

ВІДГУК ОФІЦІЙНОЇ ОПОНЕНТКИ

професорки кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини
Державного некомерційного товариства «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького» МОЗ України
докторки медичних наук, професорки **ПИРОГОВОЇ Віри Іванівни** на
дисертаційну роботу **ВАРАБІНОЇ Антоніни Олександрівни**
**«Оптимізація прекоцепційної підготовки жінок з трубним безпліддям
на тлі хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням
гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення in vitro»,**
представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ41.600.066, що
утворена наказом Вченої ради Одеського національного медичного
університету МОЗ України (наказ № 300-о від 07.05.2026) для розгляду та
проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222
«Медицина».

Актуальність теми дисертаційного дослідження не викликає сумнівів і зумовлена високою поширеністю трубно-перитонеального фактору в структурі жіночого безпліддя, а також зростанням кількості пацієток, які потребують застосування допоміжних репродуктивних технологій. Особливе місце серед причин трубного безпліддя посідають гідросактосальпінкси, наявність яких негативно впливає як на можливість природного настання вагітності, так і на ефективність програм запліднення in vitro (IVF).

Незважаючи на те, що сальпінгектомія є загальновизнаним методом підготовки пацієток із гідросактосальпінксами до програм IVF, питання її віддаленого впливу на функціональний стан яєчників, оваріальний резерв, гормональний гомеостаз та зв'язок зі станом ендометрію залишається недостатньо вивченим. Особливої уваги потребують жінки, яким оперативне лікування було проведено за декілька років до реалізації репродуктивних планів.

Важливим аспектом досліджуваної проблеми є відсутність чітких алгоритмів прекоцепційної підготовки даної верстви пацієток перед проведенням програм IVF. Тому проведене авторкою комплексне експериментальне та клінічне дослідження, спрямоване на вивчення механізмів порушення репродуктивної функції після сальпінгектомії у віддаленому анамнезі та розробку шляхів їх корекції, є своєчасним, науково обґрунтованим і має важливе практичне значення для сучасної репродуктології та гінекології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (2023–2027 рр., № державної реєстрації 0122U201370). Дисертанка є співвиконавцем теми.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у вирішенні актуального наукового завдання сучасної репродуктивної медицини – встановленні механізмів порушення репродуктивної функції у жінок після сальпінгектомії у віддаленому анамнезі, виконаної з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого гідросактосальпінксом, та розробці ефективної системи прекоцепційної підготовки перед проведенням програм IVF.

Вперше в рамках єдиного експериментально-клінічного дослідження проведено комплексну оцінку віддаленого впливу одnobічної та двобічної сальпінгектомії на функціональний стан яєчників, оваріальний резерв, гормональний гомеостаз, процеси вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту, а також морфофункціональний стан ендометрія. Отримані результати дозволили довести, що негативні наслідки сальпінгектомії мають не лише локальний, а й системний характер та зберігаються протягом тривалого часу після оперативного втручання.

Особливу наукову цінність мають результати експериментальної частини роботи, в якій уперше встановлено залежний характер змін оваріального резерву після сальпінгектомії. Показано, що видалення маткових труб супроводжується достовірним зниженням рівня антимюлерового гормону, розвитком дегенеративних змін фолікулярного апарату, формуванням кістозних утворень та порушенням морфологічної структури яєчників. При цьому найбільш виражені зміни спостерігалися після двобічної сальпінгектомії, що свідчить про залежність ступеня ушкодження яєчничкової тканини від обсягу оперативного втручання.

Вперше експериментально доведено провідну роль оксидативного стресу в патогенезі порушень репродуктивної функції після сальпінгектомії. Встановлено, що оперативне втручання у самиць шурів супроводжується активацією процесів вільнорадикального окиснення, виснаженням систем антиоксидантного захисту та підтриманням хронічного запального процесу в тканині яєчників. Отримані дані дозволили суттєво розширити сучасні

уявлення про механізми формування оваріальної дисфункції після трубної хірургії і стали підґрунтям до клінічного етапу роботи.

