

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, Громової Антоніни Макарівни, на дисертаційну роботу Граділь О.Г. за темою: «Оваріальний резерв та його гормональна корекція при використанні програм допоміжних репродуктивних технологій» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство і гінекологія.

Актуальність теми. Незважаючи на значне поширення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в клінічній практиці, безпліддя і відновлення репродуктивної функції залишаються актуальною проблемою сьогодення, а стрімкий розвиток ДРТ підкреслює необхідність доопрацювання застосованих методик. Внаслідок цього підвищення якості та ефективності є основними завданнями сучасних ДРТ. Середня ефективність використання допоміжних репродуктивних технологій становить 30%, при низькому оваріальному резерві та недостатній оваріальній відповіді частота успішних спроб ЕКЗ удвічі нижча і не перевищує 12 %. Частота припинення циклу, де причиною є низький оваріальний резерв та недостатня оваріальна відповідь, становить від 11 до 24%, а при повторних циклах втрати становлять більше 45%. У разі досягнення етапу ембріотрасфера, частота вагітності коливається від 3 до 6%, лише іноді досягає 12%. Успішна реалізація методик ДРТ залежить від отримання достатньої кількості зрілих та якісних яйцеклітин, для чого необхідно мати достатній оваріальний резерв.

В останній час активно вивчається антиоксиданті властивості малатоніну, та можливість його застосування для зменшення шкідливої дії оксидативного стресу під час проведення контролюваної оваріальної стимуляції в програмах ДРТ. Багато вчених зосередили свою увагу на безпосередньому впливі мелатоніну на дозрівання ооцитів і розвитку ембріонів як антиоксиданта, що зменшує оксидативний стрес, викликаний активними формами кисню, які утворюються під час процесу овуляції. Сприятливий вплив мелатоніну на дозрівання яйцеклітини і розвиток ембріона був підтверджений в пробірці і в природних експериментах на тваринах. Існують перші відомості про застосування мелатоніну для лікування безплідних жінок і дослідження підтверджують, що мелатонін знижує внутрішньо-фолікулярне окисидативне пошкодження і підвищує процент запліднення. Властивість мелатоніну брати

участь у регуляції оксидативного стресу в фолікулі під час дозрівання яйцеклітини потребує подальшого вивчення. Можливе застосування мелатоніна як коректора стану оваріального резерву, стали основою для виконання даного дослідження. Розробка нових напрямків покращення оваріальної відповіді у хворих на беспліддя жінок з низьким оваріальним резервом є актуальною проблемою допоміжних репродуктивних технологій, яка потребує вирішення.

Наукова новизна отриманих результатів. Автор роботи вперше провів комплексну оцінку стану оваріального резерву у жінок з беспліддям з урахуванням гормональних та оксидативних порушень на рівні фолікулярного апарату. Розроблений новий лікувально-діагностичний комплекс, який дозволяє, на основі поглибленого вивчення патогенетичних ланок оксидативного стресу при контролюваній оваріальній стимуляції та комплексної клініко-інструментальної оцінки стану оваріального резерву, оптимізувати ведення хворих на беспліддя жінок з низьким оваріальним резервом в програмах ДРТ.

Практичне значення роботи. На підставі проведених досліджень були виділені основні чинники розвитку порушень оваріального резерву і як наслідок, слабкої відповіді яєчників на контролюовану оваріальну стимуляцію, визначення яких дозволило розробити нові підходи до корекції оксидативних порушень в програмах ДРТ у жінок з беспліддям. Обґрунтовано й доведено ефективність мелатонін-гормонотерапії при лікуванні беспліддя у жінок з низьким оваріальним резервом, яка дозволяє позитивно впливати на оваріальну відповідь, якість ооцитів та відсоток клінічних вагітностей, отриманих внаслідок використання програм ДРТ.

Результати дослідження впроваджені в практику гінекологічних відділень: Харківського обласного клінічного перинатального центру; полового будинку №3 м. Харкова; гінекологічного відділення Комсомольської міської лікарні, Зміївської ЦРЛ, клініки репродуктивної медицини ім. академіка В.І. Грищенка; жіночої консультації міської лікарні №3 м. Харкова.

Зв'язок роботи з науковими програмами та дослідженнями. Обраний напрямок дослідження пов'язаний з науковою діяльністю й входить до тематичного плану Харківського національного медичного університету як

фрагмент науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології №1 "Сучасні аспекти репродуктивного здоров'я жінки у різні вікові періоди життя" (державний реєстраційний номер №0111U001391).

Ступінь обґрунтування та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання акушерства та гінекології» (2013 р., м. Харків), міжвузівській конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (2013 р., м. Харків), міжнародному медичному конгресі (2013 р., м. Ганновер), міжнародній конференції молодих вчених «Сучасні питання акушерства, гінекології та перинатології» (2013 р., м. Москва), міжвузівській конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття» (2014 р., м. Харків), міжнародній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (2014 р., м. Харків), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики» (2014 р., Харків), міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (2015 р., Одеса), міжнародній міждисциплінарній науковій конференції студентів та молодих вчених «ISIC» (2014 р., 2015 р., м. Харків), міжнародному медичному конгресі молодих вчених «BIMCO» (2015 р., Чернівці).

