

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук, професора Стефана Володимировича Хміля на дисертаційну роботу Юзько Вікторії Олександрівни «Особливості допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток 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 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 10 від 23.02.2023 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»

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Частота безплідних шлюбів становить біля 20% в популяції та не має тенденції до зниження. Сьогодні допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) зайняли основне місце при лікуванні безпліддя. Але й вони не дають повної гарантії подолання безпліддя. Це пов'язано з цілим рядом факторів, які негативно впливають на їх ефективність, зокрема, вік пацієнтки, тривалість анамнезу безпліддя та застосованих раніше методів лікування, овуляторного резерву, правильності відбору пацієнток та вибору методу запліднення, якості яйцеклітин та ембріонів, багатьох інших складових. В той же час, допоміжні репродуктивні технології постійно удосконалюються.

Овуляторний резерв яєчників в програмах запліднення відіграє вирішальну роль, оскільки від нього залежить кількість отриманих яйцеклітин та їх якість, тобто життєздатність. В останні роки увагу вчених привернув мелатонін як можливий маркер овуляторного резерву та ефективності запліднення в цілому. На сьогодні отримано безліч

переконливих даних про вплив мелатоніну на процеси статевого дозрівання і репродукції. Про це, зокрема, свідчить виявлення рецепторів до даного гормону в репродуктивних органах і наявність рецепторів до статевих стероїдів в епіфізі. Існує гіпотеза, що мелатонін володіє антигонадотропними властивостями. У людини різке зниження рівня мелатоніну в період статевого дозрівання, що триває в середньому до 20-річного віку, сприяє активації гонадотропної функції гіпофіза, виробленню фолікулостимулюючого гормону і лютеїнізуючого гормону, які стимулюючи впливають на статеві залози. Цей механізм забезпечує включення репродуктивної функції. Мелатонін бере участь у регуляції багатьох важливих фізіологічних процесів, таких як дозрівання і розвиток статевих органів, регуляція менструального циклу.

Аналіз сучасних літературних джерел свідчить, що не зважаючи на досягнення у вивченні ролі мелатоніну в репродуктивній медицині, цілий ряд питань залишається не дослідженими, зокрема, застосування препаратів мелатоніну для підвищення ефективності ДРТ.

Враховуючи вищенаведене, можна вважати, що дисертаційна робота Юзько Вікторії Олександрівни на тему «Особливості допоміжних репродуктивних технологій у пацієток із безпліддям, пов'язаним з відсутністю овуляції», яка присвячена підвищенню ефективності лікування безпліддя в жінок із використанням допоміжних репродуктивних технологій шляхом оптимізації підготовки до контрольованої оваріальної стимуляції в циклах інтраплазматичного введення сперматозоїда в яйцеклітину для покращення якості отриманих ооцитів та ембріонів, є, безсумнівно, актуальною науковою задачею, вирішення якої має теоретичну та практичну значущість.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна праця Юзько В.О. є частиною науково-дослідницької роботи кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти

Буковинського державного медичного університету «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 0121U110020). Здобувач була співвиконавцем зазначеної теми.

3. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Текст дисертації викладений в логічному порядку та на високому науковому рівні. У дослідженні були поставлені зрозумілі цілі та задачі, які направлені на покращення якості ооцитів та ембріонів шляхом оптимізації підготовки до контрольованої оваріальної стимуляції в циклах інтраплазматичного введення сперматозоїда в яйцеклітину. В цілому, це призводить до підвищення ефективності лікування безпліддя в жінок із використанням допоміжних репродуктивних технологій. Для вирішення поставлених задач було реалізовано дизайн проспективного, відкритого, контрольованого в пацієток із безпліддям дослідження: підбір пацієток для груп дослідження, процес збору і аналізу одержаних даних, розробка методології застосування мелатоніну в пацієток із безпліддям. Отримані результати оформлені у зрозумілий спосіб із вказанням статистичних методів обробки та статистичних достовірностей.

Першим структурним елементом у рукописі є «Анотація» (стор. 2-17) українською та англійською мовами, яка відповідає основним положенням щодо оформлення анотацій дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Далі автор наводить список публікацій за темою дисертації.

У «Вступі» (стор. 23-31) здобувач аргументовано вказав на актуальність проведеного дослідження, сформулював мету та шість завдань дослідження; визначив об'єкт та предмет дослідження; обґрунтував обрані методи дослідження; довів наукову новизну і практичне значення отриманих результатів з їх впровадженням; навів відомості про апробацію результатів виконаної наукової роботи.

У розділі 1 «Огляд літератури», який викладений на 21-й сторінці (стор. 32-52), автор аргументовано та послідовно наводить відомі дані наукової літератури щодо сучасних підходів до діагностики та лікування безпліддя в жінок. У чотирьох підрозділах детально подано сучасні дані щодо: безпліддя як медичної та соціальної проблеми (підрозділ 1.1), основних принципів ефективного лікування безпліддя (підрозділ 1.2) та застосування мелатоніну в програмах ДРТ при лікуванні безпліддя (підрозділ 1.3). 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.

