

## **Відгук**

### **офіційного опонента**

**доктора медичних наук, професора кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, Андрієць Оксани Анатоліївни 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 обраної теми дисертаційного дослідження**

Репродуктивне здоров'я дівчат має велике соціальне значення у зв'язку з проблемою кількісного і якісного відтворення населення, що різко загострилася. Загальновідомо, що характеристики менструального циклу мають тісний зв'язок із довгостроковими наслідками для здоров'я.

На теперішній час існує зростання захворюваності жіночої статеві системи у підлітковому віці, серед яких патологія ендокринного походження займає головне місце, а саме збільшилась поширеність таких порушень менструальної функції як олігоменорея та аномальні маткові кровотечі. У пубертатному віці більшість порушень менструальної функції, такі як олігоменорея та аномальні маткові кровотечі пов'язані з гормональною дисфункцією. Розлади менструального циклу сприяють розвитку різних відхилень психічного здоров'я. Але даних про зв'язок між менструальними порушеннями та проблемами психічного здоров'я майже немає. Однак досі проблема особливостей перебігу розладів менструальної функції на тлі відхилень психічного здоров'я у дівчат-підлітків не достатньо висвітлена. Тому, дисертація Гавенко Г.О. присвячена вирішенню актуальної наукової задачі – розширенню уявлень про

механізми формування розладів менструальної функції у підлітковому віці, особливостей клінічного перебігу та гормонального забезпечення в залежності від коморбідної психопатології.

Виходячи із зазначеного, дисертаційну роботу Гавенко Г.О. мета якої збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків із олігоменореєю та аномальними матковими кровотечами шляхом розробки диференційованих підходів до терапії залежно від психоемоційного стану на основі вивчення взаємозв'язків гормонального гомеостазу та психоемоційної дезадаптації, слід вважати цілком актуальним дослідженням, присвяченим вирішенню дуже важливої медико-соціальної проблеми.

**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».

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

Структура дисертаційної роботи відповідає актуальним вимогам та викладена на 181 сторінці тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список використаної літератури містить 198 джерел, які займають 25 сторінок.

Робота ілюстрована 39 рисунками та 27 таблицями. Назва роботи відповідає її змісту. Список літератури сформовано згідно діючих вимог.

Методологічно розділи побудовані правильно, стиль викладення матеріалу сприймається добре. Матеріали, наведені в розділах власних досліджень, охоплюють всі положення, зазначені в меті та завданнях роботи, описані чітко та послідовно. Важливо зазначити, що кожний розділ закінчується коротким резюме.

В розділі «**Огляд літератури**» висвітлюється сучасний стан проблеми та свідчить про глибоке знання дисертанткою проблеми у вітчизняній та зарубіжній літературі з даного питання. Дисертантка добре орієнтується в обраній проблемі, в основному використовує зарубіжні літературні дані. Проведений огляд засвідчує ґрунтовне ознайомлення дисертантки з спеціалізованою літературою, її вміння систематизувати літературні дані, критично їх розглядати, виділяти суттєве. Розділ викладений послідовно і логічно, автор обґрунтовано доводить необхідність проведення даного дослідження.

Розділ «**Матеріали і методи**» написаний із дотриманням всіх норм. В розділі представлені та детально описані всі використані методи досліджень: клініко-анамнестичні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, генетичні. Детально окреслені статистичні методи дослідження, які були правильно обрані для вирішення поставлених задач.

**Розділ 1** присвячений оцінці середовищних та спадкових факторів у сім'ях дівчат з порушеннями менструальної функції, такими як олігоменорея та аномальні маткові кровотечі, що коморбідні з психопатологією, та здорових дівчат-однolitків. Розділ складається з 7 підрозділів. Дисертанткою виявлено, що спадкова схильність до репродуктивних порушень реєструвалася в 55,6 % сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами та 48,2 % сім'ях дівчат з олігоменореєю, до гінекологічних запальних хвороб – у 46,3 % сім'ях

дівчат з аномальними матковими кровотечами та 66,7 % сім'ях дівчат з олігоменореєю, до розладів нервової системи – у 44,4 % сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами та у 37,0 % сімей дівчат з олігоменореєю. Автором виявлено більшу частоту серцево-судинних, ендокринних та гінекологічних незапальних хвороб серед родичів першого ступеня спорідненості у родинах дівчат з олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією, порівняно з частотою цих захворювань у родичів дівчат з аномальними матковими кровотечами, а також превалювання онкологічних хвороб у родичів третього ступеня спорідненості дівчат з аномальними матковими кровотечами порівняно з частотою цих захворювань у родичів дівчат з олігоменореєю. Дисертанткою визначено, що у сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами при порівнянні з сім'ями дівчат з олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією, переважав стрес до настання та в період вагітності матерів, а у дівчат реєструвалося неповноцінне, незбалансоване харчування. Було визначено, що рівень хромосомних порушень у дівчат з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією, перевищував в 3,6 та 4,9 разів рівень хромосомних ушкоджень в лімфоцитах крові здорових дівчат за рахунок аберацій хроматидного типу. Порівняння рівня хромосомних порушень в лімфоцитах крові хворих дівчат з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією, виявило збільшення загальної частоти хромосомних пошкоджень та аберацій хромосомного типу в лімфоцитах крові дівчат з олігоменореєю, і зроблений висновок щодо більшої враженості їх хромосомного апарату.