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 у наукових журналах та збірниках наукових праць, затверджених ВАК України, 1 міжнародна стаття, 4 тез у матеріалах конференцій та з'їздів.

Основні результати досліджень впроваджено в практику охорони здоров'я у формі науково-технічної документації: патентів України на корисну модель (№93782 «Спосіб контролюваної стимуляції яєчників при екстракорпоральному заплідненні» від 10.10.2014 р.; № 23517 «Спосіб прогнозування синдрому слабкої відповіді» від 25.05.2012 р.)

Ступінь обґрунтування та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Автором було обстежено 96 жінок репродуктивного віку. В основну групу увійшли 66 хворих на безплоддя жінок з низькими показниками

оваріального резерву, яким показано застосування ДРТ. Контрольну групу склали 30 здорових жінок – донорів яйцеклітин. Усі жінки основної групи були розподілені на дві групи: I та II, залежно від призначеного лікування. До I групи ввійшли 33 пацієнтки, що отримували традиційну схему контрольованої стимуляції яєчників гонадотропінами, до II групи ввійшли 33 жінки, які отримували схему контрольованої стимуляції яєчників гонадотропінами на фоні ад'ювантної мелатонін-гормонотерапії.

Дисертаційна робота в цілому побудована методично грамотно, сформульовані задачі роботи відповідають меті та визначають шляхи її вирішення. Групи обстежених репрезентативні, використані методи та методики обстеження хворих сучасні та адекватні. Математична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою пакетів сучасних та рекомендованих програм з оцінкою достовірності відмінностей. Наведені в роботі таблиці та рисунки повністю підтверджують результати дослідження. Таким чином, отримані результати дослідження обґрунтовані достатньою кількістю спостережень та використанням об'єктивних методів аналізу.

Загальна характеристика дисертації

Дисертація викладена на 142 сторінках комп'ютерного тексту (текст складає 111 сторінок). Робота має вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел, який нараховує 255 джерела (165 іноземних).

У вступі обґрунтовані актуальність та важливість теми, що розроблялася здобувачем, сформульовані встановлені задачі, вирішення яких привело до виконання поставленої мети.

Розділ 1 являє собою огляд сучасної літератури, присвячений стану проблеми діагностики та лікування безпліддя у жінок з порушеннями оваріального резерву, який дозволив на основі літературних даних грамотно та уміло обґрунтувати доцільність проведеного дослідження.

У 2 розділі автор дає характеристику клінічному матеріалу та методам дослідження. У підрозділі "Загальна клінічна характеристика пацієнток, що обстежувалися" подана характеристика жінок за віком, віком початку статевого життя, станом репродуктивної функції, віком настання менархе та тривалістю менструального циклу, проведений аналіз анамнестичних даних та

репродуктивної поведінки. У підрозділі "Методи дослідження" автором чітко описані методики, які використовувалися при виконанні дисертаційної роботи.

У 3 розділі продемонстровані результати дисертаційної роботи, які присвячені особливостям гормонального стану репродуктивної системи у жінок з безпліддям з урахуванням маркерів оваріального резерву.

У 4 розділі представлені результати досліджень, присвячені визначеню активності оксидативного стресу (8-ізопростану та мелатоніну) в фолікулярній рідині під час контролюваної стимуляції яєчників у жінок з низьким оваріальним резервом.

5 розділ роботи присвячений аналізу ефективності модифікованих та традиційних схем оваріальної стимуляції, як етапу у лікуванні безпліддя у жінок з низьким оваріальним резервом. Наочно, за допомогою таблиць і рисунків, продемонстрована оцінка ефективності мелатонін-гормонотерапії у лікуванні оксидативних порушень під час дозрівання ооцитів в програмах ДРТ.

У розділі аналіз та узагальнення результатів дослідження представлено аналіз отриманих результатів з урахуванням сформульованих у роботі завдань. Автор послідовно доводить, що розроблений ним підхід є тим напрямком, який дозволяє суттєво підвищити ефективність ДРТ у жінок з низьким оваріальним резервом та досягти клінічних вагітностей.

Усі отримані результати автор узагальнює та дає їм аналітичну оцінку, демонструючи глибоке розуміння проблеми.

Висновки та практичні рекомендації закономірно витікають із наведених результатів досліджень. Дисертація написана грамотно, літературною мовою.

Зауваження до дисертації

Суттєвих недоліків у поданих матеріалах не виявлено, але є ряд зауважень, які не знижують цінності дисертації в цілому та не впливають на загальну позитивну оцінку. При розгляді огляду літератури до недоліків слід віднести окремі стилістично невдалі вирази, хоч вони та не порушують смислову єдність тексту, також потребують доопрацювання заголовки таблиць та рисунків. Але в порядку дискусії виникло запитання:

1. Чи доцільне застосування мелатонін-гормонотерапії у жінок з нормальними показниками оваріального резерву для підвищення ефективності ДРТ?
2. Які існують протипоказання до застосування модифікованих схем оваріальної стимуляції у жінок з безпліддям?

Висновок. За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх теоретичною й практичною значимістю дисертація Граділь О.Г. відповідає повною мірою відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження вчених ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України 24 липня 2013 №567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук.

Заслужений діяч науки і техніки України,
завідувач кафедри
акушерства та гінекології №1
ВДНЗУ «Українська
медична стоматологічна академія»
МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Громова А.М.

