

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
завідувачки відділенням патології вагітності та пологів
ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»
Жабченко Ірини Анатоліївни на дисертаційну роботу
Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та
лікування звичного невиношування у жінок з хронічним
ендометритом», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ
05.600.148, яка створена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького
національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 88 від
30 травня 2025 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ
ім. М. І. Пирогова № 10 від 29 травня 2025 року з правом прийняття до
розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»**

1. СТУПІНЬ АКТУАЛЬНОСТІ ОБРАНОЇ ТЕМИ

Актуальність теми звичного невиношування (ЗН) на фоні хронічного ендометриу (ХЕ) є надзвичайно високою як у клінічній практиці, так і в наукових дослідженнях сучасного акушерства та гінекології. Вона обумовлена кількома важливими аспектами, а саме високою частотою ЗН, яке є серйозною медико- соціальною проблемою, зустрічається у 1-2% жінок репродуктивного віку та значно впливає на їх фізичне і психоемоційне здоров'я. У той же час, хронічний ендометрит може виступати ключовим фактором ризику щодо розвитку ЗН. ХЕ являє собою запалення слизової оболонки матки, що порушує її функціональність, імплантацію ембріона і розвиток вагітності. До 60-70% випадків звичного невиношування пов'язані саме з наявністю ХЕ, який часто має прихований або хронічний перебіг і може залишатися недіагностованим.

Діагностика ХЕ є складною через відсутність специфічних симптомів та обмеженість традиційних методів, таких як ультразвукове дослідження. У зв'язку з цим потреба у вдосконаленні методів діагностики, таких як гістероскопія, гістологічне дослідження або імуногістохімія, є вкрай важливою. Ефективність лікування ЗН на фоні ХЕ часто залишається недостатньою через відсутність єдиних підходів та алгоритмів.

Повторні втрати вагітності потребують значних медичних ресурсів для діагностики, лікування, реабілітації та психологічної підтримки жінок. Профілактика та ефективне лікування хронічного ендометриту можуть суттєво знизити економічні витрати та покращити репродуктивне здоров'я населення.

На сьогодні немає загальноприйнятих міжнародних протоколів для лікування звичного невиношування у жінок із хронічним ендометритом. Це створює неоднорідність у підходах та результати лікування, що робить тему дослідження надзвичайно важливою для розробки універсальних рекомендацій. Таким чином, дослідження цієї теми сприяє вирішенню одного з важливих питань сучасної гінекології, допомагаючи знизити рівень репродуктивних втрат і покращити якість життя жінок.

2. ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Дисертаційна робота виконана на належному науково-кваліфікованому рівні з дотриманням усіх вимог до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії як на етапі її планування, так і на етапі її безпосереднього виконання - від обрання актуальної теми, визначення мети і конкретних завдань, обрання методів досліджень. Автором виконано ретельний аналіз результатів досліджень з порівнянням із даними літератури, достовірним статистичним аналізом і узагальненням отриманих результатів.

Наукові публікації автора, підготовлені в межах теми дисертації, пройшли відповідні етапи фахового рецензування та опубліковані у спеціалізованих наукових виданнях України й матеріалах міжнародних науково-практичних

конференцій, що відповідає чинним вимогам до публікацій результатів наукових досліджень.

У наукових публікаціях дисертаційної роботи подано усі основні положення дослідження, проведено їх узагальнення й аналіз із наданням ґрунтовних висновків.

Загалом опубліковано 4 наукових статті, з яких 2 опубліковано у фахових виданнях України та 2 – фахових виданнях України, що включено до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Результати досліджень, що включено до дисертації, оприлюднено на 4 конференціях і представлено у вигляді тез доповідей на міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференціях: «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»: матеріали Міжнародного медичного конгресу, м. Вінниця, Україна, 6-7 травня 2021 р.; «The main prospects for the development of science in modern life»: матеріали XXXVI міжнародної науково-практичної конференції, м. Варшава, Польща, 13-16 вересня 2022 р.; «New trends and unsolved issues in medicine»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, м. Рига, Латвія, 29-30 липня 2022 р.; «Old and new technologies of learning development in modern conditions»: матеріали VI науково-практичної конференції, м. Берлін, Німеччина, 13-16 лютого 2024 р.

3. НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Представлені дисертантом власні результати досліджень мають беззаперечну наукову новизну, а також вагому теоретичну та практичну цінність.

Комплексно досліджено діагностичні критерії хронічного ендометриту, включаючи ультразвукові характеристики, дані гістологічного та ІГХ аналізу ендометрію на виявлення CD-138 та цикліну Е. Виявлення цикліну Е при ІГХ

аналізі підвищує якість діагностики ХЕ та виступає додатковим критерієм проліферативних властивостей ендометрію.

Виявлено пряму кореляцію між рівнями плазмоцитів і цикліну Е ($r = 1.0$), що вказує на функціональний взаємозв'язок між запаленням і порушенням біотрансформації ендометрію.

Проаналізовано вплив препаратів мікронізованого прогестерону на рівень ядерного цикліну Е. Встановлено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону ще на етапі прегравідарної підготовки призводить до зниження експресії або відсутності ядерного цикліну Е у 71,43% (50 при $n=70$) досліджуваних жінок з ХЕ.

Удосконалено лікувальні алгоритми звичного невиношування з урахуванням етіопатогенетичної ролі хронічного ендометриту та оцінено їх ефективність. Доведено, що застосування препаратів мікронізованого прогестерону, починаючи з етапу прегравідарної підготовки, знижує ризик репродуктивних втрат у жінок із звичним невиношуванням на фоні ХЕ на 35%.

Отримані дані розширюють наукові уявлення про патогенез звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом, а також дають основу для цілеспрямованих профілактичних і терапевтичних стратегій.

Результати дисертаційного дослідження представлені у 8 наукових працях. Це включає 4 статті у спеціалізованих наукових журналах, з яких дві індексуються в міжнародній базі даних Scopus. Також до матеріалів входять публікації у вигляді тез, опублікованих в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

В опублікованих працях дисертантом повністю викладені отримані результати та висвітлені основні положення дисертації.

4. НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ТА ВІДПОВІДНІСТЬ ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі Невгадовської П.М. зумовлені адекватно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань, достатнім обсягом дослідженого матеріалу, використанням комплексу правильно підібраних сучасних високоінформативних, взаємодоповнюючих морфологічних методів дослідження та відповідним статистичним аналізом цифрових показників.

Дослідження проведено на достатній для отримання достовірних результатів кількості обстежуваних осіб – 120 жінок зі звичним невиношуванням на фоні ХЕ та 30 повторновагітних жінок без репродуктивних втрат в анамнезі в якості контрольної групи.

Отримані результати піддані ретельній статистичній обробці, їх достовірність не викликає сумніву. Висновки дисертації аргументовані, відображають результати дослідження і в повній мірі відповідають завданням дослідження. Отримані результати й основні положення дисертації викладені і обговорені у наукових публікаціях та під час фахових науково-практичних конференцій.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження проведено ґрунтовно у порівнянні з достатньою кількістю вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури. Висновки, які наведено у дисертаційному дослідженні науково обґрунтовані, зроблені на основі фактичного матеріалу проведених досліджень і статистичної достовірності отриманих результатів, цілком відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Результати наукових праць, які були опубліковані автором за темою дисертаційної роботи, повністю відображають її зміст, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які впливають з неї.

5. РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ ТА ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Під час виконання дисертаційного дослідження аспірантка продемонструвала належне оволодіння методологією наукової діяльності як на етапі планування, так і під час безпосереднього виконання досліджень. Автором самостійно проведений інформаційно-патентний пошук, визначені мета та завдання дослідження, обрані методи дослідження, необхідні і достатні для їх виконання.

Дисертантка самостійно провела статистичну обробку результатів дослідження, аналітичний огляд літератури та написала усі розділи власних досліджень, з допомогою наукового керівника провела аналіз та узагальнення результатів дослідження та сформулювала висновки і практичні рекомендації, самостійно оформила дисертаційну роботу. Відмічається якісне виконання наукового завдання, яке було поставлене перед дослідником.

Результати досліджень базуються на достатній кількості клінічних спостережень з використанням завдань та методів досліджень, які відповідають поставленій меті дослідження.

