

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Юзька Олександра Михайловича на дисертаційну роботу Луцького Андрія Сергійовича на тему “Оптимізація підтримки лютеїнової фази при екстракорпоральному заплідненні”, подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія»

Актуальність теми дисертації

Підвищення результативності допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є однією з найбільш актуальних проблем у сучасній медицині. Широке впровадження в клінічну практику методу екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) не вирішує повністю проблему безпліддя. Незважаючи на вдосконалення методів ДРТ, успішно імплантуються в середньому тільки 20-25 % ембріонів, велике значення при цьому має стан ендометрію.

Підготовка ендометрію до імплантації ембріона починається в проліферативну фазу і триває протягом лютеїнової фази менструального циклу. Під впливом лютеїнізуючого гормону специфічні клітини гранульози продукують прогестерон, який сприяє секреторній трансформації ендометрію, тим самим забезпечуючи його готовність до імплантації заплідненої яйцеклітини. Крім того, прогестерон в лютеїнову фазу і на ранніх термінах гестації впливає на перистальтику фаллопієвих труб (що полегшує просування зиготи в порожнину матки) і сприяє зниженню тону м'язів міометрію.

При ЕКЗ розвивається недостатність лютеїнової фази (НЛФ), на відміну від природного циклу. Деякі дослідники пов'язують цей факт з тим, що, для отримання ооцитів при ЕКЗ преовуляторні фолікули аспирирують разом з фолікулярною рідиною, таким чином, видаляються також клітини гранульози, які беруть участь у формуванні жовтого тіла.

Для нормального стану ендометрію та підтримки ЛФ традиційно використовуються препарати прогестерону. Але, в теперешній час немає загальноприйнятого стандарту щодо дозування, форми та шляху введення

цих лікарських засобів. Все це обумовлює актуальність обраної теми дисертаційної роботи Андрія Сергійовича Луцького та послужило підставою для виконання дисертації.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами

Робота є фрагментом наукових досліджень, що проводяться на кафедрі акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету (ХНМУ) за темою «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики ускладнень у вагітних та при захворюваннях репродуктивної системи» (номер державної реєстрації 0114U004147).

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна полягає в тому, що автором наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, щодо визначення найбільш ефективного способу підтримки лютеїнової фази при екстракорпоральному заплідненні.

Уперше доведено, що найбільш виражена готовність ендометрію до імплантації бластоцисти, відзначається у пацієток, де в якості підтримки ЛФ використовується високоочищений прогестерон для підшкірного введення в поєднанні з внутрішньопіхвовою формою прогестерону у вигляді гелю (90 мг).

Представлена багатофакторна оцінка ендометрію при підготовці до ЕКЗ з використанням доплерометричних показників кровотоку в судинах матки та вивченням особливостей формування піноподій в ендометрії залежно від схеми підтримки ЛФ циклу в програмах ЕКЗ.

Дисертантом на сучасному рівні проведено комплексне імуногістохімічне дослідження ендометрію з визначенням особливостей колаген і фібронектин - синтезуючої функції ендометрію при різних схемах підтримки ЛФ. 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 ендометрія і перенесенням вітрифікованих ембріонів в природному МЦ однаково ефективні по частоті настання клінічної вагітності і пологів.

Враховуючи вищевикладене, робота Андрія Сергійовича Луцького є актуальною і відповідною вимогам сьогодення.

Практичне значення отриманих результатів

Робота має велике практичне значення. Дисертантом доведено, що перед ЕКЗ до схеми обстеження пацієнок повинно бути включено не тільки гістологічне, а й імуногістохімічне дослідження ендометрію, що дасть змогу підтвердити оптимальні умови до імплантації ембріона. Крім цього, у всіх пацієнок при лікуванні методами ДРТ доцільно визначати та оцінювати товщину та структуру ендометрію. При зниженні швидкісних характеристик кровотоку за даними ультразвукових та доплерометричних критеріїв в маткових, аркуатних та радіальних артеріях необхідно здійснювати корекцію виявлених порушень та проводити підтримку ЛФ циклу. При невдалих спробах ЕКЗ у жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя необхідно визначати процес формування піноподій. Спільними негативними рисами при формуванні піноподій у жінок в період «вікна імплантації» є зниження кількості розвинених піноподій, підвищення численності піноподій, що розвиваються, наявність ділянок відсутності піноподій, мозаїцизм їх розмірів, форми і стадії розвитку. Для нормального розвитку піноподій необхідно проводити схему підтримки ЛФ циклу.