У клінічній частині роботи вперше встановлено, що жінки із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі характеризуються достовірним зниженням оваріального резерву, порушенням стероїдогенної функції яєчників та змінами показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. При цьому доведено, що виявлені порушення не можуть бути пояснені лише віковими особливостями пацієток і мають самостійний зв'язок із перенесеним оперативним втручанням.

Важливим науковим результатом є встановлення високої частоти персистенції хронічного ендометриту після сальпінгектомії та визначення ролі субклінічних форм запального процесу в ендометрії. Доведено, що значна частина випадків хронічного ендометриту може бути виявлена лише за допомогою імуногістохімічного дослідження з використанням маркерів CD138+ та CD56+, що має принципове значення для оцінки рецептивності ендометрія перед проведенням IVF-ET.

Суттєвим науковим здобутком роботи є встановлення взаємозв'язку між зниженням оваріального резерву, розвитком оксидативного стресу, персистенцією хронічного ендометриту та ефективністю програм IVF. Отримані результати дозволили сформуванню цілісної патогенетичної концепції порушення репродуктивної функції після сальпінгектомії.

Таким чином, результати дисертаційного дослідження не лише поглиблюють сучасні уявлення про віддалені наслідки сальпінгектомії для репродуктивного здоров'я жінок, але й формують нові науково обґрунтовані підходи до підготовки пацієток до застосування IVF.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у поглибленні сучасних уявлень про патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції у жінок після сальпінгектомії, виконаної з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого гідросактосальпінксом. Отримані результати розширюють наукові знання щодо впливу видалення маткових труб на оваріальний резерв, стероїдогенну функцію яєчників, процеси вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту. Важливим теоретичним здобутком є встановлення взаємозв'язку між оксидативним стресом, персистенцією хронічного ендометриту та зниженням ефективності програм IVF. Отримані дані доповнюють сучасні уявлення про віддалені наслідки сальпінгектомії та створюють наукове підґрунтя для подальших досліджень у галузі репродуктивної медицини.

Практичним втіленням отриманих наукових результатів стала розробка та впровадження патогенетично обґрунтованої системи прекоцепційної підготовки жінок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі. Вперше доведено, що застосування запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів забезпечує покращення гормонального профілю, зменшення проявів оксидативного стресу, усунення ознак хронічного запалення ендометрія та достовірне підвищення частоти настання вагітності й пологів у програмах IVF.

Практичну цінність становить доведена ефективність запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів, що сприяє покращенню репродуктивних результатів, підвищенню частоти настання вагітності та пологів у програмах IVF.

Результати дослідження впроваджені в діяльність профільних лікувальних закладів та можуть бути рекомендовані для широкого використання в практиці акушерів-гінекологів і репродуктологів, а також у навчальному процесі закладів вищої медичної освіти.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні зі створенням і використанням достатньої бази експериментального та клінічного матеріалу з використанням репрезентативних сучасних клінічних методів дослідження. Об'єм фактичного матеріалу власних досліджень достатній для обґрунтування наукових положень, гіпотез і науково-практичного використання здобутих результатів. Мета і завдання, які поставлені для її досягнення, сформульовані чітко і повністю реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках.

Наукові положення, висновки, рекомендації, сформульовані в дисертації, отримані на достатньому матеріалі з використанням сучасних інформативних методів дослідження та статистичної обробки отриманих результатів. Основні положення роботи, сформульовані автором дисертації, викладено на підставі аналізу сучасних літературних джерел та результатів власних досліджень. Висновки ґрунтуються на послідовному аналізі отриманих даних та статистичної обробки отриманих результатів, є науково обґрунтованими, відповідають завданням дослідження. Усі наукові положення є цілком обґрунтованими та повністю відповідають нормам біоетики.

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

Дисертаційна робота свідчить про високий рівень виконання поставленого наукового завдання та належне володіння здобувачкою методологією наукових досліджень. Авторкою чітко сформульовано мету і завдання дослідження, обґрунтовано вибір напрямку наукового пошуку, коректно визначено об'єкт, предмет та методи дослідження.

Для досягнення поставленої мети використано комплекс сучасних експериментальних, клінічних, лабораторних, морфологічних, імуногістохімічних та статистичних методів, адекватних завданням роботи. Особливої уваги заслуговує поєднання експериментального та клінічного етапів дослідження, що дало змогу не лише встановити нові наукові факти, а й підтвердити їх клінічну значущість та практичну доцільність.