У процесі виконання наукової роботи використано ряд методів, а саме:

- ультразвукове дослідження органів малого тазу для виявлення основних ознак структурно-функціональної патології репродуктивної системи, а також визначення діагностичних критеріїв, що вказують на ХЕ у обстежуваних жінок;
- біопсія ендометрію з подальшим патоморфологічним аналізом для підтвердження ХЕ як однієї з основних причин звичного невиношування;
- імуногістохімічне дослідження з метою виявлення CD-138 (синдекан як основного маркера ХЕ, а також визначення рівня експресії ядерного цикліну Е з метою оцінки імплантаційних властивостей ендометрію.

Всі вищеназвані методи дозволили підтвердити хронічний ендометрит як

основний предиктор звичного невиношування, встановити чіткі діагностичні критерії, а також сприяли розробці єдиного лікувально-профілактичного підходу в рішенні даної проблеми.

Ілюстративне підтвердження текстового матеріалу є цілком достатнім. Таблиці та рисунки відображають обсяг проведених досліджень і є високоінформативними.

Варто відзначити високий рівень оволодіння дисертанткою методології наукової діяльності. Визначене у дисертації наукове завдання виконане повністю відповідно до вимог до дисертацій на здобуття наукового ступеня.

6. ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Встановлення факторів ризику діагностичних критеріїв, особливостей перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0115U005818, строки виконання 2015-2019рр.) та «Встановлення сучасних аспектів збереження та відновлення здоров'я жінок різних вікових груп» (номер держреєстрації. 0121109714, строки виконання 2020-2024рр.).

Дослідження, проведене здобувачем, має значний вплив на сучасну наукову базу знань. Дослідження даної дисертаційної роботи дають можливість розширити та збагатити наше розуміння про патогенетичну роль хронічного ендометриту в розвитку звичного невиношування вагітності, а розроблені лікувально-профілактичні заходи сприяють ефективному покращенню здоров'я жінок і зменшенню перинатальних втрат. Важливе теоретичне та практичне значення проведеного дисертаційного дослідження підтверджено впровадженням отриманих результатів у навчально-педагогічний процес кафедр закладів вищої медичної освіти, а саме кафедри

акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова та кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики КЗВО «Рівненської медичної академії» РОР.

7. ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ

Дисертаційна робота викладена на 154 сторінках друкованого тексту.

Дисертація містить наступні розділи: вступ, аналітичний огляд літератури, матеріали та методи дослідження, три розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Роботу ілюстровано таблицями та рисунками. Відповідно до вимог, автором було виконано дисертаційну роботу на високому рівні, забезпечивши її чітку структуру та зрозумілість формулювання отриманих результатів та логічних висновків.

Анотація, подана українською та англійською мовами, відображає основні положення дисертації.

У вступі авторкою дисертації аргументовано обґрунтовано актуальність дослідження, сформульовано його мету, визначено предмет та об'єкт дослідження, підкреслено нові положення, теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Для досягнення мети визначено та окреслено конкретні завдання, наведено перелік методів дослідження. а також перераховані публікації, де презентовані результати досліджень .

Огляд літератури, присвячений аналізу сучасних літературних джерел, які містять дані щодо особливостей діагностики та лікування звичного невиношування у жінок з ХЕ. Розділ викладений на 21 сторінках, включає 2 підрозділи. Здобувач акцентує увагу на відсутність єдиного підходу діагностики ХЕ у жінок із звичним невиношуванням, а також різноманітність лікувальних тактик звичного невиношування на фоні ХЕ, проте без єдиного стандартизованого підходу.

У другому розділі «Матеріал і методи дослідження» на 12 сторінках

подано характеристику матеріалу дослідження, обґрунтовано вибір та описано алгоритм використання застосованих методів. Ці дані допомагають отримати детальну передачу результатів дослідження, представлених у наступних розділах.

У третьому розділі описано клінічну характеристику жінок з ХЕ та звичним невиношуванням. Розділ викладено на 17 сторінках. Надано детальний аналіз вікової структури та сімейного статусу досліджуваних жінок, аналіз менструальної функції та оцінка гінекологічного статусу жінок. Окрім того проведений аналіз кількості внутрішньоматкових маніпуляцій та їхній взаємозв'язок із перериванням вагітностей, а також вивчено кількість ускладнень під час пологів та в післяпологовому періоді під час попередніх вагітностей у жінок основної групи.

