

ВІДГУК

офіційного опонента член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Татарчук Тетяни Феофанівни на дисертаційну роботу Архипкіної Тетяни Леонідівни «Ендокринне безпліддя при синдромі полікістозних яєчників: гормонально-метаболичні аспекти патогенезу та шляхи підвищення ефективності лікування», подану до спеціалізованої вченої ради Д64.564.01 при ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія.

На сьогодні синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) перемістився з ряду рідкісної патології в категорію надзвичайно поширених і соціально-значущих хвороб. Патогенез СПКЯ представлений складним ланцюгом послідовних локальних і системних структурно-функціональних змін, в основі яких лежить ендокринний дисбаланс. Тісна асоціація гормональних і метаболичних порушень обумовлює необхідність вважати СПКЯ міждисциплінарною проблемою, що заслуговує одночасної уваги лікарів різних спеціальностей. Не дивлячись на значний прогрес в розумінні механізмів розвитку СПКЯ, дотепер, існує декілька теорій кожна з яких має право на самостійне існування, проте жодна з теорій не пояснює всього різноманіття клінічних і морфологічних форм даного захворювання. Відсутність єдиної думки фахівців щодо причин виникнення СПКЯ призвела до того, що відновлення фертильності при цьому захворюванні вкрай ускладнено та супроводжується відносно низькою ефективністю. Застосування при СПКЯ методів допоміжних репродуктивних технологій також далеко не завжди вирішує проблему, тому що останні мають значно нижчу ефективність, ніж при інших формах жіночого безпліддя, водночас дуже високим залишається ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. У зв'язку з цим на сьогодні все більша увага приділяється метаболічному гомеостазу та стану ендотеліальної функції у хворих на СПКЯ, оскільки їх порушення сприяють виникненню або посилюють існуючі розлади

репродуктивної системи та значно знижують ефективність лікування, спрямованого на відновлення фертильності.

Вищенаведене обумовлює актуальність обраного автором напрямку: підвищення ефективності лікування безпліддя шляхом розробки патогенетично обґрунтованої корекції гормонально-метаболічних розладів у хворих на СПКЯ. Тому, в контексті проблеми оптимізації підходів до терапії безплідних хворих на СПКЯ визначення взаємозв'язків між порушеннями гормонального і метаболічного гомеостазів та дослідження стану функції ендотелію є важливим і своєчасним.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами. Дисертаційну роботу виконано у Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Вона є фрагментом науково-дослідних тем відділення патології статевих залоз ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»: «Розробити диференційовані підходи до діагностики та терапії безпліддя, яке обумовлене дисфункцією системи гіпофіз-статеві залози» (№ держреєстрації 0108U001146), «Оптимізація діагностики та терапії порушень репродуктивного здоров'я ендокринного генезу у осіб молодого віку» (№ держреєстрації 0111U000177) та «Визначення ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку порушень системи репродукції та обґрунтування підходів до їх терапії» (№ держреєстрації 0114U001201).

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що автором наведено нове вирішення актуальної проблеми репродуктивної ендокринології, а саме визначення й теоритичне узагальнення гормонально-метаболічних аспектів патогенезу та особливостей стану ендотеліальної функції при безплідді у жінок зі СПКЯ. Крім того, дисертантом, з сучасних позицій, розширено дані щодо впливу надлишкової маси тіла на функціонування системи гіпофіз-яєчники-надниркові залози.

Доповнено наукові уявлення щодо суттєвої ролі в патогенезі СПКЯ порушень вуглеводного обміну, які асоційовані з індексом маси тіла, гіперандрогенемією та з детермінуючими складовими ліпідного спектру крові.

Доведено, що у пацієток зі СПКЯ за наявності помірної гіперпролактинемії існують розлади циркадного ритму секреції пролактину.

Визначено характер взаємозв'язків між маркерами функції ендотелію, гормонально-метаболічними показниками, структурними та гемодинамічними змінами в яєчниках у неплідних жінок, хворих на СПКЯ, та доведено роль гіперандрогенемії у якості каузального чинника розвитку ендотеліальної дисфункції.

Встановлено, що існуючі у хворих на СПКЯ клінічні та лабораторні прояви гіперандрогенемії та інсулінорезистентності асоційовані зі збільшенням продукції антимюллерового гормону. Автором запропоновано використовувати антимюллеровий гормон, в якості діагностичного критерія СПКЯ, та прогностичного маркера репродуктивної відповіді на різні види терапії.