Здобувачка продемонструвала вміння здійснювати критичний аналіз наукової літератури, формувати наукову гіпотезу, планувати дослідження, проводити збір і аналіз первинного матеріалу, використовувати сучасні методи статистичної обробки даних та науково інтерпретувати отримані результати. Висновки роботи є логічними, обґрунтованими та повністю відповідають поставленим завданням.

Рівень виконання дисертаційного дослідження Варабіної А.О. свідчить про високу методологічну зрілість та сформованість здобувачки як самостійного науковця, яка повністю володіє сучасними інструментами експериментального та клінічного пошуку, що відповідає вимогам, які висуваються до здобувачів ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота має класичну структуру, викладена на 199 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку друкованих праць, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведеного дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 199 посилань, з них 24 – кирилицею, 175 – латиницею, робота ілюстрована 8 таблицями і 49 рисунками.

Матеріал представлено у чіткій логічній послідовності: від аналізу сучасного стану проблеми та обґрунтування напрямку дослідження до власних експериментальних і клінічних досліджень, узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків та практичних рекомендацій. Розділи

дисертації взаємопов'язані між собою, а наведені результати є достатньо аргументованими та переконливими.

У вступі досить чітко викладено актуальність теми, ціль та завдання дослідження, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, відображений особистий внесок здобувачки у розробці основних положень дисертаційної роботи та достатньо висвітлено апробацію результатів досліджень, публікації та структура і обсяг дисертації.

Перший розділ присвячено сучасному стану проблеми відновлення репродуктивної функції у жінок із трубним фактором безпліддя після сальпінгектомії. Авторкою проаналізовано значний обсяг вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, що дозволило всебічно висвітлити питання етіології та патогенезу гідросактосальпінксів, впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв і гормональний статус, ролі оксидативного стресу в розвитку репродуктивних порушень, а також сучасних підходів до прекоцепційної підготовки перед проведенням програм IVF.

Позитивним аспектом розділу є критичний аналіз літературних даних та акцентування уваги на суперечливості результатів досліджень щодо віддаленого впливу сальпінгектомії на функціональний стан яєчників і репродуктивні результати. Авторка переконливо обґрунтовує наявність невирішених питань, зокрема щодо ролі оксидативного стресу, персистенції хронічного ендометриту та відмінностей між наслідками одnobічної і двобічної сальпінгектомії.

Проведений аналіз літератури дозволив чітко визначити наукову нішу дослідження, логічно сформулювати його мету та завдання, а також обґрунтувати доцільність виконання комплексного експериментального і клінічного дослідження. Загалом огляд літератури є змістовним, сучасним та повною мірою відповідає тематиці дисертаційної роботи.

Другий розділ дисертації «Матеріал та методи дослідження» викладено ґрунтовно та методично виважено. Авторкою детально охарактеризовано дизайн дослідження, критерії формування експериментальних і клінічних груп, наведено обсяг досліджуваного матеріалу та обґрунтовано вибір використаних методів. Важливою перевагою роботи є поєднання експериментального та клінічного напрямків дослідження, що дозволило комплексно оцінити віддалені наслідки сальпінгектомії та забезпечити належне патогенетичне обґрунтування отриманих результатів.

Для реалізації поставлених завдань використано сучасні клініко-анамнестичні, лабораторні, морфологічні, імуногістохімічні, інструментальні

та статистичні методи дослідження, які є адекватними меті роботи та відповідають сучасним вимогам доказової медицини. Позитивної оцінки заслуговує чіткий опис застосованих методик, що забезпечує відтворюваність дослідження та підтверджує достовірність отриманих результатів.

Окремо слід відзначити коректне використання методів статистичного аналізу, що дозволило авторці об'єктивно оцінити виявлені закономірності та підтвердити наукову обґрунтованість сформульованих висновків. Загалом другий розділ створює належне методологічне підґрунтя для подальших експериментальних і клінічних досліджень, представлених у дисертаційній роботі.