**Розділ 2** стосується клінічної характеристики обстежених дівчат та складається з двох підрозділів. Дисертанткою встановлено, що у підлітків з олігоменореєю показники зросту при виявленні патологічних станів з боку психічного здоров'я статистично значуще більші ніж у пацієток з аномальними матковими кровотечами. Дисертанткою був зроблений

висновок що у підлітків з аномальними матковими кровотечами відповідність статевого розвитку віковим параметрам була значно гіршою ніж у дівчат з олігоменореєю. Випередження статевого дозрівання мало тенденцію до збільшення при відхиленнях психічного стану. Середній вік менархе у дівчат з аномальними матковими кровотечами був нижчим ніж у хворих з олігоменореєю, що було статистично підтверджено. Аналіз віку менархе від наявності психічних розладів з'ясував, що раннє менархе було притаманним хворим з аномальними матковими кровотечами з невротичними і депресивними станами. У дівчат з олігоменореєю дебют менархе до 11 років відмічався лише у хворих з невротичними розладами.

**Розділ 3** присвячений гормональній характеристиці дівчат з порушеннями менструального циклу з урахуванням психопатології і складається з двох підрозділів. При аналізі гормональних показників автором з'ясовано що аномальні маткові кровотечі частіше виникають на фоні фізіологічних коливань гонадотропних гормонів, а олігоменорея на фоні високих значень ЛГ, співвідношень ЛГ/ФСГ та ПРЛ. Було виявлено, що у дівчат з олігоменореєю по відношенню до підлітків з аномальними матковими кровотечами частіше реєструвалась гіпоестрогенія, підвищений вміст тестостерону і співвідношення Т/Е<sub>2</sub>, найбільші відхилення відбувалися при коморбідній депресії. Дисертанткою встановлений тісний зв'язок між кортизолом, тестостероном і ДГЕА-С у дівчаток з порушеннями менструальної функції. Автором проведений регресійний аналіз, за допомогою якого встановлено вплив окремих гонадотропних і стероїдних гормонів на рівень ДГЕА-С в організмі дівчат з порушеннями менструальної функції із урахуванням психопатології.

В **Розділі 4** йдеться про особливості взаємовідносин гіпофізарно-гонадної і надниркової систем дівчат з порушеннями менструального циклу за умов різної психопатології. Даний розділ складається з двох підрозділів. В ньому розроблені моделі гіпофізарно-гонадних і

надниркових відносин у пацієнок з порушеннями менструального циклу із урахуванням психопатології. Проведений автором математичний аналіз дозволив довести асоціативний зв'язок гонадотропних, стероїдних гормонів, в тому числі таких, які відповідальні за реалізацію стресових станів у дівчаток-підлітків з аномальними матковими кровотечами їх залежність від наявності коморбідної психопатології. Також, за допомогою системного аналізу дисертанткою оцінено особливості структури та характеру гормональних взаємозв'язків у хворих з порушеннями менструального циклу за типом олігоменореї з урахуванням психопатології. Результати факторного аналізу підкреслили важливість порушень гонадотропної функції, взаємодії гонадних і адреналових стероїдів у механізмах формування олігоменореї, особливо при коморбідній психопатології.

**В Розділі 5** описано характер адаптаційно-компенсаторних можливостей організму дівчат з розладами менструальної функції. Автором було проведено дослідження рівнів кортизолу, інсуліну та їх співвідношення для того щоб оцінити процеси адаптації у дівчат з порушенням менструальної функції. В дисертаційній роботі зазначено, що характер ендокринної реакції організму може змінюватися, саме тому стан напруги рекомендується визначати не за абсолютним вмістом глюкокортикоїдів або інсуліну, а за величиною коефіцієнта  $K/In$ , відсоткове значення якого дає уявлення про стан напруги. Чим вище таке співвідношення, там менше резерв компенсаторних можливостей і вищий стан напруги. Дисертанткою з'ясовано, що основні маркери, які характеризують стан напруги мали свої особливості в залежності від коморбідної психопатології. У дівчат з аномальними матковими кровотечами рівень  $K$  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.

При олігоменореї, аналогічно аномальним матковим кровотечам, вміст К значно знижувався при коморбідній психопатології. Співвідношення К/ІРІ було нижчим ніж в групі порівняння, але суттєво вищим ніж у дівчат з аномальними матковими кровотечами. Автором зроблено висновок - зниження вмісту кортизолу при зменшенні рівня інсуліну (по відношенню до хворих з аномальними матковими кровотечами) свідчить, що організм переходить на більш економний рівень регуляції, що є доцільним механізмом, який розширює межі адаптаційних можливостей за рахунок урівноваження процесів в організмі дівчинки.

