

## ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора А.В. Бойчук на дисертаційну роботу Айзятулової Дінари Рушанівни «Діагностика та корекція морфофункціонального стану ендометрія при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників», представлену в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

### Актуальність теми

Проблема лікування безпліддя набуває сьогодні не тільки медичного, а й соціально-демографічне значення. Серед подружніх пар дітородного віку частота безпліддя досягає 15%, що обумовлює зростаючий інтерес до розвитку допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в усьому світі. Надання високотехнологічних видів медичної допомоги є одним з пріоритетів репродуктивної медицини. У свою чергу, поява нових методів, фармакологічних засобів та інвазивних втручань призводить до формування специфічних ускладнень, які раніше не зустрічалися в клінічній практиці. Одним з таких проблемних станів, безпосередньо пов'язаних з контрольованою стимуляцією яєчників в рамках ДРТ, є синдром гіперстимуляції яєчників.

Гормональні та імунологічні зміни, глибокі порушення гемодинаміки органів малого тазу при синдромі гіперстимуляції яєчників негативно впливають на функціональний стан статевих органів, внаслідок чого знижується ефективність проведення штучного запліднення. Процес імплантації до кінця не ясний і визначається рядом факторів, провідними з яких є наявність генетично повноцінного ембріона, адекватний синхронний розвиток ендометрія і адекватна імунна відповідь материнського організму. Тому для профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників у групах ризику і у разі розвитку раннього синдрому гіперстимуляції яєчників рекомендується вітрифікація усіх ембріонів, сегментація циклу, кріопереноси.

Незважаючи на майже 30-річну історію методу і постійне вдосконалення лабораторних етапів, ефективність кріопереносів все ще залишається низькою і, за даними різних авторів, у середньому складає 30 %. Тому останні роки предметом активного обговорення наукової спільноти стає проблема підвищення результативності кріоциклів, ефективність якої визначається як якістю вітрифікованих/відігрітих ембріонів, так і структурно-функціональною повноцінністю ендометрія.

Відповідно до сучасних уявлень, у процесі імплантації важлива роль належить реципрокним взаємодіям ендометрія з одного боку, і бластоцисти, з іншого боку. Цей процес опосередковується різними паракринними регуляторами: цитокінами, простагландінами, факторами росту, сімейством

молекул адгезії, компонентами міжклітинної речовини та ін. Вивчення характеру експресії молекул, залучених до процесу імплантації, представляється перспективним в оцінці рецептивності ендометрія.

Велике значення має вибір методу підготовки ендометрія до кріопереносу. Найбільш часто в клінічній практиці застосовують гормональну підготовку ендометрія препаратами естрадіолу і прогестерону, перенесення вітрифікованих/відігрітих ембріонів в природному овуляторному менструальному циклі, а також при стимуляції яєчників невеликими дозами гонадотропінів. Але для більш ефективного відновлення стану оваріально-ендометріальної системи при СГСЯ потрібні такі засоби, як протизапальні, протинабрякові, такі, що поліпшують мікроциркуляцію, нормалізують функцію ендотелію, молекулярний профіль факторів імплантації та імунореактивність ендометрія.

Тому дисертаційна робота, яка присвячена вивченню патогенезу порушень морфофункціонального стану ендометрія та його рецептивності при розвитку СГСЯ у жінок в циклах запліднення *in vitro*, пошуку малоінвазивних способів оцінки рецептивності ендометрія безпосередньо в циклах запліднення і розробці патогенетично обґрунтованої індивідуалізованої методики підготовки ендометрія до переносу вітрифікованих/відігрітих ембріонів, є актуальною і може бути резервом збільшення числа випадків живонародження у пацієнток даної когорти.

#### **Зв'язок теми дисертації з галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота Д.Р. Айзятупової є фрагментом науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету МОЗ України «Патогенетичні механізми ускладнень й невдач допоміжних репродуктивних технологій та їх профілактика» (№ д/р 0110U007771) і «Особливості порушення функції репродуктивної системи жінок, які мешкають на території Донбасу» (№ д/р 0116U004056). Автор була співвиконавцем означеної теми.

