

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Грищенко Ольги Валентинівни, на дисертаційну роботу Д.Ш. Таравнех «Патогенетичне обґрунтування підготовки ендометрія в програмах екстракорпорального запліднення у пацієнок з тромбофілією», яка подана до спеціалізованої вченої ради Д.64.600.01 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Актуальність теми. Проблема підвищення ефективності екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є однією з найбільш актуальних у сучасній репродуктології, вирішення якої дозволить значно поліпшити стан здоров'я нації, змінити демографічну ситуацію в Україні на краще.

Роль патології ендометрія в патогенезі безпліддя безсумнівна, адже морфофункціональний стан і недиагностована патологія цієї тканини може стати причиною порушення імплантації ембріонів.

Одним з можливих факторів, що призводять до невдалих результатів ЕКЗ, може бути порушення рецептивності ендометрія. Припускають, що в основі зниження рецептивності ендометрія і випадків імплантаційних втрат лежать механізми, подібні невиношуванню вагітності.

Розробка достовірних неінвазивних методів оцінки рецептивності ендометрія заслуговує на особливу увагу при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій, що сприяє можливості прогнозувати час оптимальної готовності ендометрію до імплантації.

Тому актуальність дисертаційної роботи Д.Ш. Таравнех, у якій запропоновані сучасні підходи щодо вивчення ролі гемодинамічних і молекулярних факторів рецептивності ендометрія в якості предикторів настання вагітності в програмах екстракорпорального запліднення у пацієнок з тромбофілією не викликає сумнівів та відповідає вимогам сьогодення.

Зв'язок теми роботи з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження є фрагментом наукової роботи

кафедри акушерства і гінекології №1 Харківського національного медичного університету за Державною комплексною програмою «Порушення жіночої репродуктивної системи та їх корекція» (Державний реєстраційний номер 0114U003395), та за Державною комплексною програмою ГКНТ 0.69.06: «Наукові основи охорони здоров'я жінки, матері та новонародженого», де дисертант є співвиконавцем.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що автором проведено комплексне морфологічне і імуногістохімічне дослідження ендометрія у пацієнток з тромбофілією. Представлена багатофакторна оцінка рецептивності ендометрія у жінок із тромбофілією при підготовці до ЕКЗ з вивченням доплерометричних показників кровообігу в судинах матки, рівня експресії цитокінів та факторів росту в тканинних структурах ендометрія.

Дисертантом, з сучасних позицій, проведено комплексне дослідження стану рецепторного апарату ендометрія до та після проведеної терапії. Вивчена експресія факторів проліферації в період «вікна імплантації» на фоні застосування гепариноїдів у пацієнток із тромбофілією.

Показана ступінь вираженості ушкоджень в стромі та залозах, у залежності від фактора безпліддя. Виявлено, що морфологічно незмінений ендометрій у пацієнток, носіїв генів спадкових тромбофілій, не володіє повноцінною функціональною активністю, здатною в повній мірі забезпечити імплантацію за рахунок порушення процесів рецептивності ендометрія.

Патогенетично обґрунтовано доцільність і ефективність застосування диференційованої гормональної терапії в якості підготовки ендометрія у пацієнток з тромбофілією перед проведенням ЕКЗ. Автором запропонований алгоритм ведення пацієнток з тромбофілією на етапі підготовки до протоколу ЕКЗ.

На підставі порівняння показників коагуляційної активності виявлена ефективність препаратів цього виду у пацієнток з безпліддям. Обґрунтовано

методологію і запропоновані неінвазивні методи оцінки маркерів, що визначають рецептивність ендометрія в циклах ЕКЗ.

Наукове і практичне значення отриманих результатів. В роботі проведено аналіз морфофункціональних і імуногістохімічних змін в ендометрії у пацієнок з тромбофілією до початку проведення протоколу ЕКЗ. Запропоноване нове рішення актуальної наукової задачі щодо профілактики невдалих спроб ДРТ, а також розроблений спосіб корекції порушення стану ендометрія у пацієнок з тромбофілією.

Робота має вагомим практичне значення. Використання діагностики стану рецепторного апарату ендометрія та факторів проліферації PCNA і KI67, які є показниками процесів апоптозу і відображають прояви запального процесу дозволить більш точно прогнозувати можливість реалізації ефектів ендогенних гормонів для підготовки ендометрія до імплантації.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що містяться в дисертації, забезпечуються достатнім фактичним матеріалом. Використання системного підходу із застосуванням сучасних методів дослідження: клініко-лабораторних, біохімічних, імунологічних, генетичних, доплерометричних, морфологічних, математичних методів статистичного аналізу та інших надає проведеному дослідженню високий ступінь обґрунтованості.

Дисертаційна робота викладена за загальноприйнятою схемою на 175 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, ілюстрована 33 таблицями та 26 рисунками.

У вступі дисертантом досить чітко викладена актуальність досліджуваної проблеми, окреслені невирішені питання щодо підвищення ефективності ЕКЗ. Визначені об'єкт і предмет дослідження, сформульовані мета й завдання роботи, наукова новизна й практичне значення одержаних

результатів, зазначений особистий внесок здобувача, а також обґрунтоване впровадження нового підходу до підготовки ендометрію в програмах ДРТ.

