

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента**  
**доктора медичних наук, доцента кафедри акушерства та гінекології**  
**ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»**  
**Шановал Ольги Сергіївни**  
**на дисертаційну роботу Луцького Андрія Сергійовича**  
**«ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДТРИМКИ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ ПРИ**  
**ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ЗАПЛІДНЕННІ»,**  
**поданої на здобуття ступеня доктора філософії (PhD)**  
**за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та**  
**гінекологія» у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.600.010 при**  
**Харківському національному медичному університеті МОЗ України**

*Актуальність теми дисертації.* Впровадження в медичну практику сучасних методів дослідження, дозволяє з нових позицій розглядати проблему безпліддя та шукати більш досконалі засоби профілактики і корекції цього ускладнення. Лікування безпліддя у шлюбі сприяє значному поліпшенню стану здоров'я нації, змінам на краще демографічної ситуації в Україні.

Проблема репродуктивного здоров'я людини набуває в останні роки великого значення і стає проблемою медико-соціальною, що розглядається у рамках фізіології і патології репродуктивної функції людини. В останні роки все більше поширення для лікування безпліддя отримали методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Пацієнтки з багаторазовими невдалими спробами програм ДРТ становлять близько 30% від усіх пацієнток, які лікуються з використанням цих методів, що пов'язано з великим різноманіттям факторів, які впливають на результат імплантації після перенесення ембріону в маткову порожнину

Лютеїнова фаза (ЛФ) менструального циклу при екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ), на відміну від природного циклу, характеризується розвитком її недостатності. Деякі дослідники пов'язують цей факт з тим, що при ЕКЗ для отримання ооцитів преовуляторні фолікули аспирують разом з фолікулярною рідиною, при цьому видаляються також клітини гранульози, які беруть участь у формуванні жовтого тіла.

Для підтримки ЛФ стимульованого циклу традиційно використовуються препарати прогестерону. Але в даний час немає загальноприйнятого стандарту щодо вибору дозування, форми прогестерону та переважного шляху введення лікарських засобів.

На підставі вище викладеного, визначення оптимального способу підтримки ЛФ при ЕКЗ залишається актуальним завданням сучасної медицини, вирішення якого дозволить підвищити ефективність програм ДРТ.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету (ХНМУ) «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики ускладнень у вагітних та при захворюваннях репродуктивної системи» (номер державної реєстрації 0114U004147).

***Метою дослідження*** стала розробка оптимальної схеми підтримки лютеїнової фази для підвищення результативності лікування безпліддя методом екстракорпорального запліднення.

***Наукова новизна дослідження та отриманих результатів*** полягає в тому, що автором наведене нове вирішення сучасного наукового завдання, щодо оптимізації підтримки лютеїнової фази для підвищення результативності лікування безпліддя методом ЕКЗ.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності програм ДРТ шляхом вивчення основних патогенетичних ланцюгів стану ендометрію в залежності від схеми підтримки ЛФ. При порівняльному аналізі

морфологічного та імуногістохімічного стану ендометрію в залежності від схеми підтримки ЛФ суттєво розширені дані про стан його структури й проліферативну активність, що є значущим і необхідним у комплексній оцінці ендометрію під час підготовки до проведення ЕКЗ.

Автором, на підставі проведених досліджень доведено, що найбільш виражена готовність ендометрію до імплантації бластоцисти при підтримці ЛФ настає при застосуванні високоочищеного прогестерону для підшкірного введення в поєднанні з внутрішньопіхвовою формою прогестерону у вигляді гелю.

Дисертантом, з сучасних позицій, доведено, що ефективність ЕКЗ залежить від способу підтримки ЛФ при застосуванні нативних ембріонів. Зроблено висновок, що після перенесення ембріонів у маткову порожнину протягом перших 2-х тижнів організм жінки реагує на підтримку ЛФ по-різному, проте, навіть при відсутності замісної гормональної терапії продовжує зберігати у нормальних концентраціях гормональний потенціал, налаштований на імплантацію і подальший розвиток ембріону.