#### **Новизна наукових досліджень і одержаних результатів**

Дисертантка доповнила дані за частоту розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників помірного та тяжкого ступеня в циклах запліднення *in vitro* з використанням для контрольованої оваріальної стимуляції агоністів та антагоністів гонадотропін-релізінг-гормонів і показала, що розвиток раннього синдрому гіперстимуляції яєчників помірного та тяжкого ступеня приводить до підвищення частоти мимовільного переривання вагітності і зниження частоти клінічної вагітності.

Проведене експериментальне моделювання синдрому гіперстимуляції яєчників у самиць мишей виявило, що надмірна стимуляція яєчників гонадотропінами приводить до розладів місцевої циркуляції і дистрофії в ендометрії та міометрії, вираженість яких залежить від дози гонадотропінів, які вводяться.

Визначено, що розвиток раннього СГСЯ у жінок при заплідненні *in vitro* змінює морфофункціональні властивості та рецептивність ендометрія у

жінок в лікувальному циклі в день передбачуваного віна імплантації, порушує формування піноподій в поверхневому епітелії, співвідношення між строною та залозами, викликає мікроциркуляторні розлади, набряк і дистрофічні явища, змінює експресію найважливіших молекул імплантації, імунну реактивність і викликає ендотеліальну дисфункцію.

Автором встановлені кореляційні взаємозв'язки між експресією в ендометрії лейкеміючного інгібіторного фактору і глікопротеїну 130 та їх вмістом в маткових змивах, що дозволило розробити малоінвазивну методику для оцінки рецептивності ендометрія безпосередньо в циклі запліднення *in vitro*.

Отримані нові наукові дані про порушення морфофункціональних властивостей ендометрія при ранньому синдромі гіперстимуляції яєчників дозволили авторові обґрунтувати індивідуалізовану методику підготовки ендометрія перед трансфером вітрифікованих/відігрітих ембріонів, переконливо доведена її ефективність.

#### **Теоретичне значення роботи**

Дисертанткою визначені особливості морфофункціонального стану ендометрія під час очікуваного вікна імплантації у пацієнток з раннім синдромом гіперстимуляції яєчників в циклах запліднення *in vitro*: виявлені особливості формування піноподій, експресії найважливіших молекул імплантації, активності індукцибельної синтази окису азоту, гіперекспресія маткових натуральних кілерних клітин та імунних маркерів запалення. Автором експериментально на самицях мишей, а також при комплексному обстеженні та імуногістохімічному і електронномікроскопічному дослідженні пайпель-біоптатів ендометрія від пацієнток циклів запліднення *in vitro* доведено негативний вплив синдрому гіперстимуляції яєчників на стан яєчників і ендометрія, що стало підґрунтям для розробки індивідуалізованої методики ведення пацієнток при заплідненні *in vitro*, ускладненому раннім синдромом гіперстимуляції яєчників, з проведенням індивідуалізованої корекції морфофункціонального стану ендометрія щодо переносу вітрифікованих / відігрітих ембріонів.

#### **Практичне значення роботи**

Для лікарів-гінекологів та репродуктологів запропонована малоінвазивна методика оцінки рецептивності ендометрія, яку можливо використовувати безпосередньо під час проведення запліднення *in vitro*, та методика ведення пацієнток при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників, з проведенням індивідуалізованої корекції морфофункціонального стану ендометрія щодо переносу вітрифікованих / відігрітих ембріонів і представлені відповідні практичні рекомендації. Розроблені способи діагностики та лікування дозволили дисертантці вірогідно підвищити частоту живонародження у жінок з раннім синдромом гіперстимуляції яєчників в циклах запліднення *in vitro*.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертації впроваджено в навчальний процес на кафедрі акушерства та гінекології ДонНМУ при підготовці студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

### Структура дисертації

Дисертаційна робота викладена в традиційному стилі на 200 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 204 посилання (35 – кирилицею, 169 – латиницею) і займає 25 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 31 таблицею, 34 рисунками, які займають 5 цілих сторінок.

