

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, Козуба Миколи Івановича 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 (спеціальність 14.01.01 - акушерство і гінекологія)

Актуальність теми.

Згідно показникам Держстатистики частота безпліддя в Україні складає 17-19,5% загальної популяції сімейних пар. Серед країн світу Україна займає майже передостаннє 211 місце з 222 згідно показнику частоти безпліддя, який складає 1,28 (В.В. Камінський, 2012). Причиною безплідного шлюбу в 40-50 % є патологія репродуктивної системи у одного з подружжя, в 25-30% – у обох. В 50-82% випадків у жінок має місце поєднане безпліддя. При поєднаному безплідді серед жіночих факторів на першому місці стоїть трубно-перитонеальний – 43 %, на другому – ендокринне безпліддя – до 30 %, на третьому – ендометріоз – 25 % (Н.І. Козуб, М. П.Сокол, 2014). Ефективність консервативного лікування трубно-перитонеального безпліддя досягає 21- 47 % (Л.В. Суслікова, 2011), у зв'язку з низькою ефективністю більшості пацієнток показано застосування ДРТ. Незважаючи на значне використання програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в лікуванні безпліддя, підвищення їх якості та ефективності є основними питаннями сучасності (В.І. Кулаков, 2000; О.М. Юзько, 2012).

Середня ефективність використання допоміжних репродуктивних технологій у жінок з нормальними показниками оваріального резерву становить 30% (О.М. Юзько 2012; В.В. Камінський, 2012), при низькому оваріальному резерві та недостатній оваріальній відповіді частота успішних спроб ЕКЗ удвічі нижча і не перевищує 12 %. Доведено, що трубно-перитонеальний фактор безпліддя запального генезу є обтяжливим чинником при проведенні ДРТ, який погіршує прогноз лікування і результативність ДРТ до 26,6 % (Н.Г. Грищенко, 2011). 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% (J.A. Garsia-Velasco, 2000). У разі досягнення етапу ембріотрасфера, частота вагітності коливається від 3 до 6%, лише іноді досягає 12% (E. Klinkert, 2004; A. Hourvitz, 2013).

Успішний результат ДРТ залежить від багатьох чинників, серед яких активні кисневі форми відіграють важливу роль. Розвиток оксидативного стресу є однією з головних причин дефекту гамет чи порушення розвитку

ембріонів (G. Moshkdanian, 2011). Серед найважливіших факторів, що не дозволяють програмам ДРТ максимально імітувати природне запліднення, це жорсткий контроль рівнів активних форм кисню, який підтримується в межах фізіологічних концентрацій антиоксидантами в природних умовах (M. Rakhit, 2013). Одним з напрямків покращення результатів оваріальної стимуляції у жінок з низьким оваріальним резервом, «поганих відповідачів», є зміна добової дози гонадотропінів та застосування протоколів з антагоністами ГнРГ, але не освітлено вірогідних доказів щодо ефективності такої лікувальної тактики (H.G. Al-Inany, 2011; J. Haas, E. Zilberberg, A. Hourvitz, 2015).

Багато вчених зосередили свою увагу на безпосередньому впливі мелатоніну на дозрівання ооцитів і розвиток 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 (С. Turkoz, 2004; R. Lima, 2012; G. Carnevali, 2011). Одержані перші відомості про застосування мелатоніна для лікування безплідних жінок, які підтверджують, що мелатонін знижує внутрішньо-фолікулярне оксидативне пошкодження і підвищує процент запліднення (H. Tamura, A. Takasaki, 2012).

Властивість мелатоніна брати участь у регуляції оксидативного стресу в фолікулі під час дозрівання яйцеклітини потребує подальшого вивчення. Застосування мелатоніна як коректора стану оваріального резерву явилось основою для виконання даного дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше автор провів комплексну оцінку стану оваріального резерву у жінок з безпліддям з урахуванням гормональних та оксидативних порушень на рівні фолікулярного апарату. Вперше визначені та запропоновані нормативні значення для мелатоніну в сироватці крові у жінок репродуктивного віку. Для оцінки рівнів оксидативного стресу вперше визначені показники мелатоніну та 8-ізопрорстану в фолікулярній рідині. Вперше досліджена динаміка показників мелатоніну і 8-ізопростану у жінок з безпліддям в залежності від вікових діапазонів. Вперше застосовано мелатонін для підготовки пацієнток з низьким оваріальним резервом, «поганих відповідачів», до програм ДРТ. Вперше запропонована модифікована схема оваріальної стимуляції з ад'ювантною мелатонін-гормонотерапією у жінок з низьким оваріальним резервом в програмах ДРТ.

Практичне значення роботи не викликає сумнівів. Рекомендовано до впровадження методики визначення базових рівнів оксидативного стресу в сироватці крові у жінок з безпліддям. Обґрунтовано й доведено ефективність мелатонін-гормонотерапії при лікуванні безпліддя 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; пологового будинку №3 м. Харкова; Комсомольської міської лікарні, 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 роботи доповідались і обговорювались на засіданнях Харківського обласного відділення товариства асоціації акушерів-гінекологів України (2012-2015 рр.); 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., 2015р., м. Харків), міжнародному медичному конгресі молодих вчених «BIMCO» (2015 р., Чернівці). Апробація роботи проведена

на засіданні експертної ради з акушерства і гінекології Харківського національного медичного університету.

Основні положення роботи висвітлено в 15 наукових публікаціях, з них 6 статей у виданнях, що включені до Переліку наукових фахових видань України, одна – у міжнародному виданні; 8 тез у матеріалах наукових з'їздів та конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель (№93782 «Спосіб контрольованої стимуляції яєчників при екстракорпоральному заплідненні» від 10.10.2014 р.; № 23517 «Спосіб прогнозування синдрому слабкої відповіді» від 25.05.2012 р.)

Загальна характеристика дисертації

Дисертація викладена на 148 сторінках комп'ютерного тексту (текст складає 118 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 джерел (160 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, початком статевого життя, стан репродуктивної функції, вік настання менархе та тривалість 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 визначенню активності оксидативного стресу (8-ізопростану та мелатоніну) в

фолікулярній рідині під час контрольованої 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. Наглядно, за допомогою таблиць і рисунків, продемонстрована оцінка ефективності мелатонін-гормонотерапії у лікуванні оксидативних порушень під час дозрівання ооцитів.

У розділі аналіз й 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 настання вагітності.

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 й не впливають на загальну позитивну оцінку. При розгляді огляду літератури до недоліків слід віднести окремі стилістично невдалі вирази, хоч вони й не порушують смислову єдність тексту, звертає увагу деталізація методів дослідження, що могла бути скороченою по відношенню до всіх відомих методів, у розділі власні дослідження мають місце незначні описки, стилістичні помилки, які не впливають на суть та наукову цінність роботи.

Але в порядку дискусії виникли запитання:

1. Яке етіо-патогенетичне обґрунтування використання 8-ізопростану у Вашій роботі?
2. Назвіть, на Вашу думку, найбільш чутливий маркер, що відображає функціональний стан оваріального резерву.

Висновок

За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх теоретичною й практичною значимістю дисертація Граділь О.Г. відповідає повною мірою вимогам п.11 «Порядку присудження ^{наукових} вчених ступенів і ^априсвоєння 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.

Завідувач кафедри

акушерства і гінекології №2

Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України,

академік Української академії наук,

доктор медичних наук, професор



М. І. Козуб