

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Юзько Вікторії Олександрівни

«Особливості допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок із

безпліддям, пов'язаним з відсутністю овуляції»,

представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду БДМУ

ДФ 76.600.059, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО

Буковинського державного медичного університету №29/Д від 05.04.2023

року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту

дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі

знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність вибраної теми дисертації. Безпліддя належить до основних показників стану репродуктивного здоров'я. Дані вітчизняної літератури свідчать про частоту безпліддя в поліклінічних закладах, яка досягає 30%. Сучасні підходи до діагностики та лікування безпліддя засновані на знанні фундаментальних основ фізіології репродуктивної системи жінки, що припускають зниження репродуктивного потенціалу і здатності до зачаття із збільшенням віку. Вже з 25 років починається втрата ооцитів, а пік цього незворотнього процесу припадає на 35 років. В Україні дедалі більше жінок виявляють бажання народжувати після реалізації своєї кар'єри. Так, середній вік народження первістка наближається до 30 років. А кількість жінок, які вирішили відчути материнство після 40 років, стала у два з половиною рази більшою, ніж 20 років тому.

У зв'язку з цим лікування безпліддя необхідно здійснювати своєчасно за допомогою сучасних методів, насамперед допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Пошук причин і розроблення методів підвищення ефективності ДРТ є одним із актуальних завдань сучасної медицини.

Одна із причин неефективності програм ДРТ пов'язана з низькою відповіддю яєчників через збільшення частки «поганих відповідачів» серед жінок пізнього репродуктивного віку. Багато аспектів лікувальної тактики у таких жінок залишаються нез'ясованими. Практично єдиним методом

корекції низької відповіді яєчників вважається модифікація протоколів контрольованої оваріальної стимуляції (КОС).

Відомо про негативний вплив окислювального стресу на репродуктивну функцію. Надмірна кількість активних форм кисню є причиною поганої якості ооцитів. Відповідно, важливо при проведенні КОС забезпечити високий рівень антиоксидантного захисту ооцитів. Для оцінки роботи антиоксидантної системи організму людини використовують різноманітні критерії. Так, при проведенні КОС великий інтерес викликає дослідження рівнів мелатоніну в сироватці крові та фолікулярній рідині. Вчені сподіваються, що він зменшує наслідки окисного стресу за рахунок нейтралізації вільних радикалів. Доказова база ефективності мелатоніну в терапії жіночого безпліддя тільки формується, тому актуальним є вивчення можливості його застосування в жінок із безпліддям.

З огляду на вище викладене слід вважати, що дисертаційна робота Юзько Вікторії Олександрівни на тему «Особливості допоміжних репродуктивних технологій у пацієток із безпліддям, пов'язаним з відсутністю овуляції» є своєчасною і актуальною, оскільки спрямована на вирішення важливої задачі – підвищення ефективності лікування безпліддя в жінок із використанням допоміжних репродуктивних технологій шляхом оптимізації підготовки до КОС в циклах інтраплазматичного введення сперматозоїда в яйцеклітину (ICSI) для покращення якості отриманих ооцитів та ембріонів.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача. Основні положення дисертації, висновки роботи та практичні рекомендації логічно витікають з мети роботи, базуються на фактичних даних, є науково та об'єктивно обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі наукові узагальнення та являються логічним підсумком проведених досліджень. Застосовані в дисертації методи дослідження відповідають поставленим завданням, є сучасними і високоінформативними. Статистичний аналіз отриманих результатів проведений згідно принципів доказової медицини.

Результати проведеного дисертаційного дослідження опубліковано в 10 наукових роботах, чотири статті з яких у фахових журналах України, серед яких один журнал індексується в базі даних Scopus, одна стаття – в закордонному виданні, що індексується в базі даних Scopus.

Юзько В.О. у своєму дослідженні вирішує цілі та задачі, які направлені на підвищення ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) шляхом оптимізації підготовки до КОС в циклах ICSI, що призводить до покращення якості ооцитів та ембріонів.

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

Дисертаційна робота Юзько В.О. виконана згідно з планом наукових досліджень кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету на тему «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U110020), де дисертантка є співвиконавцем її фрагменту.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації.

