

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
професора **Корнієнко Світлани Михайлівни**
на дисертаційну роботу
Чайки Оксани Олександрівни
«Диференційний підхід до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у
жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповіддю»,
поданої в разову спеціалізовану раду
при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Камінський Анатолій Вячеславович.

1. Актуальність обраної теми дисертації

Проблема безпліддя не нова і з давніх часів потребувала вирішення та удосконалення. Сьогодні допоміжні репродуктивні технології користуються все більшою популярністю у лікарській практиці і міцно зайняли своє місце у комплексі медичного лікування непліддя. Одним із найважливіших етапів екстракорпорального запліднення є контрольована стимуляція яєчників (КСЯ). За допомогою КСЯ можна досягти високих показників частоти настання вагітності та імплантації порівняно з природніми циклами.

Проведений аналіз літературних джерел продемонстрував, що підхід до проведення контрольованої стимуляції яєчників у жінок зі зниженим оваріальним резервом повинен відрізнятися від такого для загальної популяції пацієнток у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і може передбачати використання низькодозових режимів контрольованої стимуляції яєчників, призначення комбінованих оральних контрацептивів (КОК), андрогенів, естрогенів перед проведенням стимуляції.

Присутність на ринку препаратів як нового покоління, так і їх попередників, свідчить про важливість комплексної оцінки різних аспектів репродуктивного здоров'я жінки, зокрема, показників оваріального резерву, з метою індивідуалізованого підходу до лікування безпліддя в рамках програм ДРТ.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є науково-дослідною роботою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика: «Диференційний підхід до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповіддю», 0120U100090 номер державної реєстрації, термін виконання 2019 - 2023 роки, а автор є її виконавцем.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна роботи безперечна. Автором вперше оцінені показники гонадотропної стимуляції та індукованого фолікулогенезу у пацієнток з прогнозованою слабкою відповіддю на різні гонадотропіни в програмах ДРТ.

Автором вперше проведено аналіз змін в кількісному та якісному складі ооцитів та ембріонів при застосуванні рекомбінантних та сечових гонадотропінів для контрольованої стимуляції суперовуляції у обстежених жінок. Автором вперше проведена оцінка ускладнень в даних програмах.

Проаналізовані особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених в циклах ДРТ після проведеної контрольованої стимуляції суперовуляції різними гонадотропінами у обстежених пацієнток.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність розробки та впровадження диференційованого підходу до протоколів КСЯ у жінок з безпліддям при проведенні програм ДРТ.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Проведені дослідження дозволяють підвищити ефективність програм ДРТ у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників

на контрольовану стимуляцію.

5. Практичне значення результатів дослідження

У рецензованій науковій роботі дисертанткою проведений аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у пацієнток з різним оваріальним резервом, що дало можливість виявити фактори ризику прогнозованої слабкої відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами, а саме: пізній репродуктивний вік $36,4 \pm 3,6$ років; висока частота недостатності гормональної функції яєчників 74 випадки (74,0%); висока частота запальних захворювань яєчників 62 випадки (62,0%); висока частота оперативних втручань на органах малого тазу: резекції яєчників у 27 випадках (27,0%), одностороння оваріоектомія в 32 випадках (32,0%) і, як наслідок, зміна кровопостачання коркового шару яєчників, зменшення обсягу строми і редукція фолікулярного запасу.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів досліджень. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Методики, використані автором в дослідженні, актуальні. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації одержані на достатньому фактичному матеріалі. До дослідження залучено 145 жінок ретроспективно та 180 жінок проспективно, які планували вагітність протягом 2019 – 2022 років. На I етапі ретроспективного дослідження проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт 100 жінок у віці від 25 до 42 років з безпліддям різного генезу і бідною відповіддю яєчників на стимуляцію в програмах ДРТ – основна група (ОГ). Контрольну групу (КГ) склали 45 жінок у віці від 25 до 42 років з безпліддям з нормальною відповіддю на стимуляцію в програмах ДРТ. Дані для ретроспективного дослідження були надані архівом клінічної

бази кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Київським міським центром репродуктивної та перинатальної медицини.

На II етапі проспективного дослідження було клінічно обстежено 140 жінок репродуктивного віку які планували вагітність методом ДРТ та мали в анамнезі слабку відповідь яєчників на стимуляцію гонадотропінами – ОГ.

КГ склали 40 пацієток з безпліддям без ризику слабкої відповіді на контрольовану стимуляцію суперовуляції (КССО). Залежно від гормональної терапії в протоколі ДРТ у подальшому дослідженні, обстежених пацієнтів ОГ розділили на такі групи. Основна клінічна I група - 75 жінок, у яких КССО проводили сечовими гонадотропінами (ЛМГ) із застосуванням антагоністів гонадотропін-релізінг-гормонів (ант-ГнРГ). II група (порівняння) - 65 жінок, у яких КССО проводили за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами (р-лФСГ).

Достатня кількість досліджень і клінічних спостережень для статистичної обробки дозволяють вважати отримані результати достовірними. Методи статистичного аналізу, які були використані в роботі, адекватні. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні, коректно, за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основних та контрольних групах. Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Висловлені в роботі наукові положення та рекомендації науково обґрунтовані.

7. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертація викладена українською мовою на 136 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, переліку опублікованих праць, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого методам дослідження, трьох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел,

що включає 100 джерел кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 13 таблицями та 26 рисунками. Дисертація написана літературною мовою, грамотно. Всі розділи дисертації написані логічно, із дотриманням наукового стилю написання.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи.