Дисертантом здійснено сучасне комплексне дослідження з аналізу результативності ЕКЗ при перенесенні еуплоїдних вітрифікованих бластоцист при різних схемах підготовки ендометрію. На підставі отриманих даних доведено, що протоколи з гормональною підготовкою ендометрію і перенесенням вітрифікованих ембріонів в природному менструальному циклі однаково ефективні по частоті настання клінічної вагітності і пологів. Проведення преімплантаційної генетичної діагностики (ПГД) перед виконанням кріоконсервації ембріонів значно поліпшує результативність ДРТ.

Дисертантом вперше проведено імуногістохімічні дослідження з визначенням особливостей колаген і фібронектин - синтезуючої функції ендометрію, кровотоку в судинах матки та вивченням особливостей

формування піноподій в ендометрії при різних схемах підтримки ЛФ в програмах ЕКЗ.

Отримані наукові дані були взяті за основу для рекомендації застосування розробленої дисертантом схеми підтримки ЛФ.

*Теоретичне та практичне значення дослідження* полягає в вивченні механізмів зміни структури й проліферативної активності ендометрію у залежності від схеми підтримки ЛФ, що є значущим і необхідним у комплексній оцінці ендометрію перед обстеженням пацієнток до ЕКЗ.

Вперше в Україні при порівняльному аналізі морфологічного та гістохімічного стану ендометрію виявлені найбільш оптимальні структурні його особливості в залежності від призначення препаратів прогестеронового ряду, що використовуються у репродуктології для проведення підтримки ЛФ.

Доведено, що при достатній інтенсивності реакції щільності на сульфатовані і нессульфатовані глікозоаміноглікани (ГАГ), відбувається стабілізація базальних мембран епітеліальних клітин, що є найбільш сприятливою умовою для імплантації бластоцисти.

При імуногістохімічному дослідженні встановлено, що вміст колагену III, IV типів та фібронектину в стромі ендометрію зменшується максимально у жінок, що для підтримки ЛФ отримували високоочищений прогестерон для підшкірного введення в поєднанні з 90 мг внутрішньопіхвовою формою прогестерону у вигляді гелю.

Все це має велике практичне значення для поліпшення результатів ЕКЗ. Тому перед ЕКЗ до схеми обстеження пацієнток повинно бути включено не тільки гістологічне, а й імуногістохімічне дослідження ендометрію, що дасть змогу підтвердити оптимальні умови до імплантації ембріона.

Висновок дисертанта про те, що при невдалих спробах ЕКЗ необхідно визначати процес формування піноподій є вельми важливим для практичної

діяльності та доводить те, що для нормального розвитку піноподій необхідно проводити схему підтримки ЛФ циклу.

Для практичного використання результатів дисертаційного дослідження має значення висновок, що завдяки проведенню ПГД, лікарі отримують більш високу частоту настання вагітності та виключають можливість розвитку неонатальної патології.

Матеріали дисертації впроваджені в лікувальну практику НКП «Міський перинатальний центр» ХМР, Українського медичного центра акушерства, гінекології та Репродуктології МОЗ України, ТОВ «Клініка С&Т МЕД», Клініки репродуктивної медицини ім.В.І.Грищенка. За результатами дослідження отримано деклараційний патент України на корисну модель.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в педагогічному процесі кафедр акушерства та гінекології Харківського національного медичного університету та Харківської медичної академії післядипломної освіти.

*Ступінь обґрунтованості та достовірності сформульованих в дисертації наукових положень, висновків та рекомендацій*, що містяться в дисертації, забезпечуються достатнім фактичним матеріалом (320 пацієнток). Використання системного підходу із застосуванням сучасних методів дослідження: клініко-лабораторних, біохімічних, імунологічних, генетичних, доплерометричних, морфологічних та інших надає проведеному дослідженню силу переконливості.

Науково-методологічний рівень дисертаційної роботи та отримані нові наукові дані в сукупності дозволили автору досягнути поставленої мети.

Сформульовані автором задачі дослідження, були повністю виконані. Проведено достатню за об'ємом кількість клінічних досліджень із застосуванням сучасних методів обстеження. Результати наукової роботи А.С.Луцького викладені у 31 публікаціях, в тому числі закордонних, отриманий патент на корисну модель.

Статистичний аналіз даних був проведений за допомогою пакету прикладних статистичних програм, орієнтованих на аналіз біомедичних даних та сучасних математичних методів статистичного аналізу.