Текст дисертації викладений в логічному порядку та на високому науковому рівні. Рукопис починається з анотації, яка викладена на 16 сторінках українською та англійською мовами, відповідає основним положенням щодо оформлення анотацій дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Наприкінці автором наведено список публікацій за темою дисертації.

Вступ містить матеріали, які обґрунтовують актуальність проведеного дослідження, мету та завдання дослідження. Визначені об'єкт та предмет дослідження, обґрунтовані обрані методи дослідження, доведена наукова новизна і практичне значення отриманих результатів з їх впровадженням, наведені відомості про апробацію результатів виконаної наукової роботи.

Об'єкт, предмет та основні методи дослідження викладені автором чітко, лаконічно, послідовно. Наведено зв'язок дослідження з державними науковими програмами. Вказано особистий висновок здобувача та відомості про апробацію результатів дослідження. В цілому, вступ містить усі

необхідні пункти. В ньому на основі аналізу сучасних міжнародних джерел літератури робиться висновок про необхідність вдосконалення алгоритму відбору та підготовки жінок із безпліддям до проведення КОС, пункції фолікулів та проведення запліднення.

Огляд літератури викладений на 21-й сторінці тексту. Автор аргументовано та послідовно наводить відомі дані наукової літератури щодо сучасних підходів до діагностики та лікування жіночого безпліддя. У чотирьох підрозділах детально подано сучасні дані щодо безпліддя як медичної та соціальної проблеми, основних принципів ефективного лікування безпліддя та застосування мелатоніну в програмах ДРТ при лікуванні безпліддя. Проведений автором аналіз засвідчує його високу обізнаність у літературних даних щодо даної проблеми та вміння доступно узагальнити і подати матеріал. З огляду літератури впливають ті недостатньо вивчені питання, які дисертант виніс, як завдання свого дослідження.

Розділ 2 «Матеріал і методи» викладений на 12 сторінках та проілюстрований двома рисунками. У даному розділі автор подає методологічний підхід, дизайн та об'єм дослідження, опис задіяних для досягнення мети і вирішення поставлених завдань методів дослідження, а також розподіл жінок на групи дослідження. Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм «Microsoft Office Excell» та «Statistica 7.0». Результати автор вважав статистично достовірними тоді, коли отриманий рівень достовірності був меншим від прийнятого рівня, тобто $p < 0,05$.

В наступних розділах (третій, четвертий, п'ятий) здобувачем викладено отримані власні результати дослідження відповідно до поставлених мети та завдань. Розділи власних досліджень проілюстровано за допомогою таблиць та діаграм для кращого сприйняття матеріалу.

Розділ 3 «Ретроспективний аналіз амбулаторних медичних карт жінок із безпліддям, яким здійснювали контрольовану оваріальну стимуляцію, пункцію фолікулів та заморожування ембріонів» складається із 2 підрозділів.

В підрозділі 3.1 подана характеристика загальноклінічних даних жінок-донорів ооцитів та пацієнок із безпліддям. Підрозділ 3.2 висвітлює аналіз гормонального статусу у обстежених жінок-донорів ооцитів та пацієнок із безпліддям. Розділ містить 6 таблиць та завершується посиланнями на бібліографію праць здобувача, в яких опубліковано основні результати, що наведені у розділі.

Розділ 4 присвячений результатам дослідження рівня мелатоніну в сироватці крові та фолікулярній рідині в обстежених жінок, а саме жінок-донорів ооцитів, пацієнок, які за два тижні до та під час КОС приймали препарат мелатоніну, та пацієнок, які не приймали препарат мелатоніну та стимулювались по аналогічній схемі. Завершується даний розділ бібліографічним посиланням на фахові публікації автора.

У розділі 5 «Ембріологічні показники та частота настання вагітності у жінок із безпліддям в програмах допоміжних репродуктивних технологій при застосуванні мелатоніну» наведено розподіл пацієнок із безпліддям для аналізу отриманих результатів дослідження, представлено дані про ембріологічні показники та наведена частота настання вагітності у жінок із безпліддям в програмах ДРТ при застосуванні мелатоніну. Розділ проілюстровано трьома рисунками та містить аргументований підсумок, а також перелік публікацій, в яких здобувач оприлюднив фрагменти дослідження.