Узагальнюючим результатом дослідження було наукове обґрунтування необхідності усунення метаболічних розладів, як одного із ключових етапів в лікуванні безпліддя при СПКЯ та розробка фармакотерапевтичних підходів до їх лікування шляхом впливу на головні патогенетичні ланки, що істотно збільшує ефективність відновлення репродуктивної функції.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дисертантом наукові дані поглиблюють розуміння сучасної концепції патогенезу СПКЯ та доводять доцільність проведення комплексного обстеження пацієток зі СПКЯ перед початком лікування безпліддя для визначення гормонально-метаболічного стану і функції ендотелію та здійснення вчасної корекції наявних змін з метою підвищення ефективності терапії, спрямованої на відновлення овуляції. За результати дослідження розроблено покроковий алгоритм корекції гормонально-метаболічних розладів та порушення ендотеліальної функції при лікуванні безпліддя у хворих з класичним фенотипом СПКЯ, який широко впроваджено в практику охорони здоров'я України.

При виконанні дисертаційної роботи опрацьовані сім деклараційних патентів України, що досить ґрунтовно підтверджує наукову новизну та практичну значущість проведених досліджень.

Автором доведено доцільність виділення групи інсулінорезистентних осіб серед безплідних жінок зі СПКЯ з відповідними нормі показниками індексом маси тіла (деклараційний патент на корисну модель № 43045 «Спосіб діагностики гіперінсулінемії у хворих на полікістоз яєчників» від 27.07.2009), що передбачає цілеспрямоване застосування такому контингенту хворих метформіну перед стимуляцією овуляції (деклараційний патент на корисну модель № 57151 «Спосіб лікування безпліддя у інсулінорезистентних жінок хворих на синдром полікістозних яєчників» від 10.02.2011).

Розроблено спосіб диференційованого підходу до терапії, яка потенціює ефективність індукції овуляції у інсулінорезистентних хворих на СПКЯ з надлишковою масою тіла (деклараційний патент на корисну модель № 95849 «Спосіб диференційованої терапії безпліддя у інсулінорезистентних жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників з надлишковою масою тіла» від 12.01.2015 р.).

Обґрунтовано необхідність призначення та розроблено спосіб диференційованого підходу до тривалості терапевтичного курсу фолієвої кислоти у жінок, хворих на СПКЯ, за наявності у них фолатної недостатності, гіпергомоцистеїнемії, а також у випадках застосування метформіну (деклараційний патент на корисну модель № 109913 «Спосіб терапії гіпергомоцистеїнемії у неплідних жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників» від 12.09.2016 р.).

Запропоновано спосіб терапії спрямований на нормалізацію показників інтраоваріальної гемодинаміки та покращення фолікулогенезу у жінок, хворих на СПКЯ, шляхом застосування донатора оксида азоту – L-аргініну (деклараційний патент на корисну модель № 115887 «Спосіб терапії порушень фолікулогенезу у хворих на синдром полікістозних яєчників» від 25.04.2017 р.).

Запропоновано у якості маркера діагностики СПКЯ та прогностичного показника ефективності стимуляції овуляції кломіфена цитратом у неплідних

жінок, хворих на СПКЯ, визначення рівня антимюллерового гормону в крові (деклараційні патенти на корисну модель № 69378 «Спосіб діагностики синдрому полікістозних яєчників» від 25.04.2012 та № 77223 «Спосіб визначення неплідних жінок, які підлягають стимуляції овуляції кломіфена цитратом» від 11.02.2013 відповідно).

Дані інноваційні розробки також відображені у трьох методичних рекомендаціях «Диференційовані підходи до терапії безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників з інсулінорезистентністю», «Значення антимюллерового гормону в діагностиці та прогнозуванні ефективності лікування безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників» та «Використання фолієвої кислоти в комплексній терапії хворих на синдром полікістозних яєчників», які впроваджені та використовуються у клінічній практиці ендокринологічних, гінекологічних та загальнотерапевтичних відділень установ охорони здоров'я України.

Ступінь обґрунтованості положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації є обґрунтованими, що забезпечується сучасним дизайном дослідження, достатньою кількістю хворих, застосуванням адекватних сучасних методик дослідження та методів статистичної обробки матеріалу, яка проводилася з використанням комп'ютерних програм, адаптованих до медичних досліджень.

