

## ВІДГУК

### офіційного опонента

член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора

Маркіна Леоніда Борисовича

на дисертацію Айзятулової Ельміри Максutowни

"Запліднення ін вітро (ЗІВ): персоніфіковане проведення; патогенез,  
діагностика та профілактика ускладнень"

подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01

при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

за фахом 14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Актуальність обраної теми.** Наведена дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства та гінекології, а саме репродуктивної медицини, — підвищенню ефективності і безпеки лікування безпліддя у жінок в програмах запліднення ін вітро (ЗІВ).

Частота безплідного шлюбу в Україні складає від 15 до 25 % і не має тенденції до зниження. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні порушень репродуктивної функції, проблема безпліддя, як і раніше, залишається однією з найважливіших у сучасній медицині. Сьогодні для лікування безпліддя все ширше використовуються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), зокрема ЗІВ. Їх широке впровадження в клінічну практику не тільки допомагає жінкам вирішити проблеми безпліддя, але й може супроводжуватися ускладненнями.

Лідером в структурі ускладнень ЗІВ, спричинених застосуванням схем індукції фолікулогенезу, є синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ), що є патологічним ятрогенним станом, і пов'язаний з гіперергічною відповіддю яєчників на застосування індукторів овуляції. Багаторічний пошук відповідей на питання, що стосуються етіопатогенезу цього захворювання, не увінчався

в повній мірі успіхом. Доказом цього є неможливість досі абсолютного попередження та прогнозування розвитку синдрому.

Існують й інші, не менш небезпечні ускладнення ЗІВ такі як багатоплідна вагітність і пов'язана з нею редукція ембріонів; ускладнення, що вимагають оперативного лікування, а саме розвиток позаматкової вагітності та виникнення внутрішньочеревної кровотечі після пункції ооцитів. Ризик розвитку таких ускладнень є вищим порівняно із загальною популяцією.

Тому дисертаційна робота, присвячена персоніфікації протоколів ЗІВ, розробці та впровадженню системи комплексної, поетапної діагностики та профілактики ускладнень при їх проведенні, є своєчасною і актуальною.

**Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.** Робота є частиною планових науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України "Вивчення основних факторів жіночого та чоловічого безпліддя та розробка оптимальних підходів до профілактики та лікування" (державна програма "Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 р.) (№ держреєстрації 0107U10172, МК 08.06.04) та "Патогенетичні механізми ускладнень й невдач допоміжних репродуктивних технологій та їх профілактика" (№ держреєстрації 0110U007771, МК 11.06.03), автор була відповідальним виконавцем даної теми.

#### **Наукова новизна досліджень та отриманих результатів**

На підставі ретроспективного налізу медичної документації автором визначені епідеміологія, структура і характер ускладнень, що виникли внаслідок лікування безпліддя із застосуванням ЗІВ.

У роботі уточнена роль первинних факторів ризику СГЯ, а саме такі як наявність синдрому полікістозних яєчників, випадки в анамнезі СГЯ середнього чи важкого ступеня, велика кількість антральних фолікулів, зависокий вміст антимюллерового гормону, та вторинні фактори ризику — велике число передовуляторних ооцитів і ембріонів, зависокий вміст в

фолікулярній рідині та сироватці крові рівня естрадіолу, судинно-ендотеліального фактору росту та інтерлейкіну-6. Це дозволяє відібрати жінок з ризиком розвитку СГЯ на різних етапах ЗІВ.

Автором визначено, що високий базальний рівень сироваткового прогестерону сприяє передчасній лютеїнізації фолікулів і десинхронізації розвитку ембріонів та ендометрія, що знижує ймовірність настання індукованої вагітності та сприятливого завершення ЗІВ. Доведено доцільність персоніфікації контрольованої оваріальної стимуляції залежно від базального рівня прогестерону, впровадження якого сприятливо впливає на ефективність завершення ЗІВ.

Вперше в експерименті розроблена модель СГЯ у самиць гібридних мишей, завдяки чому відзначено, що із збільшенням доз екзогенних гонадотропних гормонів під час контрольованої оваріальної стимуляції посилюються морфофункціональні зміни органів тварин. Вперше експериментально на моделі СГЯ вивчено вплив та доведена профілактична дія щодо розвитку кровотечі та СГЯ синтетичного аналогу вазопресину.

Використання розробленого персоніфікованого протоколу з контрольованою оваріальною стимуляцією з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону з урахуванням рівня сироваткового прогестерону, використанням селективного агоністу В2-дофамінових рецепторів і синтетичного аналогу вазопресину, комплексу психокорекції та психоемоційної підтримки під час проведення ЗІВ у жінок з ризиком розвитку ускладнень ЗІВ сприяє його безпечному проведенню та підвищує ефективність лікування ЗІВ, що підтверджує практичну значимість представленої роботи.