У наступному розділі автором наведено ґрунтовний аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження, порівняно власні результати з результатами інших дослідників, що свідчить про обізнаність здобувача в питаннях даного наукового дослідження.

Висновки дисертації ґрунтуються на матеріалах власних досліджень, логічно пов'язані з метою, завданнями та змістом роботи, а отримані кінцеві результати ефективності розробленого алгоритму застосування мелатоніну в пацієнок із безпліддям вказують на необхідність його подальшого впровадження в клінічну практику.

Сформульовані практичні рекомендації дають змогу лікарям акушерам-гінекологам використовувати алгоритм застосування мелатоніну при лікуванні пацієнок із безпліддям.

Джерела використаної літератури відповідають темі дисертації, список містить 295 джерел, з яких 106 – кирилицею та 189 – латиницею. Бібліографічний опис використаних джерел оформлений за допомогою Springer Vancouver Style, що віднесений до рекомендованого переліку стилів з розміщенням їх у структурі рукопису дисертації відповідно «Вимог до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Додатки до дисертації містять список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації.

Результати кожного з розділів власних досліджень Юзько В.О. опубліковані в рецензованих журналах високого рівня та апробовані на українських і міжнародних науково-практичних конференціях.

Науковий рівень дисертаційної роботи Юзько В.О. та підтверджуючих її публікацій відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. Новизна результатів роботи полягає у новому рішенні актуального завдання репродуктивної медицини – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в жінок із безпліддям при використанні ДРТ на основі вдосконаленої методики підготовки пацієнок із безпліддям до пункції фолікулів та забору яйцеклітин. Одержано нові дані щодо вмісту мелатоніну в сироватці крові та в фолікулярній рідині в пацієнок із безпліддям при використанні ДРТ. Визначено показання до застосування препаратів мелатоніну при підготовці жінок до ДРТ та при проведенні КОС. В дослідженні визначена складова гормонального профілю крові, даних овуляторного резерву, рівня мелатоніну в сироватці крові пацієнок та їх фолікулярній рідині, показників кількості та якості ооцитів, відповідно, ембріонів. Доведено, що включення мелатоніну в комплекс

медикаментозної підготовки до КОС в програмах ДРТ сприяло підвищенню якості ооцитів та ембріонів і, відповідно, підвищенню ефективності лікування безпліддя з використанням ДРТ. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність вдосконалення алгоритму відбору та підготовки жінок із безпліддям до проведення КОС, пункції фолікулів та проведення запліднення. Новизну отриманих даних підтверджує аналіз і порівняння їх з даними 295 наукових праць.

Всі розділи дисертації Юзько В.О. достатньо висвітлені у наукових працях, які є сучасними науковими роботами, що підготовлені на високому рівні та опубліковані у провідних спеціалізованих виданнях. Ці роботи повною мірою висвітлюють основні результати досліджень, є актуальними, містять наукову новизну і мають практичне значення.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Результати наукового дослідження, сформульовані наукові положення, висновки та рекомендації ґрунтуються на значному об'ємі клінічної роботи – загалом обстежено 89 жінок, з яких 76 – пацієнтки із безпліддям, що є повністю адекватним для отримання достовірних результатів досліджень та їх правильного тлумачення. Дисертанткою було самостійно виконано належний математично-статистичний аналіз отриманих даних із використанням сучасного програмного забезпечення. Дослідження виконані з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр). Дисертантка грамотно та змістовно оформила наукові положення та отримані результати, відобразила їх у висновках дисертації та сформулювала практичні рекомендації, які є достовірними та науково обґрунтованими.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Дисертаційна робота Юзько В.О. виконана на високому науковому рівні. Дисертанткою було

здійснено фундаментальний огляд наявних літературних джерел в Україні і в міжнародних наукових виданнях, що показало глибоке розуміння проблематики, спроможність самостійно планувати та вирішувати наукові задачі. Дисертантом опановано методику КОС, пункції фолікулів, ембріотрансфера, цифрової обробки та статистичного аналізу отриманих даних.

