

В І Д Г У К

офіційного опонента чл.-кор. НАМНУ, д.мед.н., проф. В.В. Камінського
на дисертаційну роботу Айзятулової Дінари Рушанівни
«Діагностика та корекція морфофункціонального стану ендометрію 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

Найважливіший етап у лікуванні безпліддя - розробка і впровадження в клінічну практику методів запліднення *in vitro*. Цей етап можна назвати завершальним на даному рівні розвитку науки і практики у вирішенні проблем безпліддя. І хоча метод запліднення *in vitro* не є панацеєю для лікування безпліддя і не гарантує вагітності, він дає реальний шанс мати дітей тим парам, які раніше були приречені на бездітність.

На жаль, в програмах запліднення *in vitro* є можливість виникнення ряду грізних ускладнень, у першу чергу, синдрому гіперстимуляції яєчників. Він може мати різні ступені вираженості: від легкого, який практично не потребує терапії, до тяжкого, що загрожує життю пацієнтки і потребує госпіталізації. На жаль, до теперішнього часу патогенез виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників повністю не вивчений, а всі лікувальні заходи носять симптоматичний характер і спрямовані на полегшення стану пацієнтки, запобігання розвитку загрозливих для життя станів.

На сьогоднішній день основні зусилля дослідників зосереджені на попередженні розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. Однак, незважаючи на велику кількість розроблених профілактичних заходів, частота тяжких форм синдрому гіперстимуляції яєчників протягом багатьох років в провідних клініках світу залишається стабільною і становить 0,1-2%.

Для попередження подальшого прогресування клінічних симптомів при ранньому синдромі гіперстимуляції яєчників рекомендується сегментація циклу, вітрифікація усіх ембріонів та їх перенос в кріоциклах.

Для позитивного результату запліднення при переносі вітрифікованих/відігрітих ембріонів важливим є морфофункціональний стан ендометрію. Але контрольована оваріальна стимуляція зашкоджує імплантації шляхом зміни генів, що мають вирішальне значення для взаємодії між ендометрієм та ембріоном, особливо якщо розвивається синдром гіперстимуляції яєчників. Відносна гіперестрогенія при синдромі гіперстимуляції яєчників приводить до порушень секреторної трансформації ендометрію, і, як наслідок, до порушень адаптаційних механізмів розвитку імплантації та невиношування. Важливе значення мають також розлади мікроциркуляції.

Дані літератури щодо стану ендометрію при синдромі гіперстимуляції яєчників практично відсутні. Мало вирішеними питаннями є малоінвазивна

діагностика рецептивності ендометрію під час проведення запліднення, вибір оптимального часового інтервалу між проведенням стимульованого циклу, ускладненого синдромом гіперстимуляції яєчників, і циклом, в якому проводиться перенесення в матку відігрітих після вітрифікації ембріонів, особливості протоколу підготовки ендометрію до такого трансферу.

Тому дисертаційна робота, метою якої є підвищення частоти живонародження у жінок з безпліддям при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників, за рахунок вивчення патогенезу морфофункціональних змін ендометрію після контрольованої оваріальної стимуляції, розробки малоінвазивних методів оцінки рецептивності ендометрію та індивідуалізованої методики підготовки ендометрію щодо трансферу вітрифікованих/відігрітих ембріонів, є актуальною.

Завдання представленої дисертаційної роботи відповідають поставленій меті і послідовно розкривають глибину та зміст проведених досліджень.

Зв'язок теми дисертації з галузевими науковими програмами

Виконане дослідження є частиною планових 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 означених тем.

Новизна наукових досліджень і одержаних результатів

Дисертанткою на підставі аналізу статистичних звітів про допоміжні репродуктивні технології з'ясовано, що, не зважаючи на впровадження контрольованої оваріальної стимуляції з антагоністами гонадотропін-релізинг-гормонів, синдром гіперстимуляції яєчників помірного та тяжкого ступеня в циклах запліднення *in vitro* залишається актуальною проблемою репродуктології. Особливостями репродуктивних результатів при синдромі гіперстимуляції яєчників є зниження частоти прогресуючої вагітності і підвищення числа випадків мимовільного переривання вагітності.

На підставі експериментального моделювання синдрому гіперстимуляції яєчників у самиць мишей різними дозами гонадотропінів доведений його негативний вплив на морфофункціональний стан ендометрію і міометрію, з розвитком в них дисциркуляторних та ішемічних змін з появою зон некрозу.

Автором були підтверджені патологічні зміни морфофункціонального стану ендометрію у жінок в циклах запліднення *in vitro*, ускладнених синдромом гіперстимуляції яєчників. Зареєстрована дизсинхронія стромы та залоз, недостатність мікроциркуляції та патологічні зміни функціонування поверхневого епітелію в день очікуваного вікна імплантації з порушенням формування піноподій.