При детальному аналізі розділу “Огляд літературних даних” необхідно відмітити, що автор використав самі сучасні дані вітчизняної та зарубіжної літератури з проблеми, що вивчалась і повністю висвітлює проблему.

Важливим є розділ, у якому дисертант наводить клінічний матеріал і використані методи дослідження. Автор подає результати клінічної характеристики жінок, які обстежувалися, дає аналіз їх репродуктивної функції, приводить протоколи методики обстеження, які застосовувалися при виконанні цього дослідження.

Клінічна частина дисертації базується на обстеженні 83 пацієнток з використанням сучасних методів дослідження. Статистична обробка результатів клінічного спостереження проводилася з використанням сучасних методик математичної статистики.

Дуже цікавими є данні розділу дисертації по вивченню стану системи гемостазу, наявності антифосфоліпідних антитіл, імунологічного і гормонального статусу жінок з тромбофілією до проведення протоколу ЕКЗ. Дисертантом показано, що у пацієнток з тромбофілією гормональний та імунологічний статус суттєво відрізняється від здорових жінок, тому що ендометрій не відповідає фазі і дню менструального циклу. Стимуляція суперовуляції в програмах ЕКЗ у жінок із тромбофілією істотно відбивається і на показниках клітинного, гуморального імунітету та стані цитокінів, що необхідно враховувати при проведенні ДРТ.

Важливим вважаю розділ, присвячений особливостям структури і функції ендометрія у пацієнток з тромбофілією. В роботі показано, що найбільш значущими параметрами при оцінці стану ендометрія у жінок з тромбофілією є морфофункціональні та імуногістохімічні зміни, які полягають в пошкодженні ендотелію судин, дефектах у вигляді набряку і фіброзу стромы, затримки децидуалзації стромы ендометрія та інших патологічних перетвореннях. У жінок з невдалими спробами ЕКЗ експресія

стероїдних α -ЕГ- рецепторів в залозистому шарі та стромі ендометрія, значно підвищені у порівнянні з показниками контрольної групи жінок.

Оригінальним є розділ де автор пропонує метод корекції порушень стану ендометрія у пацієток з тромбофілією перед програмою ЕКЗ. Проводиться глибокий аналіз змін стану ендометрія у пацієток з тромбофілією після комплексної терапії.

В обговоренні отриманих результатів автор проводить порівняльний аналіз отриманих власних результатів дослідження і літературних даних, доводить ефективність застосування гепариноїдів для поліпшення стану ендометрія. Усі висновки дисертації підтверджуються даними ультразвукового, морфологічного та імуногістохімічного досліджень. Усе вищевикладене дозволило автору рекомендувати запропонований ним комплекс підготовки ендометрія до імплантації у жінок з тромбофілією для впровадження в клінічну практику.

Всі наукові положення і висновки цілком обґрунтовані, впливають із змісту роботи, мають теоретичне і практичне значення. Вони конкретні, як і практичні рекомендації.

Дисертація викладена гарною літературною мовою, ілюстрована фотографіями, таблицями, діаграмами, малюнками, схемами.

Усі розділи дисертації достатньо повно відображені у 20 наукових працях, що надруковані у фахових періодичних виданнях, з яких 6 статей, з них 1 зарубіжна, та 2 статті у збірниках наукових праць і 11 тез. Автором отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель. Все вищевикладене зумовлює високий рівень переконливості і достовірності дисертаційної роботи.

Зауваження та недоліки дисертації. Принципових зауважень до роботи немає. До недоліків дисертаційної роботи, які не впливають на загальну високу оцінку такого необхідного для науки і практики дослідження, можна віднести:

1. Надто великий обсяг огляду літератури, який можливо було б, на мій

погляд, скоротити.

2. У розділі Матеріали та методи на стор. 51 слід було замість ДМК вказати АМК у таблиці згідно сучасних Клінічних протоколів.

У ході рецензування роботи у мене виникли запитання до дисертанта дискусійного характеру:

1. Як часто жінки з тромбофілією зустрічаються серед пацієнок репродуктивної клініки?
2. Які зміни ендометрія є найбільш типовими для пацієнок із тромбофілією в програмах ДРТ?
3. У чому патогенетичне значення запропонованої Вами схеми підготовки ендометрія до імплантації у жінок з тромбофілією при ДРТ?

Висновок : Дисертаційна робота Д.Ш.Таравнех "Патогенетичне обґрунтування підготовки ендометрія в програмах екстракорпорального запліднення у пацієнок з тромбофілією", є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної репродуктології – підвищення ефективності програм ЕКЗ. Робота за своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів, які мають важливе теоретичне і практичне значення, повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженому постановою Кабінету міністрів від 24 липня 2013р. № 567, зі змінами відповідно до постанови Кабінету Міністрів №656 від 19.08.2015, які пред'являються до дисертаційних робіт на одержання наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.01 - акушерство та гінекологія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктор медичних наук, професор