Дисертація викладена на 427 сторінках комп'ютерного тексту та складається із анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, дев'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій), списку використаних джерел, який містить загальну кількість джерел – 633 та складає 73 сторінки, 3 додатків. Дослідження проілюстровано 80 таблицями та 29 рисунками.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 66 наукових праць: 33 статті (9 статей – без співавторів та 24 у співавторстві), з них 25 статей у фахових виданнях, що затверджені Міністерством освіти і науки України, 8 – у

виданнях іноземних держав, 7 патентів України на корисну модель, 3 методичних рекомендацій, 23 роботи в наукових збірниках і матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів, з'їздів, конференцій.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто проведено клінічне обстеження та лікування хворих; створено реєстраційну карту та базу даних пацієнтів; проведено математичний аналіз всіх отриманих результатів. Здобувачем особисто написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлено наукові публікації та дисертацію до захисту.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить провідна частина виконаної роботи. Автор не запозичував розробки співавторів публікацій. Матеріали, положення та висновки кандидатської дисертації не використовувались при виконанні даної роботи.

Оцінка змісту дисертації, її недоліки, дискусійні питання. Дисертація Архипкіної Т. 'Л. написана за традиційним зразком літературною українською мовою, викладена чітко, послідовно і обґрунтовано. Зміст дисертації, її структура та стиль викладення повністю відповідає сучасним вимогам.

У вступі здобувачем переконливо обґрунтовано актуальність обраного напрямку дослідження та висвітлено невирішені питання, чітко сформульовано мету та одинадцять завдань дослідження, визначено об'єкт та предмет дослідження, аргументовано методи дослідження, показано наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, зазначено особистий внесок та результати впровадження отриманих даних.

Перший розділ (аналітичний огляд літератури) складається з восьми підрозділів, в яких представлено поглиблений аналіз численних джерел наукової інформації, найбільш вагомі результати досліджень вітчизняних та зарубіжних авторів, зазначена недосконалість та суперечливість деяких даних та зроблено акцент на невирішених аспектах проблеми патогенезу, діагностики й можливостей лікування ендокринного безпліддя у хворих на СПКЯ, що показує обізнаність автора з даного питання. Методологічно розділ побудований правильно, добре сприймається та має сучасний стиль викладення

матеріалу. В кінці розділу аргументується найбільш перспективний на сьогодні підхід до діагностики, пошуку шляхів і методів корекції гормонально-метаболических розладів та порушень функції ендотелію у хворих на СПКЯ, що визначає напрямок подальшого дослідження.

У другому розділі представлено дизайн дослідження, ретельний перелік використаних біохімічних, імуноферментних, інструментальних та статистичних методів, критерії відбору для включення пацієнтів у дослідження і характеристику груп хворих та методику лікування. Використані дисертантом методи дослідження є сучасними, доцільними та інформативними і відповідають вимогам до досліджень в обраній галузі.

Третій розділ дисертації присвячено вивченню клінічного полімоізму хворих на СПКЯ та факторів, які мали негативний вплив на становлення гіпоталамо-гіпофізарної функції та репродуктивної системи в пубертатному періоді.

У четвертому розділі проведений багатоплановий аналіз функціонування системи гіпофіз-яєчники-надниркові залози та наведені сучасні данні щодо особливостей гормонального стану хворих на СПКЯ в залежності від індексу маси тіла та рівня пролактину. Новітніми є данні, щодо хронобіологічних ритмів секреції пролактину у даної групи хворих.

П'ятий розділ складається з двох підрозділів. Перший підрозділ містить інформацію про стан вуглеводного обміну у хворих на СПКЯ. Автором доповнено наукові дані щодо суттєвої ролі порушень вуглеводного обміну в патогенезі СПКЯ, а саме, встановлено, що механізм розвитку порушень вуглеводного обміну при СПКЯ зумовлений поєднанням різного ступеня виразності дисфункції β -клітин підшлункової залози, зниженням чутливості тканин до інсуліну та діабетогенним впливом пролактину, які асоційовані з гіперандрогенемією. Друга частина розділу присвячена оцінці ліпідного спектру крові, де верифіковано характер зв'язку детермінуючих складових ліпідного спектру крові з гіперандрогенемією.

Новітнім є шостий розділ, де дисертант доводить, що антимюллеровий гормон може бути діагностичним критерієм СПКЯ та прогностичним маркером репродуктивної відповіді на різні види терапії.

В цьому розділі наведені результати ретельного аналізу особливостей ультразвукових параметрів та гемодинаміки яєчників і матки у неплідних пацієнок із СПКЯ. Цінним в роботі є те, що автор довів наявність кореляційного зв'язку між показниками інсулінорезистентності й гіперандрогенемії та показниками, які відображають структуру й гемодинаміку яєчників, що вказує на односпрямований характер змін.