У вступі доведена актуальність дослідження, чітко сформульовані мета та задачі дослідження, наукова новизна та практичне значення роботи, висвітлено особистий внесок дисертантки та апробацію матеріалів дисертації.

В огляді літератури на підставі детального аналізу 204 джерел вітчизняних і зарубіжних авторів представлено сучасний стан проблеми, виділені найбільш актуальні питання, які вимагають науково-практичної розробки. Чітке висвітлення матеріалів розділу свідчить про значну кропітку роботу, глибокі знання щодо досліджуваної проблеми.

Висвітлений в другому розділі матеріал дослідження, представлений таблицями звітів про ДРТ за період з 2012 по 2014, які включають аналіз 805 циклів штучного запліднення *in vitro*; 110 самицями мишей з експериментальним моделюванням синдрому гіперстимуляції яєчників; 108 пацієнтками циклів запліднення *in vitro*, з яких 78 жінок з раннім синдромом гіперстимуляції яєчників та 30 жінок без синдрому гіперстимуляції яєчників, а також 30 фертильними жінками контрольної групи, є основою дисертаційної роботи. Автором проведена детальна характеристика проспективно обстежених жінок з аналізом клініко-анамнестичних даних, результатів ехографії внутрішніх геніталій, гормонального профілю і сироваткових факторів росту, оваріального резерву, ембріологічних даних. Доведена гомогенність обстежених груп, що дозволило у подальшому коректно проводити порівняльні дослідження. Використані автором методи дослідження сучасні та доцільні. Викладена використана дисертанткою методика контрольованої оваріальної стимуляції.

У третьому розділі на підставі аналізу звітів про ДРТ встановлена частота розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників при використанні в циклах запліднення *in vitro* для контрольованої оваріальної стимуляції агоністів і антагоністів гонадотропін-релізінг-гормонів і доповнені дані щодо впливу синдрому гіперстимуляції яєчників помірною та тяжкою ступеня на репродуктивні результати в циклах запліднення *in vitro*.

Представляють інтерес викладені у розділі 4 особливості морфофункціонального стану ендометрія та міометрія у самиць мишей із

експериментальним моделюванням синдрому гіперстимуляції яєчників. Виявлені патологічні зміни морфофункціонального стану ендометрія мишей при введенні різних доз гонадотропінів є експериментальним підґрунтям доцільності проведення підготовки ендометрія для трансферу кріоембріонів.

У розділі 5 наведено дані щодо формування піноподій та експресії таких молекул імплантації, як НОХА-10, інтерлейкіну-6, лейкомічного інгібіторного фактору, рецепторів інтерлейкіну-6 та лейкомічного інгібіторного фактору, глікопротеїну 130 та  $\alpha V\beta 3$ -інтегринів, судинно-ендотеліального фактору росту та оцінена активність індукцибельної синтази окису азоту. Автор добре проілюструвала відмінності вищевказаних показників рецептивності ендометрія при розвитку СГСЯ та у жінок без такого ускладнення штучного запліднення фотографіями та аналізом морфометричних даних. Проаналізована імунологічна реактивність ендометрія і підтверджений підвищений вміст в ньому загального лейкоцитарного антигену, кілерних клітин. Особливий інтерес представляють дані щодо імуногістохімічного визначення експресії сіндекану-1, які можна широко використовувати в клінічній практиці для уточнення діагнозу хронічний ендометрит і обґрунтування проведення протизапальної терапії при підготовці ендометрія до трансферу кріоембріонів. Підкреслений індивідуальний характер морфофункціональних змін ендометрія на P+6 день. Представлені виявлені кореляційні взаємозв'язки між експресією LIF і gp130 в ендометрії та вмістом цих молекул імплантації в маткових змивах є основою для розробки малоінвазивного способу діагностики рецептивності ендометрія безпосередньо в циклі запліднення.

