

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

**Гзгзяна Александра Мкртчичевича на диссертационную работу
Агаджанян Дианы Сейрановны на тему «Влияние окислительного
стресса на исходы программ лечения бесплодия методами
вспомогательных репродуктивных технологий», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Актуальность исследования

В настоящее время бесплодие является актуальной проблемой во всех странах мира. Общеизвестно, что вспомогательные репродуктивные технологии являются наиболее эффективным способом преодоления бесплодия, тем не менее частота наступления беременности в программах ВРТ не превышает 30-40%.

Сохранение оптимального редокс статуса является одним из важнейших условий поддержания клеточного гомеостаза и осуществления физиологических процессов в организме. Прооксиданты являются необходимыми участниками механизмов неспецифической защиты, синтеза биологически активных веществ, регуляции проницаемости мембран и др. Однако, избыточное их образование, наряду с недостаточностью антиоксидантной системы, ведет к накоплению токсичных реактивных форм кислорода, которые повреждают липиды и ДНК клетки, что является патогенетическим фактором развития многих заболеваний, в том числе репродуктивной системы, поскольку установлено, что при бесплодии нарушен баланс между генерацией активных форм кислорода и антиоксидантной способностью.

В настоящее время отсутствуют биохимические критерии оценки качества гамет, которые используются в циклах ЭКО/ИКСИ, что, несомненно, влияет на эффективность циклов ЭКО и частоту наступления беременности в цикле. Одним из таких критериев, может явиться оценка показателей, отражающих уровень окислительного стресса в

биологическом материале половых партнеров в программах ВРТ. Предлагаемые на сегодняшний день методы оценки окислительного стресса у пациента сфокусированы на выявлении особенностей ферментных и неферментных антиоксидантных систем, с определением внутривитального спектра молекул, что нельзя признать оптимальным подходом, поскольку подобные тесты сложно интерпретировать в клинике. К ограничению их использования в клинической практике также относится их высокая стоимость.

Вследствие этого, оценка маркеров окислительного стресса на основании определения общей антиоксидантной способности и свободных радикалов в биологическом материале может явиться эффективным интегральным лабораторным показателем, оценивающим качество биологического материала у супружеских пар с бесплодием различного генеза, что позволит повысить эффективность программ ВРТ.

Исходя из изложенного выше, диссертационная работа Агаджанян Дианы Сейрановны, посвященная изучению влияния окислительного стресса на исходы программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий, представляет большой научный интерес, является современной и актуальной.

Научная новизна

Диссертационная работа Агаджанян Д.С. имеет безусловную научную новизну. В рамках диссертационной работы на достаточной выборке супружеских пар с различными факторами бесплодия было изучено влияние окислительного стресса на исходы программ лечения бесплодия методами ВРТ.

При проведении программ ВРТ у пациенток с бесплодием определены факторы, приводящие к повышению уровня активных форм кислорода в периферической крови.

На основании маркеров окислительного стресса в биологическом материале пациенток с бесплодием была предложена математическая модель прогнозирования частоты наступления беременности и ее пролонгирования до 12 недель гестации. Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Практическая значимость

Практическая значимость исследования отражается полученными результатами, которые позволили оценить влияние активных форм кислорода и антиоксидантной защиты в биологическом материале на эмбриологический этап в программах ВРТ у супружеских пар с бесплодием различного генеза.

Разработан персонифицированный алгоритм ведения супружеских пар с повышенным уровнем окислительного стресса в биологических жидкостях. Основные положения и выводы исследования внедрены и используются в практической работе отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Леонова Б.В. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работ, в том числе 3- в рецензируемых ВАК научных изданиях.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 104 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 4 рисунками, содержит 17 таблиц. Диссертация изложена доступным литературным языком. Название диссертации точно отражает суть работы.

Во введении автором подчеркнута актуальность проделанной работы, точно сформулирована цель исследования, определены задачи, в полной мере соответствующие обозначенной цели. Также в данном разделе отражены научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования.