**Розділ 6** присвячений обґрунтуванню диференційованих підходів до лікування порушень менструальної функції асоційованих з психопатологією. Автором доведена необхідність мультимодального підходу до призначення терапевтичних заходів у дівчат-підлітків з розладами менструального циклу з коморбідною психопатологією. На підставі одержаних результатів запропоновані вдосконалені комплекси негормональної терапії із включенням психотерапії та психофармакотерапії, впровадження яких дозволило підвищити їх ефективність лікування у дівчат з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю.

**Висновки та практичні рекомендації** обґрунтовано впливають з отриманих результатів досліджень і є логічним завершенням роботи. Викладені грамотно, концентровано.

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

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць (і з них 9 статей, 2 з яких надруковані англійською мовою, 8 тез у матеріалах науково-практичних конференцій та отримано 1 авторське свідоцтво. Слід відмітити, що 6 статей опубліковані у наукових періодичних виданнях, які індексуються в базі даних SCOPUS. Також результати досліджень були викладені у вигляді усних доповідей на 5 науково-практичних конференціях.

### **Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.**

Наукова новизна отриманих дисертанткою результатів роботи є суттєвою. Проведені дослідження дали змогу поглибити існуючі уявлення щодо патогенезу розладів менструальної функції.

На підставі комплексного обстеження дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції розширено наявні уявлення про особливості патогенетичних механізмів формування аномальних маткових кровотеч і олігоменореї. Вперше надано порівняльну характеристику гормонального забезпечення перебігу аномальних маткових кровотеч і олігоменореї з урахуванням коморбідної психопатології.

Вперше встановлено роль та значення найбільш поширених стероїдних гормонів кори надниркових залоз (кортизолу, ДГЕА-С), які беруть участь у емоційній регуляції, в порушеннях менструального циклу. Визначено істотні відмінності гормональних зсувів, які залежали від типу порушень і коморбідної психопатології.

З'ясовано, що зв'язки між гормонами ГГН і ГГГ вісями можуть бути неоднаковими, вони демонструють індивідуальну варіабельність гормональних реакцій на один і той же стресор, в даному випадку порушення менструальної функції.



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 дівчаток-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.

Встановлено, що у пацієток з розладами менструальної функції відбуваються значні зміни у механізмах переносимості стресу. Вперше визначено характер 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.

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 з порушеннями менструального циклу і проявами коморбідної патології психічного регістру.

Вперше виявлено підвищення хромосомної нестабільності в лімфоцитах крові дівчат з порушеннями менструальної функції, що свідчить про більшу враженість їх хромосомного апарату.

**Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та  
рівня оволодіння здобувачем методологією наукової  
діяльності.**

До наукового дослідження, із дотриманням чинних законодавств та вимог біоетики та деонтології, було залучено та проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 156 дівчат віком 11-18 років: 77 - з олігоменореєю та 79 дівчат з аномальними матковими кровотечами. Група порівняння - 35 дівчат такого ж віку з регулярним менструальним циклом. Кількість досліджень достатня для статистичної обробки результатів, проведення порівняльного аналізу, використання відомих методів описової статистики, проведення кореляційного, регресійного та факторного аналізів, отримання достовірних результатів і обґрунтування висновків.

Методи клінічного та лабораторного дослідження, що використовувалися, сучасні та адекватні поставленим завданням.

Статистична обробка результатів дослідження виконувалася на РС IBM. Для визначення значущості розбіжностей між ознаками, що порівнювались, використовували критерій Стюдента з використанням табличних процесорів *SPSS Statistics 17,0*. Для оцінки достовірності відмінності застосовувалися непараметричні методи: для незалежних вибірок – критерій «U» Вілкоксона-Манна-Уїтні, для порівняння парних вибірок – критерій Вілкоксона. Проводився множинний регресійний та факторний аналіз. Для оцінки рівня достовірності між величинами, що порівнювали, вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ . Використані методи аналізу підкреслюють наукові ствердження дисертантки та доводять повну обґрунтованість висновків у роботі.

Таким чином, наукові положення, висновки та рекомендації в дисертаційній роботі Гавенко Г.О. повністю обґрунтовані та статистично доведені.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Гавенко Г.О. разом з науковим керівником отримано авторське свідоцтво, що підтверджує новизну отриманих результатів.

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.

**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.

### **Зауваження до дисертації**

Під час рецензування дисертаційної роботи Гавенко Г.О. принципових зауважень не було. Незначні недоліки у вигляді довгих речень та стилістично перевантажених фраз не носять принципового характеру і не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

У процесі аналізу виникли наступні питання:

1. Чи відрізнялися патологічний перебіг вагітності та пологів у матерів дівчат з різними порушеннями менструальної функції?
2. За вашими спостереженнями, у яких дівчат – з олігоменореєю чи аномальними матковими кровотечами реєструвалися більш значні відхилення фізичного і статевого розвитку?

## Висновок

Дисертація аспіранта 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.

Аспірант 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».

### Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор  
кафедри акушерства та гінекології  
Закладу вищої освіти  
«Буковинський державний медичний  
Університет»

Оксана АНДРІЄЦЬ

завірюю підпис професора  
закладу вищої освіти Андрієць О.А.  
завкафедрою  
Оксана Андрієць