Восьмий розділ представленої наукової роботи складається з двох підрозділів. В першому підрозділі показано, що у пацієнок зі СПКЯ існує порушення функції ендотелію, яке підтверджується зростанням рівня ендотеліну-1 та доведено роль гіперандрогенемії в якості каузального чинника, що індукує підвищення ендотеліну-1. Помірна гіперпролактинемія, дисліпідемія, надлишкова маса тіла та інсулінорезистентність – додаткові фактори, що мають потенціуючий ефект на розвиток порушень ендотеліальної функції за наявності СПКЯ. В другому підрозділі досліджено вміст судинного ендотеліального фактора росту та визначено його зв'язок гормональними, метаболічними та морфологічними розладами, притаманними СПКЯ, що дозволяє розглядати його як один з ключових чинників патогенезу даного захворювання.

У дев'ятому розділі автор дає повну вичерпну оцінку рівня гомоцистеїну у жінок, хворих на СПКЯ, в залежності від маси тіла, гіперандрогенемії, рівня фолієвої кислоти, показників вуглеводного обміну та маркерів ендотеліальної функції, що дало змогу виділити порушення андроген-естрогенового балансу в якості предиктора формування гіпергомоцистеїнемії у даного контингенту хворих.

Десятий розділ складається з двох підрозділів. В першому підрозділі у хворих на СПКЯ виявлено суттєві прояви дефіциту фолієвої кислоти, що асоціюється з метаболічними порушеннями, та обґрунтовано диференційований підхід до тривалості терапевтичного курсу фолієвої кислоти у жінок, в

залежності від індексу маси тіла, наявності фолатної недостатності та гіпергомоцистеїнемії. В другому підрозділі дана оцінка та обґрунтована доцільність застосування L-аргініну з метою корекції порушень функції ендотелію, покращення показників яєчникової гемодинаміки.

У одинадцятому розділі дано теоретичне обґрунтування та проведена оцінка ефективності розробленого комплексу фармакотерапевтичних заходів, спрямованих на корекцію гормонально-метаболических розладів та порушень функції ендотелію при лікуванні безпліддя у жінок, хворих на СПКЯ.

Розділ дванадцять – заключна частина роботи, яка є комплексним аналізом проведеного дослідження, узагальненням отриманих даних, підведенням підсумків, що повністю узгоджується з даними наведеними в попередніх главах. Висновки конкретні, обґрунтовані і повністю віддзеркалюють отримані результати.

Автореферат цілком відповідає встановленим вимогам, чітко і повно відображає зміст дисертації. Його основні положення повністю співпадають із змістом дисертації, зауважень до нього немає.

Висновки та практичні рекомендації. Висновки дисертації логічно випливають зі змісту роботи, є обґрунтованими, чітко сформульованими, відповідають меті та завданням дослідження, мають теоретичне і практичне значення, а запропонований алгоритм корекції гормонально-метаболических розладів та порушень ендотеліальної функції у хворих з класичним фенотипом СПКЯ, дозволяє підвищити ефективність лікування безпліддя.

Недоліки щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату.

Принципових зауважень по суті викладеної роботи не має, але існують деякі великі за об'ємом таблиці, які доцільно було б зменшити та трапляються деякі стилістичні помилки.

Однак, зазначені зауваження не знижують загальної високої наукової цінності дисертаційної роботи та автореферату.

У порядку дискусії виникли такі запитання:

1. Чим можна пояснити, що у жінок зі СПКЯ і надлишковою масою тіла рівень антимюллерового гормону виявився нижчим ніж у хворих з нормальною масою тіла?
2. Для визначення наявності гіперандрогенемії у хворих на СПКЯ, що є більш інформативним визначення загального тестостерону чи дослідження величин індексу вільних андрогенів?
3. Чим, на Ваш погляд, обумовлено зниження рівня аргініну в крові у хворих на СПКЯ?

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертація Архипкіної Тетяни Леонідівні на тему « Ендокринне безпліддя при синдромі полікістозних яєчників: гормонально-метаболічні аспекти патогенезу та шляхи підвищення ефективності лікування» є закінченим науковим дослідженням, в якій представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної проблеми сучасної репродуктивної ендокринології – розробка стратегії корекції гормонально-метаболічних розладів при лікуванні безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників. Дисертація за актуальністю, обсягом досліджень, одержаними результатами, практичним значенням та новизною цілком відповідає вимогам пункту 10 щодо докторських дисертацій, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р.(із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 656 від 19.08.2015 р.), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія

член-кореспондент НАМН України,
доктор мед. наук, професор
завідувач відділенням ендокринної гінекології
ДУ «І ПАГ НАМНУ України»



ОСОБИСТИЙ ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮЧОГО
Татарчук Т.Ф.
УЧЕНИЙ СЕКРЕТАР ІНСТИТУТУ