Первая глава посвящена обзору современных литературных данных по теме исследования. Автором описано влияние окислительного стресса на параметры фолликуло-, оогенеза, сперматогенеза и раннего эмбриогенеза. Рассмотрены особенности терапии антиоксидантными препаратами у супружеских пар с различными типами бесплодия до вступления в программы ВРТ. Текст обзора освещает 67 российских и зарубежных научных источников.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автором подробно изложены дизайн исследования, критерии включения/исключения в исследование, а также объективные методы обследования – общеклинические, инструментальные и лабораторные. В качестве специальных методов исследования проводилась оценка качества эмбрионов при помощи световой микроскопии (Nikon TE 300, общее увеличение x400); определение уровня свободных радикалов в пересчете на молярную концентрацию перекиси водорода (H_2O_2) в биологических жидкостях с помощью прибора FORM 3000 с использованием набора FORT и измерение суммарной антиоксидантной активности в пересчете на молярную концентрацию витамина Е (ммоль/л, экв.тролокса) в периферической крови, эякуляте и фолликулярной жидкости с помощью прибора FORM 3000 с использованием набора FORD. Объем выборки и количество исследований вполне достаточны, что позволило решить сформулированные автором задачи. Используемые в работе методы статистической обработки данных современны, адекватны решаемым задачам и не вызывают сомнения в правильности полученных результатов.

В третьей главе приведены клинико-anamнестические и лабораторные характеристики, включенных в исследование супружеских пар с женским фактором бесплодия. У всех пациенток, включенных в исследование проведен тщательный анализ соматического, акушерско-гинекологического, репродуктивного анамнеза, также подробно описаны эмбриологические показатели программ лечения бесплодия методами ВРТ. Были выделены группы риска по высокому уровню окислительного стресса (наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия, продолжительная стимуляция овуляции более 9 дней и ИМТ женщины более 25 кг/м²). Представленные результаты в данной главе проанализированы современными методами статистического анализа и иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков.

В четвертой главе приведены клинико-anamнестические и лабораторные характеристики, включенных в исследование супружеских пар с мужским фактором бесплодия. У всех супружеских пар, включенных в исследование проведен тщательный анализ соматического, акушерско-гинекологического, репродуктивного анамнеза, также произведена оценка параметров эякулята супругов в день трансвагинальной пункции.

В третьей и четвертой главе автором была проведена подробная оценка влияния маркеров окислительного стресса эмбриологический этап, а также на исходы программ лечения бесплодия методами ВРТ у супружеских пар с различными типами бесплодия.

В пятой главе «Обсуждение полученных результатов» подробно представлены основные результаты исследования и сопоставлены с данными других авторов. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко и логично, исходя из полученных результатов соответствуют целям и задачам исследования. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к работе нет. Однако, при представлении непараметрических

показателей в сравниваемых группах, на мой взгляд, более информативным является их представление в формате медианы и 25 и 75-го квартилей.

В ходе ознакомления с работой возник вопрос, которых хотелось обсудить в порядке дискуссии: Как вы считаете при каком уровне исследуемых Вами параметров оксидативного стресса в фолликулярной жидкости, крови и семенной жидкости применение антиоксидантов может быть наиболее эффективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Агаджанян Дианы Сейрановны на тему «Влияние окислительного стресса на исходы программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий», выполненная под руководством доцента, доктора медицинских наук Смольниковой Вероники Юрьевны и кандидата биологических наук Красного Алексея Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена решению актуальной задачи современной медицины- изучению влияния маркеров окислительного стресса на эмбриологический этап в программах ВРТ, а также на эффективность программы ЭКО/ИКСИ у супружеских пар с бесплодием различного генеза.

По объему проведенного исследования, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Агаджанян Дианы Сейрановны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакциях постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее диссертант заслуживает присуждения искомой ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство
и гинекология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением
вспомогательных репродуктивных
технологий ФГБНУ «НИИ акушерства,
гинекологии и репродуктологии имени
Д.О. Отта» Минобрнауки России
199034, г. Санкт-Петербург,
ул. Менделеевская линия д.3,
тел.: +7 (812) 328 -23- 61
e-mail: iagmail@ott.ru



Гзгзян Александр Мкртичевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гзгзяна А.М. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ
«НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отта»
Минобрнауки России
Кандидат медицинских наук



Пачулия Ольга Владимировна

«24» апреля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Минобрнауки России, 199034, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д.3, тел. +7 (812) 328-23-61, e-mail: iagmail@ott.ru