Третій розділ дисертації, присвячений експериментальному дослідженню віддаленого впливу сальпінгектомії на морфофункціональний стан яєчників статевозрілих самиць білих щурів, що представляє особливий науковий інтерес. Розділ є одним із ключових у роботі, оскільки дозволяє експериментально обґрунтувати патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції після видалення маткових труб. Наукову новизну становлять результати, які свідчать про достовірне зниження рівня антимюлерового гормону у самиць щурів після сальпінгектомії в довгостроковому анамнезі, причому ступінь зменшення оваріального резерву залежав від обсягу оперативного втручання. Авторкою переконливо доведено, що віддалена двобічна сальпінгектомія супроводжується найбільш вираженими порушеннями функціонального стану яєчників у самиць щурів.

Важливим науковим результатом є встановлення ролі оксидативного стресу в механізмах ушкодження яєчничкової тканини. Виявлене підвищення рівня малонового діальдегіду, активація запальних процесів та виснаження антиоксидантного захисту після двобічної сальпінгектомії дозволяють розглядати оксидативний стрес як одну з провідних патогенетичних ланок зниження оваріального резерву. Особливого значення набуває встановлений системний характер цих змін, що проявлявся не лише в іпсилатеральному, але й у контрлатеральному яєчнику після однобічного втручання.

Морфологічні дослідження яєчників самиць щурів органічно доповнюють отримані біохімічні та гормональні результати. Виявлені дегенеративні зміни ооцитів, порушення структури фолікулярного епітелію, формування кістозних утворень та гіперплазія лютеїнізованих структур переконливо підтверджують негативний вплив сальпінгектомії на фолікулярний апарат яєчників. Отримані результати характеризуються високим ступенем внутрішньої узгодженості та мають важливе значення для

розуміння механізмів порушення репродуктивної функції після трубної хірургії.

У четвертому розділі наведено результати клінічного дослідження жінок із сальпінгектомією в анамнезі перед проведенням програм IVF. Авторкою встановлено, що перенесена в довгостроковому анамнезі сальпінгектомія асоціюється зі зниженням оваріального резерву, порушенням стероїдогенної функції яєчників та розвитком оксидативного стресу, причому найбільш виражені зміни спостерігаються після двобічного втручання. Важливим науковим результатом є доведення високої частоти персистенції хронічного ендометриту, у тому числі його субклінічних форм, що виявляються за допомогою імуногістохімічних маркерів CD138+ та CD56+. Отримані результати мають важливе значення для розуміння причин зниження ефективності програм IVF та обґрунтування необхідності комплексної прекоцепційної підготовки таких пацієнок.

У п'ятому розділі авторкою представлено результати оцінки ефективності розробленої методики прекоцепційної підготовки жінок із сальпінгектомією в анамнезі перед проведенням програм IVF-ET. Показано, що у більшості пацієнок до початку лікування наявні порушення вагінального мікробіоценозу, гормонального профілю та прооксидантно-антиоксидантного балансу, вираженість яких зростає після двобічної сальпінгектомії. Переконаливо доведено підвищення ефективності програм IVF, що проявилось достовірним збільшенням частоти настання вагітності та пологів порівняно зі стандартною підготовкою.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здійснений загальний комплексний порівняльний аналіз результатів отриманих автором з результатами існуючих досліджень. Обґрунтована власна думка здобувачки і позиція стосовно авторської методики. Матеріали розділу свідчать про вміння дисертантки виявляти невивчені питання, пропонувати шляхи їх реалізації.

Висновки дисертаційної роботи впливають із отриманих даних, є логічними, науково обґрунтованими та повністю відповідають поставленій меті й завданням дослідження.

Практичні рекомендації безпосередньо впливають із результатів проведеного дослідження, є конкретними, обґрунтованими та мають важливе значення для клінічної практики, можуть бути рекомендовані для впровадження у практичну діяльність акушерсько-гінекологічних закладів охорони здоров'я.

Список використаних джерел оформлений у відповідності до вимог. Об'єм використаних джерел відображає поглиблений та детальний аналіз літератури, обґрунтовує доцільність та актуальність проведеного дослідження.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій в опублікованих працях

Результати дисертаційного дослідження пройшли належну апробацію на науково-практичних форумах різного рівня, де були представлені та обговорені основні положення роботи. Основні результати дисертації достатньо повно висвітлені у 7 наукових публікаціях, з яких 6 статей опубліковано у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі одна стаття – у виданні, що індексується в міжнародній наукометричній базі Scopus, одна публікація представлена у матеріалах науково-практичної конференції.

