

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,
професора **Бойчук Олександри Григорівни**

на дисертаційну роботу
Чайки Оксани Олександрівни

«Диференційний підхід до протоколів контролюваної 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.

Актуальність обраної теми дисертації

Сучасні методи допоміжної репродукції стали важливою складовою лікування безпліддя, визнаною та широко використовуваною практикою в галузі медицини. Щорічно в Україні, за Державною програмою лікування безпліддя, проходять близько 450 осіб. Загалом в країні налічується приблизно 45000-50000 подружніх пар, які стикаються з проблемою безпліддя, згідно зі статистикою, зібраною у довоєнний період. У 2021 році лікування безпліддя пройшли 34646 подружніх пар у приватних та державних медичних закладах України, що призвело до народження 10717 дітей.

ДРТ постійно вдосконалюються, застосовується весь спектр методик, деякі технології є унікальними науково-практичними досягненнями світового масштабу, тенденції розвитку технологій відповідають світовим трендам, а саме: зниження кількості ембріонів, що переносяться, селекція ембріонів, застосування методик IMSI, PGD, PGS. Але незважаючи на досягнення в області допоміжної репродукції, сьогодні важливим є індивідуальний підхід

до вибору протоколу контрольованої стимуляції суперовуляції для жінок репродуктивного віку з різним рівнем оваріального резерву.

Враховуючи недоліки застосування чистого фолікулостимулуючого гормону (ФСГ) в монотерапії, особливо для жінок з високим ризиком слабкої відповіді, фахівці рекомендують використовувати комбінацію екзогенних ФСГ+ЛГ для запобігання цього ефекту. Ідею для додаткового введення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у пацієнток з очікуваною ослабленою реакцією на ФСГ є переконання в значущості ЛГ для підтримки чутливості ФСГ-рецепторів та його позитивній ролі у процесах, що забезпечують остаточне дозрівання ооцитів та отримання якісних клітин.

Вирішення питання про те, чи обрати натуральні гіпофізарні чи синтетичні рекомбінантні гонадотропіни для використання у пацієнток із збільшеним ризиком слабкої відповіді, напряму стосується підвищення ефективності методів допоміжної репродукції у жінок, у яких передбачається ослаблена реакція на ФСГ.

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.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертанткою Чайкою Оксаною Олександрівною вперше проведено клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок з безпліддям для виявлення факторів прогнозування ризику розвитку бідної відповіді в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Вперше у пацієнток з бідною відповіддю (за Болонськими критеріями Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE))

зібрано статистично значущий матеріал про більш позитивний вплив на найважливіші параметри стимульованих циклів та клінічні результати ДРТ при використанні комбінованих людських сечових гонадотропінів, а не рекомбінантних гонадотропінів.

Автором визначена комплексна діагностична цінність клініко-анамнестичних та інструментальних методів дослідження для оцінки стану оваріального резерву при плануванні вагітності та доведена їх доцільність.

Теоретичне значення результатів дослідження

Проведені дослідження дозволяють розширити наявні знання щодо передбачуваної низької відповіді яєчників у жінок репродуктивного віку з безпліддям. Це дало можливість розробки та впровадження диференційованого підходу до протоколів контролюваної стимуляції яєчників у цій групі жінок.

Практичне значення результатів дослідження

Робота має чітку практичну направленість. Серед ключових практичних аспектів дисертаційного дослідження найбільш вагомим є підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в програмах ДРТ у жінок репродуктивного віку з безпліддям.

Автором розроблений та представлений алгоритм прогнозування слабкої відповіді на контролювану стимуляцію суперовуляції (КССО) у жінок із безпліддям до проведення програм ДРТ.

Внаслідок виконання даного наукового дослідження сформульовано алгоритм обстеження жінок із ризиком розвитку «слабкої» відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами та розроблено модифікований протокол оптимізації лікування безпліддя із застосуванням методів ДРТ у даної категорії пацієнтів.