**Теоретична значимість виконаної роботи.** Необхідно відзначити, що автор підійшла до проблеми ускладнень ЗІВ у жінок з безпліддям з позиції визначення предикторів розвитку ускладнень і визначення профілактичних заходів щодо їх попередження, що дозволило дисертанту отримати об'єктивне підтвердження того, що профілактика відіграє визначну роль в підвищенні

безпеки ЗІВ і підвищенні ефективності лікування безпліддя. Комплексна оцінка клінічних параметрів, особливостей гормонального та біохімічного статусів у жінок з безпліддям і ризиком розвитку СГЯ, а також глибоке експериментальне дослідження дозволили дисертанту розширити існуючі дані про патогенез розвитку ускладнень під час проведення ЗІВ у таких жінок та вперше розробити персоніфіковану комплексну систему заходів щодо їх попередження. Науково обґрунтовано та доведено, що впровадження розроблених автором заходів забезпечує безпеку проведення ЗІВ і високу ефективність лікування безпліддя, що взагалі сприяє народженню здорової дитини.

**Практична значимість виконаної роботи.** Виконана робота має високу практичну значимість, завдяки розробці та впровадженню дисертантом персоніфікованого протоколу ЗІВ, який ґрунтується на визначенні жінок з первинним і вторинним ризиком розвитку СГЯ, проведенні контрольованої оваріальної стимуляції залежно від сироваткового рівню прогестерону, використанні прекоцепційної психокорекції та подальшої психоемоційної підтримки під час проведення ЗІВ, визначення подальшої тактики проведення протоколу на підставі оцінки критеріїв відбору пацієнок для проведення вторинних методів профілактики СГЯ у вигляді призначення агоністів дофамінових рецепторів і скасування перенесення ембріонів в свіжому циклі з наступною кріоконсервацією.

Дисертант є автором трьох патентів України, методичних рекомендацій, затверджених МОЗ України, та галузевого нововведення..

Впровадження розроблених персоніфікованих протоколів контрольованої оваріальної стимуляції з патогенетично обґрунтованою системою діагностичних і профілактичних заходів відносно жінок з ризиком розвитку СГЯ дозволило зменшити кількість його випадків середнього та тяжкого ступеня з 17,5 до 2,5%, підвищити частоту настання клінічної маткової вагітності з 21,7 до 35,0% і живонародження з 16,7 до 33,3%.

Важливим моментом щодо практичної значимості даної роботи є той факт, що впровадження в практику репродуктивного центру запропонованого автором підходу сприяло статистично значущому зменшенню частоти СГЯ, ектопічних вагітностей, відсутності черевних кровотеч, які потребують оперативного втручання, та гетеротопічних вагітностей, а також дозволило статистично значуще підвищити частоту настання клінічної маткової вагітності, знизити випадки багатоплідних вагітностей і редукцій ембріонів і збільшити частоту народження живих дітей.

Ефективність результатів даної роботи підтверджується їхнім використанням в практиці репродуктивних центрів різних областей України.

Теоретичні результати дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології при підготовці студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

**Оцінка змісту та оформлення дисертації, відповідність встановленим вимогам.** Виконана докторська дисертація Айзятупової Ельміри Максуповни "Запліднення ін вітро (ЗІВ): персоніфіковане проведення; патогенез, діагностика та профілактика ускладнень" є закінченою роботою.

Дисертація написана державною мовою. Докладний аналіз поданої роботи дозволяє говорити про класичний варіант її побудови: вона складається зі вступу; огляду літератури; розділу, присвяченого матеріалу і методам дослідження; розділів власних досліджень та розділу їх аналізу та узагальнення; висновків; практичних рекомендацій; списку використаних джерел.

У вступі автор переконливо обґрунтувала актуальність роботи, чітко та логічно сформулювала мету та завдання дослідження, визначила наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів.

В огляді літератури дисертантом продемонстровано глибоке знання літератури з питань, що вивчаються, показано, що зроблено в даному

напрямку в нашій країні та за кордоном, таким чином, обґрунтована доцільність проведення досліджень.

У другому розділі автором досконало наведено методологію та методи дослідження, які застосовувались для досягнення поставленої мети. Слід відзначити, що в роботі використовувалася широка гама сучасних високоінформативних методів — загальноклінічних, інструментальних, радіоімунологічних, електрохемілюмінесцентних, психологічних, імуноферментних, молекулярно-генетичних, експериментальних, морфологічних, статистичних. Перераховані методи дослідження дозволили в повному об'ємі вирішити завдання, поставлені в дисертації.

В третьому розділі представлено результати ретроспективного аналізу медичної документації жінок, лікування безпліддя яких здійснювалося завдяки ЗІВ, на підставі якого визначено характер і частота ускладнень, що виникли внаслідок ЗІВ.

Наступні розділи, містять результати проспективного обстеження. Автором проведено порівняння традиційних протоколів стимуляції овуляції з антагоністами та агоністами гонадотропін рилізінг гормону у жінок з високим ризиком розвитку ускладнень.

Цікавим є наведений дисертантом розділ, присвячений експериментальному моделюванню на самицях гібридних мишей синдрому гіперстимуляції яєчників, оцінки впливу синтетичного аналогу вазопресину на морфофункціональний стан яєчників і внутрішніх органів лабораторних тварин

Велика увага приділена автором й особливостям психоемоційного стану жінок з безпліддям, зокрема з високим ризиком розвитку ускладнень при проведенні ЗІВ. Автором проведена поглиблена діагностика психопатологічних порушень особистості жінок-пацієнок ЗІВ і доведена обов'язкова необхідність проведення передконцепційної та інтрациклової психокорекції.

