

## **ВІДГУК**

рецензента, доктора медичних наук, професора, доцента кафедри госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Проценко Ольги Миколаївни, на дисертаційну роботу Вошкулат Яни Вячеславівни «Соматична та гінекологічна патологія у жінок в постменопаузі», яка подана до разової спеціалізованої вченої ради PhD 12249 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, що створена відповідно до рішення Вченої ради від 26.02.2026 р. та наказу Національного медичного університету імені О. О. Богомольця від 02.03.2026 р., для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### **Актуальність обраної теми**

Постменопаузальний період є одним із найбільш критичних етапів у житті жінки, що характеризується прогресуючим зниженням рівня естрогенів та розвитком каскаду патологічних змін у різних органах і системах. За даними ВООЗ, середня тривалість життя жінок у розвинених країнах перевищує 80 років, що означає проведення понад третини життя в умовах естрогенного дефіциту. Незважаючи на значну увагу та зусилля, які приділяються дослідженню проблем менопаузи, і досі залишається багато не до кінця вирішених питань, зокрема стосовно впливу менопаузальної гормональної терапії (МГТ) на довготривалі наслідки для соматичного та гінекологічного здоров'я жінок.

Серед усіх проявів постменопаузального періоду особливу увагу слід приділяти серцево-судинній патології, остеопоротичним станам, генітоуринарному синдрому менопаузи та зниженню якості життя. Водночас

дані щодо ролі системного запалення (так званого «inflammaging») у патогенезі постменопаузальних розладів та можливості його модуляції за допомогою МГТ є суперечливими та потребують подальшого вивчення. Використання біомаркерів запального старіння, зокрема інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та С-реактивного білка (СРБ), як предикторів тяжкості клінічних проявів та ефективності гормональної терапії є перспективним, але недостатньо дослідженим напрямком.

З кожним роком з'являється все більше наукових доказів щодо існування «терапевтичного вікна» для призначення МГТ та збереження протективних ефектів навіть після припинення терапії. Запропонована дисертантом концепція «запального вікна» менопаузи, що ґрунтується на вивченні динаміки біомаркерів запального старіння, є новаторським підходом, який поєднує сучасні знання про системне запалення з клінічною практикою ведення жінок у постменопаузі. Однак питання щодо тривалості протективного ефекту МГТ, порівняльної ефективності різних шляхів введення естрогенів та впливу на проліферативні процеси ендометрія потребують подальшого дослідження. Зважаючи на це, значущість канцерофобії як основного бар'єру до застосування МГТ (понад 50% випадків) та недостатню обізнаність жінок і лікарів первинної ланки, вирішення цих питань є надзвичайно актуальним як з наукової, так і з практичної точки зору. Вирішення даних питань і стало задачею дисертаційного дослідження аспірантки Вошкулат Я.В.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки з урахуванням медичних та соціальних наслідків» (№ держреєстрації НДР — 0119U103879). Аспірантка є співвиконавцем зазначеної НДР.

## **Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій**

**Оцінка структури, змісту та форми дисертації.** Структура дисертаційної роботи відповідає актуальним вимогам. Текст дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів з викладенням результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Використані джерела включають 156 найменувань, з яких 134 іноземних, що підкреслює ґрунтовну обізнаність аспірантки із сучасною світовою літературою та актуальність обраної тематики дослідження. Дисертаційна робота проілюстрована 86 таблицями. Загальний обсяг становить 186 сторінок, з них 134 сторінки основного тексту. Назва роботи відповідає її змісту.

**Розділ 1** складається з декількох підрозділів, які є чітко структурованими та пов'язаними між собою і розкривають сучасні уявлення про патологію жінок у постменопаузальному періоді. Дисертанткою проаналізовано останні вітчизняні та закордонні літературні дані стосовно механізмів впливу естрогенного дефіциту на серцево-судинну систему, кісткову тканину, уrogenітальний тракт та системне запалення. Детально висвітлено сучасний стан проблеми менопаузальної гормональної терапії, включаючи дискусійні питання щодо її безпечності та ефективності. Проаналізовано джерела, що стосуються концепції «inflammaging» (запального старіння) та ролі біомаркерів запалення (ІЛ-6, СРБ) у патогенезі вікових захворювань. Дисертанткою чітко окреслені проблемні, суперечливі та недостатньо висвітлені в літературних джерелах дані і логічно обґрунтовано доцільність та актуальність проведення дисертаційного дослідження.

