

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

**диссертационной работы 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**

С каждым годом число бесплодных пар репродуктивного возраста растет не только в нашей стране, но и за рубежом. На данный момент наиболее эффективным методом преодоления бесплодия являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Несмотря на быстрые темпы развития в медицине, улучшение диагностики бесплодия и появление новых методов его лечения, частота бесплодия в мире не имеет тенденции к снижению.

По разным данным, в 10-15% случаев не удается уточнить точную причину отсутствия наступления беременности у супружеских пар, что носит название бесплодие неясного генеза. Окислительный стресс, который характеризуется избыточной продукцией свободных радикалов или снижением антиоксидантной защиты в организме рассматривают, как одну из причин, приводящих к возникновению бесплодия. В основе нормального функционирования клеток лежат свободнорадикальные реакции, при этом избыточная продукция свободных радикалов приводит к снижению качества клеточного материала и частоты оплодотворения и, как следствие, ухудшению исходов лечения методами ВРТ.

В связи с вышеизложенным, оценка выраженности параметров оксидативного стресса в фолликулярной жидкости, эякуляте и периферической крови обоих супругов является перспективным направлением, которое позволит прогнозировать качество получаемого материала. Помимо этого, назначение антиоксидантной терапии у супружеских пар с выраженным окислительным стрессом снизит вероятность получения эмбрионов плохого качества.

Таким образом, актуальность исследования не вызывает сомнений.

Автореферат диссертационной работы написан согласно традиционному плану. Содержание автореферата отражает информацию о проведенном исследовании в полном объеме. Цель исследования сформулирована четко, задачи исследования в полной мере соответствуют поставленной цели. Достаточная выборка пациентов и использование современных статистических методов обработки данных позволяют обеспечить достоверность выявленных закономерностей. Результаты работы представлены корректно и не вызывают сомнений. Полученные данные проиллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов. По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы, все напечатаны в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК.

Научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования Агаджанян Дианы Сейрановны не вызывает сомнений. Сформулированные практические рекомендации вносят существенный вклад в развитие репродуктивной медицины.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Судя по автореферату, диссертационное исследование Агаджанян Дианы Сейрановны на тему «Влияние окислительного стресса на исходы программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий» является законченным исследованием, выполненным на актуальную тему и обладающим необходимым уровнем новизны и практической значимости, полностью соответствует критериям, содержащимся в пункте 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант Агаджанян Диана

Сейрановна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Главный специалист по ЭКО ГК «Мать и дитя»,
Главный врач клиники «Мать и дитя»,
кандидат медицинских наук

«19» 04 _____ 2023 года

Камилова Дилором Пулатовна

Подпись к.м.н. Камиловой Д.П. «заверяю»:
Исполнительный директор
клиники «Мать и дитя»

Лях Вадим Анатольевич

117036, г. Москва, Можайское шоссе, д.2
тел.: +7 (800) 700-70-01
e-mail: kuntsevo@meclinics.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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

В настоящее время бесплодие считается глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей около 15% супружеских пар во всем мире. При этом в последние годы, несмотря на успешное развитие методов вспомогательных репродуктивных технологий вопросы повышения эффективности лечения бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения остаются по-прежнему актуальными. Одним из важных факторов, влияющих на положительный исход в программах ВРТ является качества получаемого клеточного материала. Существуют различные системы оценки качества гамет и эмбрионов в условиях *in vitro*, при этом основная роль принадлежит морфологической оценке на эмбриологическом этапе программы ЭКО. Известно, что активные формы кислорода при высоких концентрациях обладают повреждающим действием и могут нарушать развитие ооцита и сперматозоида, и как следствие, ухудшать качество получаемого эмбриона. При этом, по мнению ряда авторов, выработка АФК в физиологических концентрациях необходима для нормального развития и функционирования половых клеток. Исходя из вышеизложенного, определение уровня активных форм кислорода и антиоксидантной защиты в сыворотке крови, фолликулярной жидкости и эякуляте позволит идентифицировать новые биомаркеры для оценки качества эмбрионов, а также прогнозировать его дальнейшую успешную имплантацию.

Внедрение результатов исследования в практику и ее апробация соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Основные материалы исследования изложены в 3 печатных работах, все из

которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Автореферат диссертационной работы Агаджанян Д.С. дает полное представление о широте и значимости проведенного автором исследования, хорошо отражает основные положения работы, сформулированные в выводах и практических рекомендациях. Количество семейных пар, включенных в исследование, и объем проведенного исследования достаточны для установления статистической достоверности.