Все вище викладене зумовлює високий рівень переконливості і достовірності дисертаційної роботи. Висновки та практичні рекомендації конкретні, повністю відповідають поставленим задачам і логічно витікають з отриманих результатів.

#### ***Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах.***

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 31 наукову роботу, у тому числі 14 статей, з них: 1 стаття – у журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, 6 - у наукових фахових виданнях, що рекомендовані МОН України, 5 - в іноземних журналах, 2 - у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз; 16 тез у матеріалах науково-практичних конференцій та 1 деклараційний патент України на корисну модель. Публікації викладені у сучасних наукових виданнях та повністю відображають основні положення, висновки та рекомендації, які були сформульовані в дисертаційній роботі. Результати дослідження, отримані в процесі виконання роботи, доповідались та обговорювались на наукових форумах різного рівня (з'їздах, пленумах, науково-практичних конференціях, засіданнях наукового медичного товариства, тощо).

#### ***Відповідність дисертації спеціальності і галузі науки, за якими вона представлена до захисту***

Дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 222-«Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія».

#### ***Загальна характеристика змісту дисертації***

Дисертація викладена за загальноприйнятою схемою і складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків й практичних рекомендацій.

У вступі представлені основні положення дисертації щодо актуальності

проблеми, наукової новини та практичного значення роботи, мети та задач дослідження.

Огляд літератури здійснений дисертантом досконало з використанням 277 джерел, більшість яких за останні 5 років. Аналіз літературних посилань повно розкриває сучасні уявлення про ДРТ, вплив стану ендометрію на результати ЕКЗ, методи діагностики, профілактики та терапії безпліддя. Автором підкреслена недосконалість та суперечливість даних деяких авторів, зроблено акценти на невивчених аспектах проблеми безплідного шлюбу та підтримки ЛФ при ЕКЗ.

Клінічний матеріал та методи дослідження, які проведені автором, викладені у другому розділі дисертації. Вони підкреслюють сучасність запропонованих методик дослідження, які використані в дисертаційній роботі. Проведено достатню за об'ємом кількість клінічних досліджень із застосуванням сучасних методів обстеження.

Третій розділ дисертації присвячений обґрунтуванню вибору оптимальної схеми підтримки ЛФ менструального циклу в програмах ЕКЗ. Автором проведений великий обсяг досліджень: вивчені доплерометричні параметри кровотоку судин матки, здійснений порівняльний аналіз морфологічного і гістохімічного стану ендометрію, досліджені імуногістохімічні особливості колаген і фібронектин - синтезуючі функції ендометрію та особливості формування піноподій в ендометрії залежно від підтримки лютеїнової фази циклу. Отримані результати проведених досліджень сучасні та можуть служити скринінговими маркерами розвитку недостатності ЛФ при безплідності.

Новітнім є четвертий розділ дисертаційної роботи, де наведені порівняльні результати ЕКЗ із застосуванням нативних ембріонів та визначена ефективність при різних модифікаціях проведення підтримки ЛФ. Дисертантом зроблено важливий висновок, що після перенесення ембріонів в порожнину матки протягом перших 2-х тижнів організм жінки реагує на

підтримку ЛФ по-різному та навіть при відсутності замісної гормональної терапії (ЗГТ) продовжує зберігати в нормальних концентраціях гормональний потенціал, що налаштований на імплантацію і подальший розвиток ембріона. На підставі отриманих результатів дослідження показано, що ефективність програм ЕКЗ залежить від способу підтримки ЛФ. З'ясовано, що кращим для підтримки ЛФ є застосування високо очищеного прогестерону для підшкірного введення у поєднанні з вагінальною формою прогестерону у вигляді гелю (90 мг прогестерону одноразово).

