

## СТАНОВИЩЕ

относно дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор”, по научна специалност „Медицинска биология“ 4.3, на **Данаил Ивайлов Мартинов**, докторант в Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология”, Факултет „Медицина”, МУ – Плевен на тема: **Оксидативен стрес в диагностиката на мъжкия инфертилитет**

научен ръководител: доц. Милена Атанасова, д.и.

изготвил становището: доц. д-р Емилияна Конова, д.и.

Репродуктивните неуспехи (стерилитет, повтарящи се загуби на плода, усложнения на бременността и неуспешни инвитро фертилизации) са сериозен медицински, емоционален и демографски проблем, засягащ все по-голяма част от двойките в развитите страни.

Различни етиологични фактори водят до репродуктивни неуспехи - генетични, анатомични, ендокринни, инфекциозни, имунологични. Обезпокоителен е фактът, че при 40% от двойките, провели рутинни изследвания, причината за инфертилитет остава неясна, а в 50% от случаите на инфертилитет той се дължи на мъжки фактор.

Една от най-често асоциираните причини за патологични изменения на сперматогенезата е нарушеният баланс между генерирането на реактивни форми на кислород (РФК) и антиоксидантния капацитет – състояние, известно като оксидативен стрес (ОС).

Счита се, че оксидативният стрес е причина за повишена ДНК-фрагментация на сперматозоидите, намалена прогресивна подвижност, влошена морфология и ембрионално развитие, но данните за негативното му влияние върху човешката репродукция все още остават противоречиви за клиничната практика.

До този момент няма обобщени проучвания относно лечението и диагностиката на мъжете с идиопатичен и неизяснен инфертилитет, както и за влиянието на някои фактори (напр. центрофугиране и криоконсервиране) върху качеството на спермалната ДНК. От казаното става ясно, че трудът на **Данаил Ивайлов Мартинов**, касаещ оценката на

оксидативния стрес чрез имерването на интра- и екстарцелуларни маркери при мъже с инфертилитет, не е самоцел. Настоящото изследване има значим и научно-практически характер, което прозира от ясно поставената цел и задачи. Считам, че предложената ми за становище разработка е актуална и получените резултати биха могли да послужат за изготвянето на стратегии и алгоритми в диагностиката, терапията и методите на обработка на сперматозоидите за целите на асистираната репродукция при мъже с идиопатичен и неизяснен инфертилитет.

Дисертационният труд е представен на 154 страници, в които са включени 32 фигури и 47 таблици. Книгописът включва 162 заглавия, всички на латиница. Направената библиография потвърждава високата информираност на автора по проучвания проблем. Трудът е написан на ясен и професионален език.

Литературният обзор е постигнал задълбоченост, подробност и всеобхватност. В отделните подглави са описани ролята на оксидативния стрес в патогенезата на мъжкия инфертилитет, значението на РФК за нормалното протичане на капацитацията, хиперактивацията, акрозомната реакция и оплождането. Разгледан е патофизиологичният ефект от свръхгенерирането на РФК, изразяващ се в липидна пероксидация, фрагментация на спермалната ДНК и апоптоза. Отделено е внимание на ролята на РФК в асистираната репродукция, обработката и криоконсервирането на гаметите. Обсъдено е влиянието на антиоксидантите в терапията на мъже с инфертилитет, както и при обработката и съхраняването на сперматозоиди.

Като заключение на обзора се акцентира върху нуждата от въвеждането на стандартизиран метод за оценка на ОС в полза на диагностиката при мъже с инфертилитет. Това спомага за ясното формулиране на целта и произтичащите от нея задачи. Обзорът е богато подкрепен с литературни източници, голяма част от които са от последните 10 години.

Целта на дисертацията е формулирана кратко и ясно и съответства на заглавието и възможностите на проучването да оцени ролята на ОС във връзка с качеството на спермалния хроматин и спермалните показатели при мъже с идиопатичен и неизяснен инфертилитет. За реализирането на целта са формулирани 8 задачи.

Проучването обхваща 130 мъже, консултирани в „Клиничен институт за репродуктивна медицина“ – Плевен за периода декември 2016 г. - декември 2019 г.

Поставените задачи са решени с помощта на подходящо подбрани методи – SDI тест, стандартни ензимни методи, флуцитометрично измерване на интрацелуларните нива на водороден пероксид ( $H_2O_2$ ) и супероксиден анион ( $O_2^{\bullet-}$ ).

Имам следните забележки към този раздел:

- Прекалено подробното са описани широко известни, рутинни практики в спермалния анализ, което според мен не е необходимо;
- Не са цитирани литературни източници, от които са използваните методи;
- Забелязва се разностилие в начина на описание на използваните материали, консумативи, апарати и методи.

В раздел „Резултати и дискусия“ Данаил Мартинов обобщава данните относно:

- резултатите от спермалния анализ и SDI теста за фертилни и инфертилни мъже
- резултатите от измерване на тоталния антиоксидантен капацитет (TAC)
- резултатите от измерване на интрацелуларните нива на водороден пероксид ( $H_2O_2$ ) и супероксиден анион ( $O_2^{\bullet-}$ )
- влиянието на криоконсервацията и обработката на сперматозиди върху DFI при мъже с идиопатичен и неизяснен инфертилитите.
- резултатите за нива на малондиалдехид, нива на екстра- и интрацелуларни антиоксиданти – каталаза, глутатион и глутатион пероксидаза.

Разделът е добре онагледен с фигури и таблици, към оформянето на които имам следните препоръки:

- Там където е възможно статистическите термини да се превеждат на български;
- Да се опростят някои от таблиците, за да се възприемат по-лесно от читателя.

Целта на дискусията е да се сравнят получените от автора резултати с тези на други изследователи, както и да се обсъдят и анализират някои различия или нови данни. Това успешно е сторено от дисертанта, като собствените данни са обстойно сравнени със съществуващия европейски и световен опит.

Направените изводи съответстват на резултатите. Приемам изброените от автора оригинални приноси и тези с потвърдителен характер. Считаю, че този труд представя нова гледна точка в подхода и диагностиката на мъже с неизяснен и идиопатичен

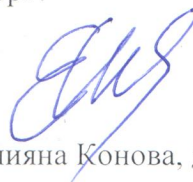


инфертилитет и допринася за разрешаването на един сериозен медицински и социален проблем като репродуктивните неуспехи.

Натрупаният опит и честната научна обработка на данните определят положителната ми оценка на представения дисертационен труд. Всичко това ми дава основание да препоръчам на членовете на почитаемото жури да гласуват положително и да присъдят на **Данаил Ивайлов Мартинов** ОНС «Доктор».

07.05.2021г.

Подпис:



доц. д-р Емилияна Конова, дм.