Встановлено, що синдром гіперстимуляції яєчників змінює молекулярний профіль ендометріальних факторів імплантації та активність індукцибельної синтази окису азоту, кількість загального лейкоцитарного антигену, природних кілерів та синдекану-1. Важливим є той факт, що автором доведена індивідуальність змін усіх

досліджуваних показників морфофункціонального стану ендометрію у жінок, що потребує індивідуалізованого підходу для проведення лікувальних заходів.

Доведена наявність існування кореляційних взаємозв'язків між експресією в ендометрії лейкемічного інгібіторного фактору (LIF) і глікопротеїну 130 (gp130) та їх вмістом в маткових змивах, що надало можливість запропонувати малоінвазивну методику діагностики стану рецептивності ендометрію. Автором знайдені вірогідні критерії зниженої рецептивності ендометрію за розробленою методикою: рівень LIF в маткових змивах нижче за 46 пг/мл та gp130 нижче за 182 пг/мл

Встановлений оптимальний термін для кріопереносу - не раніше, ніж через чотири місяця після вітрифікації та після попереднього лікування, спрямованого на поліпшення морфофункціонального стану яєчників та ендометрію, що мали зміни через синдром гіперстимуляції яєчників.

Отримані автором нові наукові дані дозволили обґрунтувати та оцінити ефективність методики ведення пацієнток при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників, з проведенням індивідуалізованої корекції морфофункціонального стану ендометрію перед переносом вітрифікованих / відігрітих ембріонів.

Теоретичне значення роботи

Теоретичне значення роботи полягає у доведенні наявності патологічних морфофункціональних змін ендометрію і міометрію при експериментальному моделюванні синдрому гіперстимуляції яєчників на тваринах, наростання їх вираженості при збільшенні дози введених гонадотропінів, а також у визначенні особливостей морфофункціонального стану, рецептивності та імунної реактивності ендометрію у жінок з раннім синдромом гіперстимуляції яєчників. Вищенаведене стало основою для розробки методики ведення таких пацієнток з проведенням індивідуалізованої корекції морфофункціонального стану ендометрію перед переносом вітрифікованих / відігрітих ембріонів. Дисертантом переконливо доведено, що проведення коректно підібраних лікувальних заходів приводить до відновлення морфофункціональної активності ендометрію та підвищення числа живонароджень після кріоциклів у жінок з перенесеним синдромом гіперстимуляції яєчників.

Практичне значення роботи

Для лікарів акушерів-гінекологів та репродуктологів визначені неінвазивні маркери діагностики рецептивності ендометрію на підставі визначення вмісту лейкемічного інгібіторного фактору та глікопротеїну 130 в маткових змивах. Запропонована методика ведення пацієнток при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників, з проведенням індивідуалізованої корекції морфофункціонального стану ендометрію щодо переносу вітрифікованих/відігрітих ембріонів. Розроблені клінічні рекомендації мають велике значення для практичної роботи лікарів жіночих консультацій, гінекологічних відділень, репродуктологів щодо ведення пацієнток з раннім синдромом гіперстимуляції яєчників.

Отримані теоретичні розробки можуть використовуватися при підготовці студентів, лікарів гінекологів-інтернів, курсантів на кафедрах акушерства та гінекології.

Оцінка структури, змісту дисертації та автореферату

Дисертація викладена на 200 сторінках друкованого тексту державною мовою. Вона побудована за звичайним типом і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список джерел включає 204 посилання, у тому числі 169 – латиницею, 35 – кирилицею. Роботу ілюстровано 31 таблицею та 34 рисунками, які займають 5 повних сторінок.

Вступ розкриває актуальність поставленої наукової проблеми, мету та завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертанта, апробацію матеріалів дисертації, публікації, обсяг і структуру дисертації.

В огляді літератури на підставі аналізу 204 джерел літератури подано сучасне уявлення щодо діагностики та корекції морфофункціонального стану ендометрію при заплідненні *in vitro*, що є дискусійними та маловивченими. У підсумку лаконічно сформульована наукова мета, що потребує конкретного вирішення.

Другий розділ відображає матеріал, характеристику груп, методологію та методи дослідження. Необхідність досліджень, зроблених узагальнень та висновків визначається аналізом звітів про допоміжні репродуктивні технології за три роки, обстеженням достатньої кількості тварин та пацієнток, а також використанням адекватних методів дослідження і сучасних методів статистичної обробки матеріалу.

Третій розділ присвячений оцінці впливу синдрому гіперстимуляції яєчників помірного та важкого ступеня на репродуктивні результати в циклах запліднення *in vitro*. На підставі аналізу 805 циклів штучного запліднення оцінені частота розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників помірного та важкого ступеня та виявлено зниження числа прогресуючих вагітностей і підвищення числа мимовільних абортів.