Ступінь обґрутованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота є комплексним медико-соціальним дослідженням, виконаним на належному методологічному рівні. На користь обґрутованості

наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, свідчить застосування авторкою адекватних та сучасних методів досліджень: клінічних, мікробіологічних, гормональних, біохімічних, ультразвукових, ендоскопічних та статистичних. Основні положення роботи, що сформульовані авторкою дисертації, викладені на підставі літературних джерел та результатів власних досліджень. Теоретичне обґрунтування напрямку досліджень, їх обсяг та отримані результати з необхідним статистичним аналізом дозволяють вважати, що отримані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними. Інформаційну базу дослідження було сформовано з 100 джерел наукової літератури, більшість з яких – англомовні. Інформаційна база дослідження достатня за обсягом, репрезентативна. Результати власних досліджень, отримані авторкою на репрезентативній вибірці, статистично адекватно оброблені та проаналізовані з використанням відповідних сучасних методів системного підходу. В процесі дослідження було обстежено 180 жінок, з яких 140 жінок репродуктивного віку, що планували вагітність методом ДРТ та мали в анамнезі «слабку» відповідь яєчників на стимуляцію гонадотропінами, 40 жінок склали контрольну групу – пацієнтки з безпліддям без ризику слабкої відповіді на КССО.

Достатня для статистичної обробки кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати отримані результати достовірними. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програм Statistica та Microsoft Office Excel та включала адекватні методи математично-статистичного аналізу.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації,
зауваження щодо оформлення

Дисертація оформлена відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України. Анотація викладена українською і англійською мовами і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Дисертація викладена на 136 сторінках друкованого тексту формату А4 з яких 121 сторінок займає основний текст.

У вступі авторкою аргументована актуальність теми наукової роботи, чітко сформульовано мету та 5 завдань дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження, перераховано адекватно використані наукові методи, відображене наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, а також наведено дані про структуру, обсяг дисертації і зв'язок роботи з науковими програмами, висвітлено обсяг апробації результатів дисертаційного дослідження та солідний особистий внесок, публікації.

Авторкою представлено сучасний, методологічно правильно оформленій огляд літератури, який містить проміжні висновки і окреслює коло невирішених і дискусійних запитань, які необхідно детально і всебічно вивчати. Об'єм даного розділу є достатнім, тест структурований, читається легко і з цікавістю. Більшість посилань складають роботи останніх 5 років.

У другому розділі дисертації – «Матеріали та методи дослідження» – представлено клінічну характеристику обстежених пацієнтів та методи дослідження. Розділ містить послідовну інформацію про суть дослідження: його загальну характеристику, дизайн, розподіл на групи, методики дослідження, характеристику груп дослідження. Дизайн дослідження і розподіл на групи організовані правильно, методи, використані у дослідженні сучасні і відповідають завданням роботи. Описані методики відповідають встановленим вимогам і протоколам.

Третій розділ присвячений клінічно-анамнестичному аналізу пацієнток з різним оваріальним резервом. Він дозволив виявити фактори ризику передбачуваної низької відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами, зокрема: вік пацієнток старше 36 років, висока частота недостатності гормональної функції яєчників, висока частота запальних захворювань яєчників, висока частота оперативних втручань на органах малого тазу.

Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю інформативних таблиць. Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності та завершується резюме.

Четвертий розділ продемонстрував, що порівняльне дослідження ефектів лМГ та рФСГ на до трансферному етапі у всіх обстежених пацієнток з очікуваною слабкою відповіддю на гонадотропіни 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.

Основним розділом роботи є п'ятий розділ, присвячений ефективності програм ДРТ у пацієнток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників. Розроблений, впроваджений алгоритм диференційованого підходу до протоколів контролюваної стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників в програмах ДРТ довів свою клінічну ефективність: частота пологів та кількість новонароджених склала 27 (36,0%) проти 17 (26,1%) $p<0,05$; достовірно менше відзначалися такі ускладнення як: вагітність, що не розвивається 2 (6,6%) проти 3 (14,2) $p<0,05$ та самовільне переривання вагітності 1 (3,3%) проти 1 (7,1%), $p<0,05$.