Четвертий розділ присвячено вивченню діагностичних критеріїв ХЕ шляхом ультрасонографічного та патоморфологічного обстежень. Розділ викладено на 14 сторінках. Ілюстровано рисунками та таблицями. Рекомендовано комплексний підхід в діагностиці ХЕ, а саме поєднання ультразвукових даних, гістологічного аналізу біоптатів ендометрію, а також ІГХ-дослідження на виявлення CD-138 та ядерного цикліну Е. Принципово новим підходом в діагностиці невиношування на фоні ХЕ є оцінка ядерного цикліну Е, що вказує на проліферацію ендометрію, заради подальшої успішної імплантації та пролонгування гестації.

В п'ятому розділі дисертантка описує методи лікування жінок зі звичним викиднем на фоні ХЕ, а також аналіз ефективності запропонованих схем лікування методом оцінки перинатальних втрат та успішних пролонгувань вагітності. Розділ викладено на 18 сторінках. Ілюстровано рисунками та таблицями. Розділ присвячений обговоренню основних результатів роботи, написаний логічно та аргументовано Наприкінці дисертаційного дослідження відображені висновки та практичні рекомендації.

П'ять висновків відповідають поставленій меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану дисертанткою в результаті проведених

досліджень та опрацювання і аналізу отриманих даних.

Список використаних літературних джерел нараховує 139 джерел, з яких 29 кирилицею і 110 латиницею. Список літератури оформлений відповідно до існуючих вимог.

В цілому, текст дисертації є завершеним змістовним науковим дослідженням.

8. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Результати дослідження можуть бути використані для підтвердження ролі хронічного ендометриту при звичному невиношуванні. ІГХ-дослідження в комбінації з стандартним морфологічним дослідженням підвищують якість діагностики ХЕ. Ядерний циклін Е варто фіксувати не лише як один із маркерів хронічного ендометриту, а й як маркер рецептивності ендометрію, оцінки його передімплантаційного стану, а також ефективності лікування звичного невиношування на фоні ХЕ.

Результати дисертації Невгадовської Павліни Миколаївни на тему: «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом» рекомендуються до застосування в подальших наукових дослідженнях та у навчальному процесі ЗВО України.

9. ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

У дисертації не було знайдено суттєвих зауважень щодо оформлення та змісту. Однак, було помічено кілька незначних зауважень, які не мають впливу на загальний високий рівень дослідження, його теоретичну та практичну цінність, лише поодинокі стислістичні та друкарські помилки.

Дисертаційна робота представляє собою оригінальне наукове дослідження, виконане на високому науково-методологічному рівні, яке є

важливим, цінним та актуальним і має значні перспективи з огляду на швидкі темпи розвитку перинатології.

Вказані зауваження виправлені автором роботи в процесі рецензування.

У порядку дискусії бажано почути відповідь на кілька питань:

1. В чому унікальність ядерного цикліну Е як маркера ХЕ?
2. Чому Ви надали перевагу саме мікронізованому прогестерону? В чому його відмінність від інших варіантів та ключова перевага? В якій формі використовувався цей препарат?

10. ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

Під час виконання дисертаційної роботи аспірантка Невгадовська Павліна Миколаївна дотримувалася принципів академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Невгадовської Павліни Миколаївни на тему: «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом» встановлено, що при перевірці дисертаційної роботи за допомогою систем Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах, рівень оригінальності тексту відповідає 83,38 %.

11. ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертація Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство і гінекологія»), присвячена актуальній проблемі гінекології, є закінченим науковим дослідженням, містить нові та доповнює існуючі

положення, науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання.

Виходячи з актуальності, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Невгадовської Павліни Миколаївни на тему «Діагностика та лікування звичного невиношування у жінок з хронічним ендометритом» повністю відповідає усім вимогам відповідно до Наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ №341 від 21 березня 2022 р., №502 від 19 травня 2023 р. та №507 від 3 травня 2024 р., а її авторка Невгадовська Павліна Миколаївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

зав. відділенням патології вагітності та пологів

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»

д. мед. н., професор

Ірина ЖАБЧЕНКО