Особливий інтерес викликають представлені автором у четвертому розділі особливості морфофункціонального стану ендометрію та міометрію у самиць мишей із експериментальним моделюванням синдрому гіперстимуляції яєчників різними дозами гонадотропінів. Розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників у самиць мишей при введенні різних доз гонадотропінів була підтверджена збільшенням розмірів яєчників у тварин, кількістю зрілих ооцитів, отриманих ембріонів, набряком яєчників, підвищеним ангиогенезом, формуванням численних жовтих тіл з кістозними та дегенеративними змінами. Показано, що змодельований синдром гіперстимуляції яєчників у мишей приводить до розвитку виражених дисциркуляторних та дистрофічних порушень в ендометрії, гіпоксії міометрію.

У п'ятому розділі оцінено морфофункціональний стан ендометрію в лікувальному циклі запліднення *in vitro* у жінок з синдромом гіперстимуляції яєчників. Встановлено зниження імплантаційної здатності ендометрію на підставі вивчення морфологічних властивостей, кількості та якості піноподій, протеомних характеристик та імунної реактивності. Позитивно характеризує автора те, що вона провела кореляційний аналіз взаємозв'язків між експресією лейкомічного інгібіторного фактору і глікопротеїну 130 в ендометрії та вмістом цих молекул імплантації в маткових змивах, визначила критерії малоінвазивної оцінки

рецептивності ендометрію безпосередньо в циклі запліднення. Автор довела необхідність індивідуалізованого підходу до підготовки ендометрію перед трансфером вітрифікованих/відігрітих ембріонів.

Шостий розділ переконливо доводить ефективність застосування методики ведення пацієток при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників, з проведенням індивідуалізованої корекції морфофункціонального стану ендометрію щодо переносу вітрифікованих / відігрітих ембріонів.

У заключному розділі представлений аналіз отриманих результатів дослідження та їх узагальнення в порівнянні з даними світової літератури.

Висновки та практичні рекомендації, як і всі положення дисертації, витікають із суті проведених досліджень, достатньо обґрунтовані і логічно завершують дисертаційну роботу.

Список використаної літератури включає достатню кількість літературних джерел і побудований за вимогами державного стандарту.

Автореферат структурно відповідає існуючим вимогам. Загальна характеристика роботи, що подана в авторефераті, відповідає наведеним у вступі до дисертації її кваліфікаційним ознакам. В основному змісті стисло викладена сутність дисертації за розділами. Висновки складає стисла інформація про підсумки виконаної роботи, яка повністю відповідає загальним висновкам дисертації. Представлений автореферат дає повне уявлення про наукову цінність і значущість дисертації.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях та авторефераті

Матеріали дисертації повністю висвітлені в 9 наукових роботах: 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 тез.

Матеріали дисертації повністю відображені в авторефераті.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертації та автореферату не маю, хоча, можливо, було б доцільним більш стисло подати результати імуногістохімічних досліджень.

У процесі рецензування виникли деякі запитання:

1. Чому для підготовки ендометрію Ви за основу обрали протокол з введенням агоніста гонадотропін-релізінг-гормону з подальшим застосуванням естрогенів впродовж 14 днів і 6–9 днів прийому прогестерону?

2. Чи вважаєте Ви за обов'язкове проведення оцінки морфофункціональних властивостей ендометрію у всіх пацієток перед проведенням кріопереносу?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження

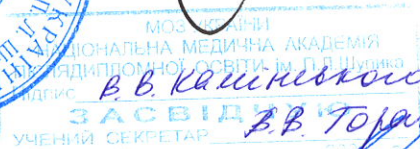
Результати дисертаційного дослідження можуть бути широко використані в практичній роботі лікарів акушерів-гінекологів, репродуктологів. Теоретичні положення дисертації доцільно використовувати при додипломній та післядипломній підготовці лікарів-гінекологів.

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

За актуальністю теми, обсягом, методологією та якістю проведених досліджень, які мають безсумнівну наукову новизну, теоретичний інтерес та практичне значення, дисертація Айзятулової Дінари Рушанівни «Діагностика та корекція морфофункціонального стану ендометрію при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників» є закінченою науково-дослідною роботою, яка вирішує конкретне завдання сучасного акушерства та гінекології – підвищити частоту живонародження у жінок з безпліддям при заплідненні *in vitro*, ускладненому синдромом гіперстимуляції яєчників, шляхом ортимання нових наукових даних про морфофункціональні зміни ендометрію після контрольованої оваріальної стимуляції при даному ускладненні, розробки малоінвазивної методики оцінки рецептивності ендометрію та індивідуалізованої методики підготовки ендометрію перед трансфером вітрифікованих/відігрітих ембріонів.

Дисертаційна робота Айзятулової Дінари Рушанівни повністю відповідає існуючим вимогам щодо кандидатських дисертацій ДАК МОН України, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент:
завідувач кафедри акушерства,
гінекології та репродуктології
Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України,
чл.-кор. НАМН України,
д.мед.н., професор



В.В. Камінський

В.В. Камінського
В.В. Торак