У п'ятому розділі проведений багатоплановий аналіз оцінки ефективності ЕКЗ після перенесення вітрифікованих бластоцист у природному циклі та із застосуванням ЗГТ. Автором підкреслено, що кріоконсервація ембріонів значно розширює клінічні переваги і можливості циклів ЕКЗ, та підвищує частоту настання вагітності в розрахунку на 1 цикл стимуляції суперовуляції. У зв'язку з чим, дисертантом проведена оцінка ефективності ЕКЗ після перенесення еуплоїдних вітрифікованих бластоцист у природному циклі та із застосуванням ЗГТ. Дисертантом зроблений важливий висновок, що адекватно підібрана циклічна ЗГТ позитивно впливає на рецептивність ендометрія, що дає можливість реалізувати імплантаційні властивості ембріонів у рамках підготовки до переносу в кріоциклах. Протоколи з гормональною підготовкою ендометрію і перенесенням розморожених ембріонів в природному менструальному циклі, однаково ефективні по частоті настання клінічної вагітності і пологів, але природний протокол більш простий і економічно вигідний для пацієнтів, а також має високу частоту настання вагітності і пологів.

Шостий розділ дисертації\* присвячений розробці математичних моделей прогнозування результатів ЕКЗ на основі дискримінантного аналізу. Дисертантом зроблений великий обсяг досліджень із прогнозування результатів ЕКЗ із застосуванням нативних ембріонів з різними модифікаціями підтримки ЛФ та після перенесення вітрифікованих



бластоцист у природному циклі та із застосуванням ЗГТ. Ці методи математичного аналізу дозволили вирішити прогностичну значимість різних клінічних параметрів, що виявляються як на етапі передгравідарної підготовки, так і в ході реалізації програми ЕКЗ. Цій розділ підтверджує досконалість отриманих автором результатів дисертаційної роботи.

У обговоренні отриманих результатів автор робить важливий висновок, що адекватно підібрана циклічна ЗГТ позитивно впливає на рецептивність ендометрію, що дає можливість реалізувати імплантаційні властивості ембріонів у рамках підготовки до переносу в кріоциклах. Найбільш ефективним є протокол переносу вітрифікованих ембріонів, в якому перенесення бластоцист відбувається у модифікованому природному МЦ з підтримкою ЛФ внутрішньовагінальним введенням 90 мг прогестерону у вигляді гелю. Дисертант у цьому розділі також проводить порівняльний аналіз отриманих результатів досліджень та літературних даних. Усе це дало змогу автору рекомендувати запропонований ним новий підхід до вибору оптимальної схеми підтримки ЛФ для впровадження в клінічну практику.

Висновки дисертації відображають її суть, вони конкретні, як і практичні рекомендації.

Принципових зауважень до роботи немає, хоча зустрічаються по ходу викладання матеріалу нечисленні громіздкі вислови, стилістичні огріхи, русизми, окремі помилки. Але це не впливає на загальне позитивне враження від роботи та високу оцінку такого необхідного для науки і практики дослідження. У ході рецензування роботи у мене виникли запитання до дисертанта:

1. Чому при перенесенні вітрифікованих бластоцист у природному циклі, із застосуванням замісної гормональної терапії та ПГД необхідно проводити підтримку ЛФ протягом 2-х тижнів?
2. Для чого при невдалих спробах ЕКЗ у жінок з трубно-

перітонеальним фактором безпліддя необхідно визначати процес формування піноподій?

**Висновок.** Дисертаційна робота А.С.Луцького на тему «Оптимізація підтримки лютеїнової фази при екстракорпоральному заплідненні», яка виконана в Харківському національному медичному університеті та представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія», є завершеною самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові результати, щодо розв'язання актуального завдання сучасного акушерства та гінекології - розробка оптимальної підтримки лютеїнової фази для підвищення результативності лікування безпліддя методом екстракорпорального запліднення. Автором запропоновані дієві рекомендації щодо підвищення ефективності ЕКЗ у жінок з недостатністю лютеїнової фази.

За своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів, представлена робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 року, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю «Медицина», спеціалізація - акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент,  
доктор медичних наук, доцент  
кафедри акушерства та гінекології\*  
Державного закладу  
«Запорізька медична академія  
післядипломної освіти МОЗ України»



Шаповал О.С.

ВЛАСНОРУЧНИЙ ПІДПИС ПІДТВЕРДЖЕННЯ	
<i>Шаповал О.С.</i>	
Начальник відділу кадрів ДЗ "ЗМАПО МОЗ України"	
«	» 20__ р.
Підпис	<i>А.</i>
Прізвище	<i>Шаповал О.С.</i>