**Розділ 2** складається з двох підрозділів та присвячений матеріалам та методам дослідження. Розділ написаний із дотриманням усіх норм. Дисертанткою докладно описані та проілюстровані програма та дизайн

когортного ретроспективного дослідження з описом груп та їх характеристикою. Зазначено, що до дослідження було залучено 160 жінок у постменопаузі віком 51–69 років, які були розподілені на дві групи: група МГТ+ (80 жінок, що раніше отримували системну МГТ тривалістю 2–5 років) та група МГТ– (80 жінок, які ніколи не застосовували МГТ). Додатково група МГТ+ була розподілена на підгрупи за шляхом введення: пероральна МГТ (58 жінок) та трансдермальна МГТ (22 жінки). Аспіранткою чітко окреслені критерії включення та невключення в дослідження. Детально описано комплекс використаних методів обстеження, що включав клінічне обстеження, антропометрію, ультразвукове дослідження органів малого тазу, оцінку стану ендометрія (М-ехо, O-RADS), аспіраційну біопсію ендометрія та гістероскопію за показаннями, рідинну цитологію шийки матки за системою Bethesda, мамографію (BI-RADS), ультразвукову денситометрію п'яркової кістки, визначення рівнів ІЛ-6 методом ІФА та СРБ імунотурбідиметричним методом, ліпідний профіль, коагулограму, а також опитувальник якості життя MENQOL. Аспірантка обрала адекватні та сучасні методи статистичного аналізу із використанням пакету IBM SPSS Statistics Base v.22 for Windows. Дисертанткою чітко окреслені первинні та вторинні кінцеві змінні ефективності.

**Розділ 3** присвячений клініко-статистичному аналізу обстежених пацієнток. Аспіранткою ретельно проаналізовано клініко-анамнестичні характеристики обстежених жінок, включаючи показання до призначення та причини відмови від МГТ. Встановлено, що основним показанням до призначення МГТ були вазомоторні симптоми (95,0% групи МГТ+), тоді як основними бар'єрами до використання гормональної терапії були канцерофобія та страх тромботичних ускладнень (понад 50%), недостатня обізнаність (30,0%) та відсутність рекомендації лікаря (20,0%). Ці дані мають важливе практичне значення для розуміння причин низького рівня застосування МГТ в Україні.

**Розділ 4** присвячений дослідженню соматичного статусу пацієнок у постменопаузі. Дисертантка провела комплексну оцінку серцево-судинної патології, стану мінеральної щільності кісткової тканини та метаболічного профілю. Було переконливо доведено, що серед соматичної патології у жінок постменопаузального віку переважали серцево-судинні захворювання: артеріальна гіпертензія (30% у групі МГТ– проти 10% у групі МГТ+,  $p=0,01$ ), стенокардія (10,0% проти 2,5%). Встановлено, що серед жінок, які застосовували МГТ, частота несприятливих серцево-судинних подій була статистично значуще нижчою, із відношенням ризиків 0,40 (95% ДІ 0,24–0,67,  $p<0,001$ ), що свідчить про зниження ризику на 60%. Досліджено стан кісткової тканини: остеопороз діагностовано у 15% жінок без МГТ та лише у 5% жінок із МГТ (ВР = 0,70; 95% ДІ 0,51–0,95;  $p=0,05$ ). Результати розділу є статистично обґрунтованими та мають значну клінічну цінність.

**Розділ 5** присвячений гінекологічному статусу обстежених пацієнок. Аспіранткою детально вивчено стан ендометрія, шийки матки та вагінального біотопу залежно від анамнезу МГТ. Встановлено, що найчастішими діагнозами були атрофічний ендометрій (60,0–70,0%), гіперплазія ендометрія без атипії (2,5–7,5%), поліпи ендометрія (5,0–7,5%). Принципово важливим є висновок про те, що статистично значущого впливу попередньої МГТ на частоту проліферативних змін ендометрія не виявлено ( $p>0,05$ ), що спростовує поширені побоювання щодо онкологічних ризиків МГТ. Показано, що потовщення М-ехо  $>5$  мм спостерігалось у 31,7% жінок групи МГТ+ та 24,4% групи МГТ–, що підкреслює необхідність регулярного ультразвукового моніторингу. Продемонстровано протективний ефект МГТ щодо генітоуринарного синдрому менопаузи (ГСМ): його поширеність знижувалась з 35,0% до 15,0% ( $p<0,01$ ).