Перший розділ дисертації містить огляд актуальних літературно-інформаційних джерел, написаний літературною мовою, в традиційному плані, в якому автор розкриває сучасний стан проблеми ведення пацієнтів із безпліддям та прогнозованою слабкою відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників.

Другий розділ дисертації – «Матеріали та методи дослідження» – описаний дизайн клінічного дослідження (критерії включення та виключення жінок в дослідження, клінічна характеристика та розподіл за групами), описані методи загальних та спеціальних клінічних, інструментальних досліджень, включаючи повний опис проведених методик визначення досліджуваних показників. В розділі викладені методи статистичної обробки результатів дослідження та вказано на дотримання етичних норм при проведенні досліджень. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

У третьому розділі авторкою проведений аналіз особливостей репродуктивного здоров'я жінок із різним оваріальним резервом (ретроспективне дослідження), що дав можливість виявити фактори ризику прогнозованої слабкої відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами. Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності, достатньо ілюстрований табличним і наглядним матеріалом та завершується резюме.

Основним розділом роботи є результати власних досліджень (четвертий розділ). В ньому авторка детально провела порівняльне дослідження на до трансферному етапі ефектів ЛМГ та комбінації рекомбінантних ФСГ і ЛГ, у всіх обстежених пацієнток з очікуваною слабкою відповіддю на

гонадотропіни. Дослідження показало, що призначення цих препаратів супроводжується достовірними ($p < 0,05$) відмінностями за рядом параметрів стимульованих циклів: скорочення періоду стимуляції гонадотропінами в жінок із тривалістю використання гонадотропінів ≤ 10 діб; зменшення середньої дози ФСГ за тривалості періоду гонадотропінової стимуляції ≤ 10 діб і > 10 діб; поліпшення показника виживання 5- та 6-добових ембріонів; збільшення частки ембріонів гарної якості серед 5- та 6-денних ембріонів.

В п'ятому розділі дослідження доведена клінічна ефективність розробленого та впровадженого диференційованого підходу до протоколів КСЯ у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників в програмах ДРТ.

Характеризуючи, в цілому розділи власних досліджень, необхідно підкреслити, що Чайка О.О. провела багатогранні та об'ємні дослідження, які заслуговують на увагу як у науковому, так і в практичному плані. Кожний підрозділ завершується резюме, переліком публікацій автора, які відображають отримані результати.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведений їх порівняльний аналіз, представлені висновки та практичні рекомендації. Висновки, які наведені в дисертації, повністю відображають зміст роботи, зроблені на основі фактичного матеріалу дисертації та статистичної достовірності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети. Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Які фактори впливають на прогнозування слабкої відповіді в ДРТ?
2. Які основні рекомендації в схемі стимуляції суперовуляції у пацієнток з прогнозованою слабкою відповіддю?

8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, всі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – включені до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях НУОЗ України імені П.Л. Шупика (Київ, 2019-2021 рр.), на XV Міжнародному симпозіуму «Теорія та практика репродукції людини УАРМ 9-10.10.2020р. м. Чернівці; на Науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» м.Тернопіль 8-9 квітня 2021 (в онлайн режимі за допомогою системи Microsoft Teams); на XVI Міжнародному симпозіуму «Теорія та практика репродукції людини» УАРМ Київ 28-29 травня 2021р.; на XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» 21-22.10.2021 Київ;

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисертанткою спільно з науковим керівником – Камінським Анатолієм Вячеславовичем. Авторкою самостійно проведено патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначено методи дослідження.

Чайка О.О. особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, формування досліджуваних груп. Усі клінічні спостереження та обстеження проведено протягом виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені автором самостійно.

У наукових роботах, опублікованих за темою дисертаційного дослідження в співавторстві, авторці належить провідна роль у зборі

клінічного матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів. Спільно з науковим керівником обговорено та узагальнено наукові положення дисертації, оформлено висновки та практичні рекомендації.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Чайки Оксани Олександрівни «Диференційний підхід до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповіддю», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Чайки О.О. є оригінальним.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Основні положення дисертації, комплексне обстеження та модифіковані схеми контрольованої оваріальної стимуляції у пацієнток з прогнозованою слабкою відповіддю перед проведенням програм ДРТ впроваджено у практичну роботу Клініки репродуктивних технологій Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Результати наукового дослідження, комплексного клініко-лабораторного обстеження та модифіковані схеми контрольованої оваріальної стимуляції у пацієнток з прогнозованою слабкою відповіддю перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій, включені в програму лекцій, практичних та семінарських занять та використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Чайки Оксани Олександрівни на тему: «Диференційний підхід до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповіддю», відповідає паспорту наукової спеціальності «Акушерство та гінекологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

13. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Чайки Оксани Олександрівни «Диференційний підхід до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповіддю», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»), присвячена актуальній проблемі сучасного акушерства, є закінченим науковим дослідженням, яка містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання, а саме збільшення результативності програм допоміжних репродуктивних технологій у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповіддю яєчників, шляхом розробки та впровадження ефективного модифікованого протоколу контрольованої стимуляції яєчників.

Виходячи з актуальності, за об'ємом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувачки дисертаційна робота Чайки Оксани Олександрівни «Диференційний підхід до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповіддю», повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії,

затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка Чайка Оксана Олександрівна, повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

Професор кафедри акушерства та
гінекології Одеського національного
медичного університету
доктор медичних наук

Світлана КОРНІЄНКО