Четко сформулирована цель исследования - прогнозирование исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ путем оценки уровня активных форм кислорода и антиоксидантной защиты в периферической крови, фолликулярной жидкости и эякуляте у супружеских пар с различными типами бесплодия.

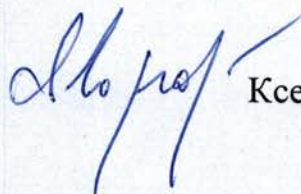
Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы Агаджанян Дианы Сейрановны не вызывает сомнений. В работе проведена подробная оценка клинико-anamnestических характеристик включенных в исследование супружеских пар с различными типами бесплодия, также оценено влияние активных форм кислорода и антиоксидантной защиты на морфологическое качество эмбрионов и исходы программ ВРТ. На основании проведенного исследования представлен алгоритм ведения супружеских пар с повышенным уровнем окислительного стресса в биологических жидкостях.

Принципиальных замечаний по результатам, представленным в автореферате, и их оформлению нет.

Диссертационная работа Агаджанян Дианы Сейрановны на тему «Влияние окислительного стресса на исходы программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий» является законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее диссертант – Агаджанян Д.С. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Заведующая филиалом № 3 ЦВРТ
ГБУЗ «ГКБ им.В.В.Виноградова ДЗМ»,
доктор медицинских наук, профессор,
119331, г. Москва, проспект
Вернадского, д.33А
тел.: 8 (499) 138 -23- 76
e-mail: repro21@yandex.ru



Ксения Александровна Яворовская

Подпись доктора медицинских наук, профессора К.А. Яворовской. заверяю:

Специалист по кадрам



А.В. Сафронов

«19» 04

2023 г.

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

**диссертационной работы 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**

В настоящее время бесплодие является актуальной проблемой для очень большого числа людей- как женщин, так и мужчин. Современная медицина добилась значительных успехов в вопросе лечения бесплодия, при этом несмотря на постоянное совершенствование программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), только в 35% случаев перенесенный эмбрион успешно имплантируется с последующим развитием беременности.

Успешная имплантация эмбриона представляет собой сложный процесс, который зависит от качества перенесенного эмбриона в полость матки, так и от рецептивности эндометрия. Несмотря на значительный прогресс в области ВРТ, неудачи имплантации по-прежнему затрагивают многочисленные бесплодные пары во всем мире, при этом менее 10% эмбрионов успешно имплантируются. В настоящее время, морфологическая оценка эмбрионов, как и их генетический анализ остаются недостаточными для прогнозирования успешной имплантации. Для улучшения исходов в программах ВРТ необходимы более надежные биологические маркеры для прогнозирования качества эмбриона. Окислительный стресс, который характеризуется нарушением баланса между количеством активных форм кислорода и концентрацией антиоксидантов в организме, рассматривают, как одну из причин, влияющих на качества эмбрионов. Оценка маркеров окислительного стресса, таких как активные формы кислорода и антиоксидантная защита в биологических жидкостях супружеских пар с бесплодием различного генеза позволит определить новые биомаркеры для оценки качества эмбрионов, а также прогнозировать их дальнейшую успешную имплантацию.

Автором разработана модель прогноза эффективности программ ВРТ у супружеских пар с различными типами бесплодия путем оценки уровня активных форм кислорода и общей антиоксидантной защиты в периферической крови, фолликулярной жидкости и эякуляте.

Автореферат диссертационной работы Агаджанян Д.С. написан согласно традиционному плану, отражает в полном объеме информацию о проведенном исследовании. При обосновании актуальности темы исследования приведены современные литературные данные. Цель и задачи не противоречат полученным оригинальным данным, выводы и практические рекомендации логично сформулированы на основании наиболее значимых результатов исследования.

В разделе «Материалы и методы» описаны основные и дополнительные методы обследования пациенток. Достаточная выборка пациенток и использование современных статистических методов обработки данных позволяют обеспечить достоверность полученных результатов.