Автором розроблені сучасні практичні пропозиції щодо підтримки лютеїнової фази при використанні нативних та вітрифікованих еуплоїдних бластоцист у природному циклі із застосуванням замісної гормональної терапії, яку необхідно проводити протягом 2-х тижнів.

Для практичного використання результатів дослідження має велике значення висновок, що перенесення заморожених еуплоїдних ембріонів не

тільки дає можливість отримати більш високу частоту настання вагітності, але, завдяки проведенню передімплантаційної генетичної діагностики, виключити неонатальну патологію.

Тому робота Луцького Андрія Сергійовича має велике практичне значення.

Одержані результати досліджень впроваджені в лікувальну практику Міського перинатального центру, Українського медичного центра акушерства, гінекології та Репродуктології МОЗ України, ТОВ «Клініка С&Т МЕД» та Клініки репродуктивної медицини ім.В.І.Грищенка.

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

Зміст та побудова дисертації

Дисертаційна робота А.С.Луцького «Оптимізація підтримки лютеїнової фази при екстракорпоральному заплідненні», є комплексним дослідженням з використанням загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, генетичних, імуногістохімічних, морфологічних, ультразвукових, доплерометричних, інструментальних і математичних методів аналізу.

Дисертація написана за загальноприйнятою схемою і складається вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків й практичних рекомендацій. Перелік використаних джерел налічує 277 літературних посилань (88- кирилицею, 189 - латиницею).

Оформлення дисертації відповідає встановленим вимогам. Структура викладу результатів наукового дослідження класична. У вступі автор переконливо обґрунтовує обраний напрямок досліджень, чітко визначає мету і завдання, наукову новизну і практичну значущість роботи, результати впровадження отриманих даних.

Огляд літератури дає повне уявлення про обрану наукову тему. Огляд літератури містить сучасні погляди вітчизняних і зарубіжних авторів на патогенез і корекцію невдалих спроб ЕКЗ, а також детальний аналіз відносно вивчення впливу стану ендометрію на результати екстракорпорального запліднення. Наводяться нові дані, що стосуються патогенетичних аспектів ДРТ, що свідчить про глибоку обізнаність автора. Розділ викладений послідовно і грамотно.

У другому розділі дисертантом наведений клінічний матеріал і методи дослідження. Автор описує результати обстеження жінок, яким проводилась підтримка лютеїнової фази, надає ретельний аналіз анамнестичних даних, акушерської та екстрагенітальної патології, протікання у них попередніх вагітностей та пологів, наводить використані у роботі методики та об'єм досліджень, що застосовувалися при виконанні дисертаційної роботи.

Новітнім є третій розділ дисертації, де автор висвітлює данні про обґрунтування вибору оптимальної схеми підтримки лютеїнової фази менструального циклу в програмах екстракорпорального запліднення. Для цього дисертантом проводиться аналізи доплерометричних параметрів кровотоку судин матки, морфологічного і гістохімічного стану ендометрію при різних схемах підтримки лютеїнової фази, імуногістохімічні особливості колаген і фібронектин - синтезуючої функції ендометрія та особливості формування піноподій в ендометрії залежно від підтримки лютеїнової фази.

В четвертому розділі дисертантом проведена оцінка результатів ЕКЗ із застосуванням нативних ембріонів з різними модифікаціями підтримки лютеїнової фази. На підставі проведених досліджень автор робить важливий висновок про те, що після перенесення ембріонів в порожнину матки протягом перших 2-х тижнів організм жінки реагує на наявність підтримки ЛФ по-різному, проте, навіть при відсутності ЗГТ продовжує зберігати в нормальних концентраціях гормональний потенціал, що налаштований на імплантацію і подальший розвиток ембріона. А також, що ефективність

програм ЕКЗ залежить від способу підтримки ЛФ. 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 дисертантом проведена оцінка ефективності екстракорпорального запліднення після перенесення вітрифікованих еуплоїдних бластоцист у природному циклі та із застосуванням замісної гормональної терапії.