У розділі 2 «Матеріал і методи» (стор. 53-64) 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.

Даний розділ проілюстровано двома рисунками. Усі методи дослідження, що автор наводить у Розділі 2 рукопису дисертації, вдало поєднані між собою та відповідають поставленим меті й завданням.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм «Microsoft Office Excell» та «Statistica 7.0». Результати вважав статистично достовірними тоді, коли отриманий рівень достовірності був меншим від прийнятого рівня, тобто $p < 0,05$.

Розділи 3-5 (стор. 65-81) містять логічне та послідовне викладення отриманих здобувачем власних результатів дослідження відповідно до поставлених мети та завдань дослідження. Розділи власних досліджень проілюстровано за допомогою таблиць та діаграм для кращого сприйняття матеріалу.

Розділ 3 рукопису дисертації (стор. 65-73), представлений на 9 сторінках та побудований із 2 підрозділів. Підрозділ 3.1 присвячений

характеристиці загальноклінічних даних жінок-донорів ооцитів та пацієнок із безпліддям. У підрозділі 3.2 автор висвітлює гормональний статус 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.

У розділі 4 (стор. 74-75) автором описано результати 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 стимуляції овуляції приймали препарат мелатоніну, та пацієнок, які не приймали препарат мелатоніну та стимулювались по аналогічній схемі. Результати дослідження проілюстровано таблицею. Завершується даний розділ аргументованим підсумком та бібліографічним посиланням на фахові публікації автора.

У розділі 5 (стор. 76-81) наведено розподіл пацієнок із безпліддям для проведення дослідження (підрозділ 5.1), представлено дані про ембріологічні показники (підрозділ 5.2) та наведена частота настання вагітності у жінок із безпліддям в програмах ДРТ при застосуванні мелатоніну (підрозділ 5.3). Розділ проілюстровано трьома рисунками. Наприкінці розділ 5 теж містить аргументований підсумок та перелік публікацій, в яких здобувач оприлюднив фрагменти дослідження.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» (стор. 82-104) автор проводить ґрунтовний аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження з результатами інших дослідників, вдало порівнює свої результати з їхніми даними, що свідчить про обізнаність здобувача в питаннях наукового дослідження.

Висновки у кількості 6 (стор. 105-106), які сформулював автор, логічно впливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають меті та завданням дослідження, побудовані за змістом дисертації. Водночас, висновки достатньо широко висвітлені в наукових публікаціях здобувача.

У розділі «Практичні рекомендації» (стор. 107) наведено алгоритм застосування мелатоніну при плануванні програми ICSI у пацієнок із безпліддям.

Бібліографічний список використаних джерел (стор. 108-146) містить 295 джерела, 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.

Завершують рукопис Додатки до дисертації, які теж оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року і містять список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації.

Кожен з розділів власних досліджень підкріплений публікаціями, де чітко визначений вклад здобувача – набір та оброблення матеріалів, аналіз результатів, написання статей. Результати дослідження опубліковані в рецензованих журналах високого рівня та апробовані на українських і міжнародних науково-практичних конференціях.

Науковий рівень даної дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає високим критеріям ступеня доктора філософії.

4. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

У роботі 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 пацієнок із безпліддям до пункції фолікулів та забору яйцеклітин.

Встановлено значимість визначення рівню мелатоніну в крові в жінок із безпліддям при підготовці до контрольованої оваріальної стимуляції в програмах ДРТ. Визначена складова гормонального профілю крові, даних овуляторного резерву, рівня мелатоніну в сироватці крові пацієток та їх фолікулярній рідині, показників кількості та якості ооцитів, відповідно, ембріонів. Доведено, що включення мелатоніну в комплекс медикаментозної підготовки до контрольованої оваріальної стимуляції в програмах ДРТ сприяло підвищенню якості ооцитів та ембріонів і, відповідно, підвищенню ефективності лікування безпліддя з використанням ДРТ.

Одержано нові дані щодо вмісту мелатоніну в сироватці крові та в фолікулярній рідині в пацієток із безпліддям при використанні ДРТ. Визначено показання до застосування препаратів мелатоніну при підготовці жінок до ДРТ та при проведенні контрольованої стимуляції яєчників.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність вдосконалення алгоритму відбору та підготовки жінок із безпліддям до проведення контрольованої стимуляції яєчників, пункції фолікулів та проведення запліднення.

Таким чином, наукова новизна результатів, висновків та рекомендацій, наведених у дисертації, є безсумнівною.

За темою дисертації опубліковано 10 наукових робіт, 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. Ці роботи повною мірою висвітлюють основні результати досліджень, є актуальними, містять наукову новизну і мають практичне значення. З урахуванням наведених задач дослідження слід вважати, що всі розділи дисертації Юзько В.О. достатньо висвітлені у наукових працях.

5. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дослідні групи пацієнтів ретельно підібрані. Загалом обстежено 89 жінок, з яких 76 – пацієтки із безпліддям, що є повністю адекватним для

отримання достовірних результатів досліджень та їх правильного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично значущими. 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). Наукові положення, висновки дисертації та практичні рекомендації, що випливають із фактичного матеріалу виконаної роботи, є достатньо обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

6. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Юзько В.О. показала високий рівень наукового підходу до поставлених задач, глибоке розуміння проблематики, спроможність самостійно планувати та вирішувати наукові задачі. Дисертантом опановано методику контрольованої оваріальної стимуляції, пункції фолікулів, ембріотрансфера, цифрової обробки та статистичного аналізу отриманих даних.

На основі даних проведеного дослідження Юзько В.О. написано і подано до друку наукові статті у рецензовані журнали, а також презентацію результатів на профільних спеціалізованих наукових заходах. На основі вищевикладеного вважаю, що Юзько В.О. оволоділа методикою наукової діяльності в об'ємі достатньому для ступеня доктора філософії і є самостійним дослідником.

7. Теоретичне значення результатів дослідження

полягає у тому, що 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 із безпліддям, із використанням препарату мелатоніну до пункції фолікулів та забору яйцеклітин.

8. Практичне значення одержаних результатів

Для практичної роботи акушерів-гінекологів, зокрема репродуктологів у якості алгоритму підготовки безплідних жінок до проведення контрольованої стимуляції яєчників, пункції фолікулів та забору яйцеклітин запропонований алгоритм, який включає призначення курсу препаратів, що вміщують мелатонін.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя» (м. Чернівці).

Основні наукові і теоретичні положення дисертаційного дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету при підготовці студентів, лікарів-інтернів і лікарів-курсантів.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

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 контрольованої стимуляції яєчників до пункції фолікулів з метою забору ооцитів.

Матеріали дисертаційної роботи рекомендується використовувати під час викладання акушерства та гінекології у закладах вищої медичної освіти.

Використання сучасних методик, новизна матеріалу та висока якість ілюстративного матеріалу, дають підстави для використання матеріалів дисертації при написанні монографій, підручників та навчальних посібників з відповідної тематики.

10. Зауваження і побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення.

Дисертація Юзько В.О. викликає позитивне враження, але не позбавлена деяких зауважень, а саме в дисертації є поодинокі граматичні помилки та стилістичні вислови. Ці зауваження суттєво не впливають на якість наукового дослідження, але їх врахування сприяло б більш якісному сприйняттю матеріалів дисертації. Крім цього, бажано було б знати думку автора щодо наступних питань дискусійного характеру, а саме:

1) Чим пояснюється розподіл пацієток по групам, здійснений дисертантом?

2) Мелатонін – «гормон темряви». Чи не доцільніше було б порівняти вплив прийому препарату мелатоніну у жінок із безпліддям, які дотримуються світлового режиму, та в тих, що його не дотримуються?

3) Чи проводилась подальша оцінка та спостереження за перебігом вагітності у пацієток?

11. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Під час ознайомлення з матеріалами дисертації та аналізу наукових публікацій здобувача фактів академічного плагіату не виявлено. Тестування за допомогою антиплагіатного сервісу «Unicheck» засвідчило унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі – 90,27%, що дозволяє стверджувати про відсутність порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

12. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Юзько Вікторії Олександрівни на тему «Особливості допоміжних репродуктивних технологій у пацієток із безпліддям, пов'язаним з відсутністю овуляції», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Андрієць О.А. та представлена на здобуття ступеня доктора філософії, галузь знань 22 - «Охорона здоров'я», 222 - «Медицина», є завершеною, самостійною науковою працею, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У роботі подано науково-обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують важливу

науково-практичну задачу клінічної медицини – підвищують ефективність лікування безпліддя в жінок із використанням допоміжних репродуктивних технологій шляхом оптимізації підготовки до контрольованої оваріальної стимуляції в циклах інтраплазматичного введення сперматозоїда в яйцеклітину.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні і за актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю висновків і положень, науковою новизною, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом МОН України № 40 від 12.01.2017, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

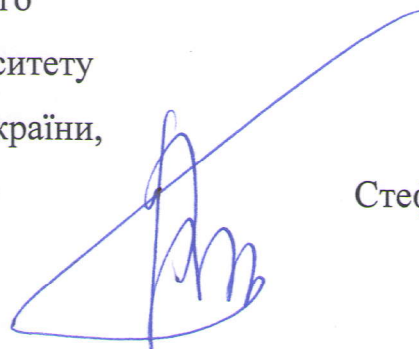
професор кафедри акушерства

та гінекології № 1 Тернопільського

національного медичного університету

імені І.Я.Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



Стефан ХМІЛЬ

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