Далі автор навела патогенез ускладнень, що можуть виникати внаслідок використання ЗІВ, відповідно цілком обґрунтувала запропоновані діагностичні та профілактичні заходи. Показала позитивний вплив розроблених персоніфікованих протоколів щодо зниження частоти та тяжкості ускладнень ЗІВ та підвищення ефективності лікування безпліддя і, таким чином, довела їх ефективність.

У заключному розділі автор провела вичерпний аналіз і повний виклад узагальнення результатів проведених досліджень з висвітленням усього нового, що вона внесла в розробку проблеми. Висококваліфіковано, на сучасному рівні проведена оцінка вірогідності отриманих результатів, співставлення їх з результатами вітчизняних та зарубіжних праць.

Висновки та практичні рекомендації повністю відповідають поставленим задачам, логічно і послідовно відбивають найважливіші наукові та практичні результати, отримані автором в дисертації, з формулюванням розв'язаної наукової проблеми.

Список використаних джерел приведено відповідно існуючим вимогам.

Достовірність результатів дослідження, узагальнень і висновків визначається застосуванням сучасних, адекватних поставленим задачам методів дослідження, достатнім обсягом проведених досліджень, правильним підбором пацієнток і формуванням груп, використанням сучасних методів статистичної обробки.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Вибраний автором методологічний підхід повністю відповідає меті та завданням роботи і сприяє їх рішенню. Групи та підгрупи обстежених хворих репрезентативні, порівнянні, що дало можливість оцінити ефективність запропонованих діагностичних і профілактичних заходів. Обсяг наукового та клінічного матеріалу є достатнім, використання сучасних методів дослідження та статистична обробка матеріалу забезпечують достовірність отриманих

результатів і висновків. Наведений матеріал достатньо ілюстрований таблицями та рисунками.

Представлена дисертаційна робота, безсумнівно, має теоретичний та практичний інтерес. Висновки логічно випливають з результатів проведених досліджень, а практичні рекомендації є чіткими і доступними для практичної охорони здоров'я.

Всі наукові положення та висновки повністю обґрунтовані, випливають зі змісту роботи, чітко відповідають поставленим завданням, а використання розроблених практичних рекомендацій сприяє зниженню ускладнень, що виникають внаслідок ЗІВ.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Отримані в ході дисертації дані опубліковано в 36 наукових роботах, широко представлені на конгресах та науково-практичних конференціях, перелік яких повністю наведений в авторефераті.

Автореферат повністю віддзеркалює зміст роботи та відповідає вимогам ВАК України.

#### **Недоліки змісту та оформлення дисертації та автореферату.**

1. У роботі є деякі друкарські й стилістичні помилки;
2. Розділ, присвячений експериментальному дослідженню декілька перевантажений фотографіями морфологічних досліджень.

В порядку дискусії та узагальнення окремих положень роботи, висунутих автором, бажано було б почути відповідь на запитання:

1. При лікуванні жінок з безпліддям за допомогою допоміжних репродуктивних технологій Ви проводили класичне ЗІВ чи використовували ЗІВ з інтрацитоплазматичним введенням сперматозоїда в цитоплазму яйцеклітини?
2. Яка Ваша думка щодо пропозиції проведення сегментації усіх циклів ЗІВ з контрольованою оваріальною стимуляцією антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормонів і переносу вітріфікованих ембріонів в наступних нестимульованих циклах?

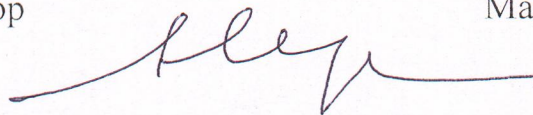


## ВИСНОВОК

Дисертація Айзятулової Ельміри Максutowни "Запліднення ін вітро (ЗІВ): персоніфіковане проведення; патогенез, діагностика та профілактика ускладнень" є закінченою висококваліфікованою науково-дослідницькою роботою, яка містить нове рішення актуальної проблеми сучасного акушерства та гінекології, а саме сприяє зниженню частоти ускладнень, що виникають внаслідок запліднення ін вітро, завдяки впровадженню персоніфікованих протоколів з патогенетично обгрунтованою системою діагностичних і профілактичних заходів. Робота за своєю науковою, теоретичною новизною та практичною значущістю повністю відповідає вимогам "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 07 березня 2007 р. № 423, відповідно пунктам 12 та 14 ВАК України щодо докторських дисертацій, а її автор Айзятулова Ельміра Максutowна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент —  
завідувач кафедри  
акушерства та гінекології № 2  
Львівського національного медичного  
університету ім. Данила Галицького  
МОЗ України,  
член-кореспондент НАМН України,  
доктор медичних наук, професор

Маркін Л.Б.




проф. Маркіна Л.Б.

АСВІДЧУЮ  
ВІСНИЙ СЕКРЕТАР  
Львівського національного  
медичного університету  
ім. Данила Галицького