Результати проведеного дисертаційного дослідження опубліковано в 10 наукових роботах, чотири статті з яких у фахових журналах України, серед яких один журнал індексується в базі даних Scopus, одна стаття – в закордонному виданні, що індексується в базі даних Scopus. Також результати наукової роботи представлені на профільних спеціалізованих наукових заходах. Дисертантка оволоділа методикою наукової діяльності в об'ємі достатньому для ступеня доктора філософії і є самостійним дослідником.

Теоретичне значення результатів дослідження. Автором наведено теоретичне узагальнення та нове рішення актуального завдання акушерства та гінекології, зокрема репродуктивної медицини, – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в жінок із безпліддям при використанні ДРТ на основі вдосконаленої методики підготовки пацієнток з безпліддям із використанням препарату мелатоніну до пункції фолікулів та забору яйцеклітин.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичної роботи акушерів-гінекологів, зокрема репродуктологів у якості алгоритму підготовки безплідних жінок до проведення КОС, пункції фолікулів та забору яйцеклітин запропонований алгоритм, який включає призначення курсу препаратів, що вміщують мелатонін. В закладах охорони здоров'я, що займаються лікуванням безпліддя методами ДРТ, при плануванні програми ICSI у пацієнток із безпліддям доцільно призначати препарат мелатоніну по 3 мг внутрішньо на ніч за 30 хвилин до сну впродовж місяця, з урахуванням двох тижнів до початку менструації та двох тижнів під час КОС до пункції фолікулів з метою забору ооцитів.

Про практичну значимість дисертаційного дослідження свідчить і той факт, що його результати впроваджені в клінічну практику КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя» (м. Чернівці).

Використання сучасних методик, новизна матеріалу та висока якість ілюстративного матеріалу дають підстави для використання матеріалів дисертації під час викладання акушерства та гінекології у закладах вищої медичної освіти. Основні наукові і теоретичні положення дисертаційного дослідження вже використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету при підготовці студентів, лікарів-інтернів і лікарів-курсантів.

Зауваження і побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертація Юзько В.О. виконана якісно, викладання матеріалу логічне та послідовне. У процесі ознайомлення з дисертацією виявлені незначні стилістичні та орфографічні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукової вагомості та практичної значущості даного дисертаційного дослідження. Зауважень принципового характеру до змісту та оформлення немає, але їх врахування сприяло б більш якісному сприйняттю матеріалів дисертації.

У якості дискусії дисертанту запропоновано відповісти на наступні запитання:

1) Чим пояснюється Ваш вибір дослідити саме вплив мелатоніну на ефективність програм ДРТ?

2) Чому для «чистоти експерименту» Ви не досліджували вплив мелатоніну при незмінних рівнях інших гормонів в організмі пацієток, які виробляються у відповідь на циркадний ритм, наприклад, гормонів щитоподібної залози?

3) Чи виникали у пацієток при прийомі мелатоніну алергічні реакції чи інші побічні ефекти?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Перевірка дисертаційної роботи на подібність тексту за допомогою антиплагіатного сервісу «Unicheck» виявила високий ступінь оригінальності


роботи, який становить 90,27%. Порухення авторкою правил академічної доброчесності не виявлено.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Юзько Вікторії Олександрівни на тему «Особливості допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок із безпліддям, пов'язаним з відсутністю овуляції», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії, галузь знань 22 - «Охорона здоров'я», 222 - «Медицина», є завершеною, самостійною науковою працею, що містить нові наукові положення. Викладені положення розв'язують важливу науково-практичну задачу клінічної медицини – підвищують ефективність лікування безпліддя в жінок із використанням допоміжних репродуктивних технологій шляхом оптимізації підготовки до КОС в циклах інтраплазматичного введення сперматозоїда в яйцеклітину.

За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Юзько Вікторії Олександрівни у повній мірі відповідає вимогам «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 № 44 від 12 січня 2022 р. та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент
професор кафедри акушерства
та гінекології імені І.Д.Ланового
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України,
д.мед.н., професор




Наталія ГЕНИК