В работе на основании полученных данных разработан алгоритм ведения супружеских пар с повышенным уровнем окислительного стресса в организме.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделений лечения бесплодия имени профессора Леонова Б.В. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель отделения – д.м.н., профессор Калинина Е.А.). По теме опубликовано 3 печатных работ, из них – 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. Принципиальных замечаний к автореферату диссертационной работы нет.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической ценности полученных результатов диссертационная работа Агаджанян Дианы Сейрановны на тему «Влияние окислительного стресса на исходы программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий» является законченным научно-

квалификационным исследованием, соответствующим 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Агаджанян Диана Сейрановна. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

доктор медицинских наук, профессор
кафедры акушерства и гинекологии
лечебного факультета ФГАОУ ВО
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова
Минздрава России

« 20 » сентября 2023 г
№ 04.2023


Вартанян Эмма Врамовна

Подпись д.м.н., профессора Вартанян Э.В. «заверяю»:

ученый секретарь ФГАОУ ВО
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова
Минздрава России

кандидат медицинских наук,
доцент



 Демина Ольга Михайловна

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
тел.: +7(495)628-44-53
e-mail: rsmu@rsmu.ru

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

**диссертационной работы 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**

Снижение рождаемости в развитых странах - одна из важнейших социально-экономических проблем. По данным российских исследователей, бесплодны от 8 до 18% супружеских пар репродуктивного возраста.

На сегодняшний день одна из обсуждаемых тем в рамках физиологии и патологии репродукции носит название окислительный стресс, которым обозначается избыточное накопление прооксидантов или свободных радикалов в организме человека. Окислительный стресс возникает в результате нарушения в организме баланса между прооксидантами и компонентами антиоксидантной системы, в результате чего происходит избыточное образование свободных радикалов, которое приводит к нарушению клеточного дыхания и к многочисленным нежелательным последствиям, включая бесплодие, невынашивание беременности, неудачи программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Наличие факторов, связанных с образом жизни, таких как курение одного из супругов, чрезмерное потребление алкоголя и наркотиков, ожирение, наличие профессиональных вредностей могут способствовать избыточному образованию свободных радикалов, которые негативно влияют на мужскую и женскую фертильность. В существующей литературе имеются противоречивые данные о влиянии активных форм кислорода (АФК) на качество клеточного материала и эмбрионов в программах ВРТ. Описывается, что незначительные концентрации АФК необходимы для нормального развития и функционирования половых клеток, при этом их избыток приводит

к повреждению клеточных мембран, изменению ферментативной функции половых клеток, а также может привести к апоптозу.

В связи с этим актуальность диссертационного исследования Агаджанян Д.С. не вызывает сомнений. В автореферате диссертационной работы представлены новые данные о влиянии окислительного стресса на исходы программ лечения бесплодия методами ВРТ у супружеских пар с различными типами бесплодия.

Автореферат Агаджанян Дианы Сейрановны написан в традиционной форме и содержит все необходимые разделы согласно требованиям «Положения о присуждении ученых степеней». Цель диссертационной работы четко сформулирована, а поставленные задачи ее полностью раскрывают. Научная новизна диссертационной работы Агаджанян Д.С. заключается в том, что на основании оценки параметров активных форм кислорода и антиоксидантной защиты в биологических жидкостях женщин с бесплодием в программах ВРТ можно прогнозировать частоту наступления беременности и ее пролонгирования до 12 недель гестации. Было обнаружено, что при женском факторе бесплодия наиболее значимыми параметрами, влияющими на уровень АФК в фолликулярной жидкости и периферической крови являются индекс массы тела и число дней овариальной стимуляции. Кроме того, изучена эффективность программ лечения бесплодия методами ВРТ в зависимости от уровня окислительного стресса нативного эякулята партнеров. Выявлено, что увеличение общей антиоксидантной способности нативного эякулята в программах ВРТ достоверно снижает частоту оплодотворения ооцитов и количество бластоцист отличного качества.

Достоверность полученных результатов обеспечивается необходимым объемом выборки. Анализ материала был проведен с использованием современных методов статистической обработки.

Внедрение результатов исследования в практику и ее апробация соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Материалы исследования представлены в 3-х публикациях, из них 3 работы опубликованы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, что является достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Принципиальных замечаний к автореферату диссертационной работы нет.

Результаты работы, представленные в автореферате, позволяют оценить диссертационную работу Агаджанян Дианы Сейрановны на тему «Влияние окислительного стресса на исходы программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий» законченным научно-квалификационным исследованием, соответствующим 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Агаджанян Диана Сейрановна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Доцент кафедры РМАНПО, к.м.н.,

Колода Юлия Алексеевна

125993, г. Москва, ул. Баррикадная,
д.2/1, стр.1
тел.: 8 (800) 505-22-12
e-mail: Julkol@yandex.ru



Подпись к.м.н., доцента Колода Ю.А. «заверю»

ученый секретарь РМАНПО,

доктор медицинских наук, профессор

Чеботарева Татьяна Александровна



«26»  2023 г