1 стаття надрукована в збірнику наукових праць, 2 статті у закордонних виданнях, одна з них – англійською мовою; 8 тез у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конференціях та конгресах; отримано 1 авторське свідоцтво.

При вивченні дисертаційної роботи принципових зауважень не було. Проте необхідно відзначити наступні зауваження по оформленню дисертації: складно побудовані довгі речення, що ускладнюють сприйняття тексту, надмірне вживання скорочень, не надані змістовні визначення ОМ, АМК у підлітків. Не були також виділені критерії невключення, зокрема дані про прийом КОК, антидепресантів та антипсихотичних засобів та інших препаратів. Дані зауваження не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

В порядку дискусії прошу дати відповідь на такі питання:

1. Чи включались в дослідження дівчата з олігоменореєю, коморбідною з нервовою анорексією? Це специфічні діагнози, що потребують певного менеджменту.

2. Чи виключали ви дівчат-підлітків з дисменореєю?

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.** При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

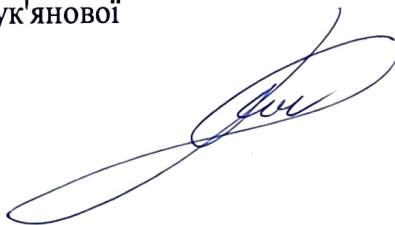
**Висновок.** Дисертація Гавенко Ганни Олександрівни на тему: "Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків з порушенням психоемоційної сфери (прогноз, діагностика, лікування)", є самостійним і завершеним науковим дослідженням, яке вирішує актуальну задачу сучасної гінекології дитячого та підліткового віку, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення і повністю відповідає 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.

Дисертант Гавенко Ганна Олександрівна має необхідний рівень наукової кваліфікації та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Рецензент:**

старший науковий  
співробітник відділення  
ендокринної гінекології  
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової  
НАМН України»  
к. мед. н.



Тугченко Т.М.

Підпис засвідчую,  
вчений секретар ДУ «Інститут  
педіатрії, акушерства та гінекології  
ім. академіка О. М. Лук'янової  
НАМН України» к.мед.н.



Мірошников О.О.