**Розділ 6** є одним із найбільш інноваційних у дисертації та присвячений біомаркерам системного запалення та якості життя. Дисертантка вперше дослідила взаємозв'язок між біомаркерами запального старіння та клінічними

проявами постменопаузальних розладів. Встановлено, що у жінок без МГТ концентрації ІЛ-6 становили  $5,2 \pm 2,3$  пг/мл, СРБ —  $3,8 \pm 2,1$  мг/л, тоді як застосування МГТ асоціювалось зі зниженням ІЛ-6 до  $2,8 \pm 1,5$  пг/мл (на 46%,  $p < 0,001$ ) та СРБ до  $2,1 \pm 1,3$  мг/л (на 45%,  $p < 0,001$ ). Виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнями маркерів запалення та вираженістю симптомів ГСМ ( $r$  для різних симптомів коливався від 0,64 до 0,79). Порівняльний аналіз шляхів введення МГТ показав тенденцію до нижчих значень СРБ при трансдермальному введенні ( $1,6 \pm 0,9$  проти  $2,3 \pm 1,4$  мг/л;  $p = 0,14$ ). Аспіранткою виявлено статистично значуще покращення якості життя за всіма доменами опитувальника MENQOL: вазомоторним ( $p < 0,001$ ), урогенітальним ( $p < 0,001$ ), психосоціальним ( $p < 0,01$ ) та фізичним ( $p < 0,01$ ). Встановлено кореляцію між рівнями СРБ та загальним балом MENQOL ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,001$ ).

**Розділ 7** — аналіз та обговорення результатів — підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх у порівнянні з даними вітчизняної та зарубіжної літератури. Сформульовані дисертанткою висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та логічно впливають із отриманих результатів дослідження.

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

Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в опублікованих дисертанткою наукових роботах. Загалом за темою дисертації опубліковано 3 наукові статті: 2 статті в періодичних виданнях, що індексуються в базі даних Scopus й 1 у фаховому науковому виданні України, що віднесено до категорії Б. Додатково, аспіранткою опубліковано тези апробаційного характеру у збірниках матеріалів наукових конференцій.

Основні наукові результати були презентовані та апробовані дисертанткою на наступних наукових конференціях: науково-практична конференція

«Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» (24–25 травня 2023 р., м. Київ) — доповідь «Соматична патологія у жінок постменопаузального періоду»; VIII Міжнародний Конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід» (2–3 квітня 2025 р., м. Київ) — тези «Роль офісної гістероскопії та трансвагінального УЗД у діагностиці маткової патології у жінок в постменопаузі»; а також на засіданнях кафедри госпітального акушерства і гінекології НМУ ім. О.О. Богомольця (2022–2025 рр.).

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

Наукова новизна отриманих аспіранткою результатів роботи є суттєвою. Вперше проведено комплексну оцінку впливу менопаузальної гормональної терапії на соматичне та гінекологічне здоров'я жінок у постменопаузі з урахуванням біомаркерів запального старіння (inflammaging). Встановлено, що ІЛ-6 та С-реактивний білок є чутливими індикаторами системного запалення та предикторами серцево-судинних захворювань, остеопорозу та генітоуринарного синдрому менопаузи, а їх зниження корелює з покращенням клінічних показників та якості життя.

Вперше доведено, що МГТ забезпечує зниження ризику несприятливих серцево-судинних подій у 2,5 рази ( $BP = 0,40$ ; 95% ДІ 0,24–0,67) порівняно з жінками без гормональної терапії. Встановлено протективний ефект естрогенів щодо маркерів запального старіння: зниження ІЛ-6 на 46% та СРБ на 45%.

Вперше встановлено нові кореляційні залежності між біомаркерами запального старіння та клінічними проявами постменопаузальних розладів: сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-6 та СРБ ( $r=0,70$ ;  $p<0,001$ ), між рівнями СРБ та загальним балом опитувальника MENQOL ( $r=0,72$ ;  $p<0,001$ ), між маркерами запалення та тяжкістю генітоуринарного синдрому менопаузи ( $r=0,64–0,79$ ).

Набуло подальшого розвитку вивчення ролі різних шляхів введення МГТ: трансдермальна МГТ асоціювалась із тенденцією до нижчих рівнів СРБ порівняно з пероральною ( $1,6 \pm 0,9$  проти  $2,3 \pm 1,4$  мг/л), що може бути пов'язано з уникненням ефекту першого проходження через печінку. Вперше було доведено відсутність статистично значущого впливу попередньої МГТ на частоту проліферативних змін ендометрія ( $p > 0,05$ ), що має важливе клінічне значення для подолання бар'єрів до призначення гормональної терапії.