Усі розділи власних досліджень викладені в логічній послідовності. Дослідження відображені у достатній кількості інформативних таблиць та рисунків. У розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, дисертантка коротко викладає основні отримані результати, подала їх аналіз та коментар. Розділ містить два обов'язкових компонента – пояснення тим змінам, які виявила в процесі дослідження авторка, та порівняння власних даних з результатами, отриманими іншими дослідниками цієї проблеми. Отже, на сторінках даного розділу, дисертантка веде заочну дискусію з іншими дослідниками, вміло полемізує, порівнюючи свої результати з раніше опублікованими даними.

Висновки, зроблені на фактичному матеріалі та результатах дослідження, є логічними, показують основні результати і свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації сформульовано чітко, послідовно та зрозуміло, тому вони можуть бути легко використані у щоденній клінічній практиці.

Список використаних джерел оформленний належним чином. Більшість використаних наукових джерел опубліковані англійською мовою. Наведений об'єм використаних джерел свідчить про всебічний аналіз та детальний відбір даних літератури для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного дослідження.

У ході ознайомлення з дисертаційною роботою виникли запитання для дискусії:

1. Як зниження оваріального резерву впливає на якість ембріонів та живонародження?
2. Чи була застосована медикаментозна підготовка жінок з безпліддям та прогнозованою слабкою відповіддю до проведення програм ДРТ?

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.

Матеріали дисертації достатньо оприлюднені та апробовані у виступах на наукових конференціях міжнародного та вітчизняного рівня.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів,

що виносяться на захист

Ідея проведення дослідження, мета і завдання сформульовані дисеранткою спільно з науковим керівником. Авторка самостійно провела патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначила методи дослідження.

Чайка О.О. особисто провела дослідження, збір та аналіз клінічного матеріалу, його обробку, формування досліджуваних груп. Всі клінічні

спостереження та обстеження проведено протягом виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням інформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертizoю.

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

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добroчесності (академічного плағіату, самоплағіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плағіату, самоплағіату, фабрикації, фальсифікації. Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеню доктора філософії Чайки Оксани Олександровни на тему «Диференційний підхід до протоколів контролюваної 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 плағіату в наданих матеріалах дисертації. Текст наданих матеріалів дисертації Чайки О.О. є оригінальним.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Всім пацієнткам з безпліддям, які планують застосування ДРТ, доцільно проведення комплексної оцінки стану оваріального резерву, для

прогнозування слабкої відповіді на КССО (вік, ФСГ, АМГ, УЗД), додатково доцільно визначати рівень IGF-I в сироватці крові на 2 – 3 день менструального циклу. Використання КАФ як маркера оваріального резерву дозволяє найбільш чітко прогнозувати оваріальну відповідь на стимуляцію гонадотропінами. Застосування модифікованої схеми контрольованої оваріальної стимуляції у пацієнток з прогнозованою слабкою відповіддю, з використанням лМГ у дозі 300 МО на добу протягом 10 днів, є доцільним для покращення оваріальної відповіді й підвищення рівня настання вагітностей, які завершаться пологами.

Результати наукового дослідження, комплексного клініко-лабораторного обстеження жінок з прогнозованою бідною відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників, включені в програму лекцій, практичних та семінарських занять та використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спеціалізації

Дисертація Чайки О.О. 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.

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

Дисертаційна робота Чайки Оксани Олександровни на тему «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'язує

важливе науково-практичне завдання – підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок репродуктивного віку з прогнозованою бідною відповідлю яєчників, шляхом розробки та впровадження ефективного модифікованого протоколу контрольованої стимуляції яєчників, що довів свою клінічну ефективність.

Згідно 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 здобувача, дисертаційна робота Чайки О.О. «Диференційний підхід до протоколів контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з прогнозованою слабкою відповідлю», 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 автор Чайка Оксана Олександровна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»).

Офіційний опонент:

Професор кафедри акушерства і
гінекології післядипломної освіти
Івано-Франківського національного
 медичного університету
доктор медичних наук, професор



Олександра БОЙЧУК



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ	
АСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)	
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ	
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
«28	січня
2024 р.	
Підпись <u>Зайчик -</u>	
Прізвище <u>Зайчик</u>	