А.С. Луцьким зроблений важливий висновок про те, що немає істотної переваги будь-якої схеми підготовки ендометрію. Однак частота настання вагітності була вище в природних циклах з додаванням прогестерону в порівнянні зі штучними циклами з агоністами. Природний протокол більш простий і економічно вигідний для пацієнтів та має високу частоту настання вагітності і пологів. Тому, у жінок з регулярним 28-денним менструальним циклом з овуляцією на 13-15-й день циклу, товщиною ендометрія в день овуляції не менше ніж 9 мм, краще переносити розморожені ембріони в природному менструальному циклі.

Шостий розділ присвячений питанню розробки математичних моделей прогнозування результатів ЕКЗ на основі дискримінантного аналізу, де ретельно проведено прогнозування результатів ЕКЗ із застосуванням нативних ембріонів з різними модифікаціями підтримки лютеїнової фази та запліднення після перенесення вітрифікованих бластоцист у природному циклі та із застосуванням замісної гормональної терапії.

Методи математичного аналізу сучасні та дають можливість не тільки спрогнозувати результат настання клінічної вагітності або пологів, а також допомогти лікарю вірно обрати найбільш ефективну тактику підтримки ЛФ для досягнення позитивного результату.

У обговоренні отриманих результатів автор проводить порівняльний аналіз власних досліджень та літературних даних інших авторів, а також

висловлює думку про те, що при відсутності овуляції доцільно переносити розморожені ембріони на тлі замісної гормональної терапії в зв'язку з підвищенням якості структури і товщини ендометрію, поліпшенням його кровопостачання і оптимальній підтримці ЛФ циклу.

Все вищевикладене дало змогу автору рекомендувати запропонований ним новий підхід до вибору оптимальної схеми підтримки лютеїнової фази в програмах ЕКЗ для впровадження в клінічну практику.

Робота викладена літературною мовою, ілюстрована фотографіями, таблицями, діаграмами, малюнками, схемами. Висновки і практичні рекомендації логічно випливають з результатів дослідження. Список використаної літератури, переважно за останні 5 років, оформлений згідно до бібліографічних канонів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих автором у дисертації достатня. Це підтверджується кількістю клінічних досліджень, використанням системного підходу із застосуванням сучасних методів дослідження: клініко-лабораторних, біохімічних, імунологічних, генетичних, доплерометричних, морфологічних, електронно-мікроскопічних та інших, що надає проведеному дослідженню силу переконливості. Всі методики, що задіяні автором, адекватні відносно здобуття корисної інформації.

Достовірність та обґрунтованість даних наукової роботи Луцького А.С. переконує детальне ознайомлення з ілюстративним матеріалом та використанням для обробки отриманих даних сучасних математичних методів статистичного аналізу, що надає цьому дослідженню силу переконливості.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах.

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 31 наукових праць, з них 14 статей (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. Отримано Деклараційний патент України на корисну модель: “Спосіб вибору оптимальної схеми підтримки лютеїнової фази при проведенні екстракорпорального запліднення”.

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).

Ознайомлення з публікаціями показало, що вони відображають основні положення, висновки та рекомендації, які були сформульовані в дисертаційній роботі.

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

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

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи

Принципових зауважень до жодного з розділів дисертаційної роботи не виникло. Посилання на ілюстровані матеріали коректні. Стилiстичні та граматичні погрішності поодинокі.

До недоліків дисертаційної роботи можна віднести занадто великий обсяг математичних методів обробки отриманих результатів дослідження, однак, основна їх частина винесена у додаток до дисертації.

Однак це зауваження не знижує цінності дисертації і не потребує переробки.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні

питання:

1. Які переваги проведення преімплантаційної генетичної діагностики (ПГД)?

2. Чому ви обрали імуногістохімічні методи колаген і фібронектин - синтезуючої функції ендометрію як діагностичний критерій ефективності різних схем підтримки лютеїнової фази?

Висновок. Дисертаційна робота А.С.Луцького на тему «Оптимізація підтримки лютеїнової фази при екстракорпоральному заплідненні», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія», є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою. За своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів, повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія».

Офіційний опонент

завідувач кафедри акушерства та гінекології

**Буковинського державного медичного університету
доктор медичних наук, професор**

Юзько А.М.