Дисертаційна робота ґрунтується на достатній кількості клінічних спостережень: у дослідження було залучено 160 жінок у постменопаузі, серед яких 80 жінок, що раніше отримували МГТ, та 80 жінок без анамнезу МГТ. Сформульовані дисертанткою наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими. Дисертаційне дослідження було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

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

Для виконання сформованих завдань дисертаційного дослідження аспіранткою були застосовані сучасні методи діагностики. Оцінювались клініко-анамнестичні дані, антропометричні показники, стан серцево-судинної системи, мінеральна щільність кісткової тканини, ліпідний профіль, показники системи згортання крові, стан ендометрія та шийки матки, вагінальне здоров'я, а також рівні біомаркерів системного запалення. Для визначення рівнів ІЛ-6 застосовувався метод імуноферментного аналізу, для визначення СРБ — імунотурбідиметричний метод. Для оцінки стану ендометрія використовувались ультразвукове дослідження з оцінкою М-ехо, аспіраційна біопсія та гістероскопія за показаннями. Для оцінки якості життя аспіранткою застосовувався валідований опитувальник MENQOL з оцінкою 4 доменів.

Дисертанткою були використані адекватні до поставленої мети та сформованих задач методи статистичного аналізу, який проводився із застосуванням статистичного пакету IBM SPSS Statistics Base v.22 for Windows. Усі представлені результати дослідження відповідали високому рівню достовірності. Достовірність отриманих наукових даних та сформованих положень у дисертаційній роботі не викликає сумніву.

За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 9 висновків та 7 практичних рекомендацій, які в повній мірі розкривають завдання дослідження. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно впливають зі змісту роботи та є обґрунтованими. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що базуються на результатах проведеного аспіранткою дослідження, є обґрунтованими та достовірними.

### **Практичне значення отриманих результатів**

На основі отриманих результатів дослідження дисертанткою були розроблені практичні рекомендації для застосування у практиці охорони здоров'я при веденні жінок у постменопаузі. Рекомендовано раннє призначення менопаузальної гормональної терапії у межах терапевтичного вікна з урахуванням високої частоти серцево-судинної патології серед жінок без МГТ (артеріальна гіпертензія — 30%, стенокардія — 10%). Обґрунтовано включення визначення біомаркерів запального старіння (ІЛ-6 та СРБ) до алгоритму обстеження жінок у постменопаузі як предикторів кардіоваскулярного ризику та тяжкості генітоуринарного синдрому менопаузи. Рекомендовано проведення денситометрії з урахуванням протективного ефекту МГТ (ВР 0,70 щодо остеопорозу), ультразвуковий моніторинг ендометрія не рідше 1 разу на 12 місяців з морфологічною верифікацією при М-ехо >5 мм, а також оцінку якості життя за допомогою валідованого опитувальника MENQOL. Рекомендовано впровадження освітніх програм для подолання бар'єрів до МГТ та перевагу

трансдермального шляху введення естрогенів при підвищеному тромботичному ризику.

Отримані в дисертаційній роботі результати були впроваджені аспіранткою в лікувальну практику. Впровадження результатів дисертації в практику охорони здоров'я дозволить підвищити ефективність ведення жінок у постменопаузі, знизити частоту серцево-судинних подій та покращити якість життя пацієнток.

### **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 (довідка № 33/2026 від 09.02.2026).

### **Висновок**

Дисертаційна робота аспірантки Вошкулат Яни Вячеславівни «Соматична та гінекологічна патологія у жінок в постменопаузі», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертанткою особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Аспірантці вдалось досягнути мети дослідження, виконати всі задачі дослідження та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації — позитивна.

У своїй роботі аспіранткою Вошкулат Я.В. запропоновано комплексний підхід до вирішення актуальної проблеми акушерства та гінекології — оцінки впливу менопаузальної гормональної терапії на соматичне та гінекологічне здоров'я жінок у постменопаузі з використанням біомаркерів запального старіння як індикаторів біологічного старіння та предикторів клінічних наслідків.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Вошкулат Я.В. «Соматична та гінекологічна патологія у жінок в постменопаузі» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для медицини 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, актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.).

Аспірантка Вошкулат Яна Вячеславівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

доктор медичних наук, професор

доцент кафедри госпітального акушерства

і гінекології та післядипломної освіти

НМУ імені О.О. Богомольця

Прощенко О.М.