У розділі 6 автор переконливо довела ефективність розробленої індивідуалізованої методики підготовки ендометрія щодо трансферу вітрифікованих/відігрітих ембріонів у пацієток з раннім синдромом гіперстимуляції яєчників і сегментованим циклом.

У розділі 7, присвяченому аналізу отриманих результатів дослідження, дисертанткою проведено узагальнення головних розробок і співставлення їх з сучасними даними літератури. Цей розділ вдало доповнює характеристику теоретичного рівня дисертації, а також демонструє високий рівень професійної зрілості та наукової кваліфікації автора.

Висновки логічно впливають з матеріалів розділів. Практичні рекомендації сформульовані чітко, важливі та корисні для лікарів гінекологів, ендокірургів та репродуктологів.

Список використаної літератури достатній і викладений у відповідності із сучасними вимогами щодо оформлення дисертаційної роботи.

#### **Повнота викладення дисертації в опублікованих працях та авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт : 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, з яких 2 у закордонних виданнях; а також 1 стаття в збірнику наукових праць та 3 тези.

Автореферат повністю висвітлює матеріали дисертаційної роботи, його зміст відповідає її основним положенням.

#### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення**

У процесі рецензування виникли наступні зауваження:

1. Можливо було б скоротити розділ, присвячений аналізу та узагальненню результатів дослідження

2. Є поодинокі друкарські помилки та невдалі стилістичні обороти.

Принципових зауважень, які б впливали на позитивну оцінку роботи, немає.

Під час рецензування виникли наступні запитання до дисертанта:

1. Поясніть, будь ласка, з якою метою Ви вивчали імунну реактивність ендометрія в день передбачуваного вікна імплантації?

2. Чому Ви обрали для діагностики рецептивності ендометрія визначення в маткових змивах саме лейкомічного інгібіторного фактору та глікопротеїну 130?

#### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження**

Для впровадження в широку клінічну практику лікарів-гінекологів, репродуктологів можуть бути рекомендовані малоінвазивна методика оцінки рецептивності ендометрія, яку можливо використовувати безпосередньо під час проведення запліднення *in vitro*, та методика ведення пацієнок при заплідненні *in vitro*, ускладненому раннім синдромом гіперстимуляції яєчників, з проведенням індивідуалізованої корекції морфофункціонального стану ендометрія перед переносом вітрифікованих / відігрітих ембріонів.

Представлені теоретичні розробки можуть використовуватися в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології при підготовці студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів, а також на тематичних курсах підвищення кваліфікації з репродуктології.

#### **Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук**

Дисертаційна робота Айзятупової Дінари Рушанівни «Діагностика та корекція морфофункціонального стану ендометрія при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників» присвячена новому рішення актуальної задачі сучасного акушерства та гінекології – підвищення частоти живонародження у жінок з безпліддям при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників, є закінченим науково-практичним дослідженням, має суттєве наукове, теоретичне і практичне значення, у сукупності вирішує питання покращення ефективності лікування безпліддя в програмі допоміжних репродуктивних технологій шляхом отримання нових наукових даних про морфофункціональні зміни ендометрія після контрольованої оваріальної стимуляції при цьому ускладненні, розробки малоінвазивної методики оцінки рецептивності ендометрія та

індивідуалізованої методики підготовки ендометрія щодо трансферу вітрифікованих/відігрітих ембріонів.

За актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 27.07.2016), стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор Айзятулова Дінара Рушанівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент  
завідувач кафедри акушерства та гінекології  
Навчально-наукового інституту післядипломної освіти  
Тернопільського державного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України,  
д.мед.н., професор



*(Handwritten signature in blue ink)*

завіряю

сектора з кадрових питань  
Тернопільського медуніверситету

А.В. Бойчук

*(Handwritten signature in blue ink)*