Дані про відсутність текстових запозичень та відсутності (наявності) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи Варабіної Антоніни Олександрівни не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. У ході аналізу роботи не було виявлено часткового або повного оприлюднення здобувачем наукових результатів, отриманих іншими особами, як результатів власного дослідження. Ідеї та тексти інших дослідників використані з обов'язковим і коректним посиланням на першоджерела з дотриманням бібліографічних стандартів.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота являє собою завершене наукове дослідження, в якому чітко зазначена мета і завдання, вірно обрано методологічні основи їх реалізації, витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом даних, виявлено закономірності та сформульовані науково-практичні положення, які слід вважати достовірними.

Принципових зауважень щодо оформлення і змісту дисертаційної роботи немає. В процесі рецензування виявлені поодинокі граматичні, стилістичні та пунктуаційні огріхи; що в цілому не впливає на позитивну оцінку дисертаційної роботи та не знижує наукової цінності як проведеного дослідження, так і висновків, практичних рекомендацій.

У порядку наукової дискусії прошу дисертантку відповісти на питання, що виникли в процесі ознайомлення з дисертацією:

1. Вами доведено негативний вплив сальпінгектомії на оваріальний резерв як в експерименті, так і в клінічному дослідженні. Які механізми, на Вашу думку, відіграють провідну роль у розвитку цих змін: порушення кровопостачання яєчників, хронічне запалення чи оксидативний стрес?

2. Вами встановлено високу частоту персистенції хронічного ендометриту після сальпінгектомії. Чи вважаєте Ви доцільним включення імуногістохімічного дослідженням біоптатів ендометрія до рутинного алгоритму підготовки всіх пацієток із трубним фактором безпліддя перед проведенням IVF-ET?

3. Розроблена Вами методика прекоцепційної підготовки продемонструвала суттєве підвищення частоти вагітності та пологів. Які з компонентів запропонованого комплексу, на Ваш погляд, зробили найбільший внесок у покращення репродуктивних результатів і чи можливе подальше спрощення запропонованого алгоритму без втрати його ефективності?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційного дослідження доцільно використовувати у практичній діяльності закладів охорони здоров'я, що надають спеціалізовану акушерсько-гінекологічну та репродуктологічну допомогу.

Результати дослідження можуть бути використані при розробці та удосконаленні клінічних протоколів ведення пацієток із трубним фактором безпліддя, у системі післядипломної освіти лікарів акушерів-гінекологів, а також у навчальному процесі закладів вищої медичної освіти під час викладання дисциплін акушерсько-гінекологічного профілю.

ВИСНОВОК ЩОДО ВІДПОВІДНОСТІ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертаційна робота Варабіної Антоніни Олександрівни «Оптимізація прекоцепційної підготовки жінок з трубним безпліддям на тлі хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*» виконана під керівництвом доктора медичних наук, професорки Носенко Олени Миколаївни, є завершеним самостійним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані дані, які мають суттєве теоретичне і практичне значення та в сукупності вирішують актуальне науково-практичне завдання сучасних акушерства та гінекології – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у програмах запліднення *in vitro* у жінок з видаленими матковими трубами внаслідок сформування гідросактосальпінксів шляхом розробки системи прекоцепційних лікувально-діагностичних заходів.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом проведених досліджень та рівнем їх виконання дисертаційна робота Варабіної Антоніни Олександрівни «Оптимізація прекоцепційної підготовки жінок з трубним безпліддям на тлі хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення in vitro» повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. і №502 від 19 травня 2023 р. та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України №40 від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.), а її авторка, Варабіна Антоніна Олександрівна, заслуговує присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційна опонентка

д.мед.н., професорка,
професорка кафедри акушерства,
гінекології та репродуктивної медицини
Державного некомерційного товариства
«Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»
МОЗ України

Віра ПИРОГОВА

Підпис д.мед.н., професорки Пирогової Віри засвідчую.

Вчений секретар

ДНТ «Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького» МОЗ України



Світлана ЯГЕЛО