

СТАНОВИЩЕ

ОТ

доц. д-р Цветан Луканов, д. м.

за дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “Доктор” по научна специалност „Имунология” с шифър 01.06.23

Определен съм за член на Научното жури според Заповед № 2124 от 07.10.2015 г. на Ректора на МУ - Плевен

Автор на дисертационния труд: д-р Виолета Рилчева Славчева

Научен ръководител – доц. д-р Емилияна Конова, дм

Тема на дисертационния труд: “Проучване влиянието на ДНК-фрагментационния индекс на сперматозоидите върху изхода на процедурите по асистирана репродукция” “Проучване влиянието на ДНК-фрагментационния индекс на сперматозоидите върху изхода на процедурите по асистирана репродукция”

Актуалност на разработвания в дисертацията проблем

Дисертационният труд на д-р Виолета Рилчева Славчева на тема: “Проучване влиянието на ДНК-фрагментационния индекс на сперматозоидите върху изхода на процедурите по асистирана репродукция” съдържа 177 страници и е структуриран в следните раздели: Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Материали и методи, Резултати от собствени проучвания, Изводи и Приноси. Илюстриран е с 38 таблици и 23 фигури. Библиографската справка включва 408 източника на латиница.

Разработваният в дисертационния труд проблем е актуална и значима част от репродуктивната имунология.

Мъжкният фактор е сред най-често срещаните причини за стерилитет, като се приема, че дефекти на сперматозоидите водят от 30% до 50% от клиничните случаи

на безплодие. Широко известно е, че отклоненията в спермалните параметри, включващи намалена концентрация на сперматозоидите, намалена подвижност и отклонения в спермалната морфологията, водят до намалена вероятност за забременяване по естествен път. Дори след 1992 г., когато в клиничната практика се появява интрацитоплазменото инжектиране на сперматозоиди (ICSI), успеваемостта на процедурите по асистирана репродукция (АРТ) е под очакваната. Появяват се първите съобщения за висока успеваемост на процедури с хирургично екстрахирани сперматозоиди, както и за липса на корелация между параметрите на конвенционалния семенен анализ и успеха на ICSI процедурите. Неуспешните ICSI цикли се превръщат в източник на научен дебат за специалистите по стерилитет.

Научният труд на д-р Виолета Рилчева представя задълбочен анализ в този аспект, а именно изследване влиянието на ДНК-фрагментационния индекс на сперматозоидите върху изхода на процедурите по асистирана репродукция и бременността по естествен път. Дисертационният труд разглежда и влиянието на интегритета на спермалния хроматин върху оплождането, ембрионалното развитие, имплантацията и бременността след конвенционалната IVF, IVF с ICSI, IUI и бременност по естествен път.

В Литературният обзор (68 стр) са представени подробно данни от 408 източника, изложени са причините, водещи до фрагментация на спермалната ДНК, методите за изследване увреждането на спермалния хроматин, механизмите за репарация на увредата на спермалната ДНК. Разгледани са и резултати от проучвания на влиянието на ДНК-фрагментационния индекс върху изхода на процедури по асистирана репродукция и развитието на бременността след тяхното провеждане.

Целта на дисертацията е изведена конкретно и точно – проучване влиянието на фрагментацията на спермалната ДНК върху изхода на процедурите по асистирана репродукция с цел подобряване на диагностичния подход и терапевтичното поведение при мъже, участващи в АРТ.

Поставени са шест основни задачи за постигане целта на научният труд.

Клиничният материал включва 8 групи пациенти, селектирани по белези съобразно целта и задачите. Приложени са различни методи на изследване, като спермален анализ, ДНК-фрагментационен тест (DNA Integrity test), изследване на маркери за ранна апоптоза чрез оцветяване с Annexin V, изследване на тотален антиоксидантен капацитет (ТАС) на сперматозоиди чрез луцинометрия (20 стр.).

Обработката на данните е извършена от д-р Рилчева чрез статистическия софтуер Statgraphics plus version 2.1.

Резултатите (33 стр.) касаят всички групи процедури по асистирана репродукция, както и данни за сравнително малка група бременности по естествен път. Описани са както автоложни, така и хетероложни АРТ процедури. Представените резултати са статистически достоверни и са онагледени с 28 таблици и 11 фигури.

Резултатите представят:

1. Референтни стойности на спермалните показатели (концентрация, подвижност, морфология на сперматозоидите и TZI) и ДНК-фрагментационен индекс за българската популация по отношение бремеността по естествен път
2. Влияние на различни патогенетични агенти (ранна апоптоза на сперматозоидите, оксидативен стрес, урогенитални инфекции, криоконсервация) върху ДНК-фрагментационния индекс на сперматозоидите, без да е отразено влиянието върху изхода на АРТ процедурите.
3. Влияние различни прагови стойности на ДНК-фрагментационния индекс на сперматозоидите по отношение изхода на бременността след автоложни и хетероложни АРТ процедури.

В Обсъждането (13 стр.) са разискани получените резултати по задачи. Д-р Рилчева убедително доказва предиктивната роля на теста по отношение изхода на бременността по естествен път и след АРТ процедури.

В заключението са представени с 6 извода и 8 приноса с оригинален и потвърдителен характер. Приносите на дисертационния труд са следните:

1. За първи път са изработени референтни стойности за стандартните спермални показатели за българската популация мъже спрямо WHO 2010 год.
2. За първи път са изработени референтни стойности на DFI за здрави български мъже и постигане на бременност по естествен път.
3. За първи път е установено, че ДНК фрагментацията на сперматозоидите е асоциирана с маркер за ранна апоптоза и TAC, което идентифицира групите пациенти, подходящи за терапия с антиоксиданти.
4. Потвърдена е предиктивната стойност на DFI като самостоятелен показател за бременност и раждане при двойки, планиращи IUI и бременност по естествен път.
5. Потвърдена е критичната роля на DFI по отношение развитието на бременността след ICSI, поради доказаната възможност увредата на спермалния хроматин да бъде заобиколена чрез този ART метод.
6. Чрез проучването на DFI при ART е потвърдена ролята на бащиния геном за качеството на ембрионите и успеха на бременността, независимо от начина, по който е реализирана.
7. Проучването затвърждава ролята на DFI като задължителен и надежден фактор, в диагностичния и терапевтичен алгоритъм на ART, с цел повишаване на успеваемостта на процедурите.
8. Повишаване успеваемостта на ART процедурите в клиника по асистирана репродукция, чрез рутинното прилагане на ДНК-фрагментационния индекс на сперматозоиди като диагностичен критерий при селекция на пациентите.

Авторефератът отговаря на изискванията на Закона за развитието на академичния състав на Република България и правилника за приложението му в МУ –Плевен.

Заключение. Предоставената ми за становище дисертация на д-р Виолета Рилчева Славчева на тема “Проучване влиянието на ДНК-фрагментационния индекс на сперматозоидите върху изхода на процедурите по асистирана репродукция” отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България. Това е актуален, много добре планиран и реализиран научен труд. От безспорно значение са ясните, подчертано насочени към практиката приноси. Поради гореизложеното, давам напълно убедено своята положителна оценка за дисертационния труд. Позволявам си да призова уважаемите членове на Научното жури да присъдят на д-р Виолета Рилчева образователна и научна степен „доктор”, към което се присъединявам и аз.

Считам, че изпълнението на дисертационният труд на докторантката д-р Виолета Рилчева Славчева отговаря на изискванията за придобиване на образователната и научна степен „доктор по имунология”.

02.11. 2015 г.

доц. д-р Цветан Луканов, д. м.