

СТАНОВИЩЕ

относно дисертационния труд на
на асистент Георги Маринов Големанов,

докторант на самостоятелна подготовка
в Катедра „Химия и биохимия“, Факултета по фармация,
Медицински университет - Плевен

на тема:

Носителство на полиморфизъм 4G/5G в гена на PAI -1
и полиморфизъм PL A1/A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/IIIa, като
възможни рискови фактори за репродуктивни проблеми при жени със синдром на
поликистозни яйчници

представен за присъждане на научна степен „ДОКТОР“
по научна специалност „Биохимия“,
в област на висшето образование 4. „Природни науки, математика, и информатика“,
професионално направление 4.3. „Биологически науки“

изготвено от проф. Регина Комса Пенкова, дбн
„Химия и биохимия“, Факултет Фармация,
Медицински университет - Плевен

1. Биографични данни и квалификация на докторанта

Георги Маринов Големанов е завършил висше образование с ОКС „бакалавър“ по
„биология“ в Биологически Факултет на Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“
през 2011, а през 2014 придобива ОКС „магистър“ по „Биофармацевтична биохимия“ в
същия университет.

През 2012 г. Георги Маринов Големанов започва работа като химик в катедра „Химия
и биохимия, Физика и Биофизика“ на МУ-Плевен“ а през 2014г. печели конкурс за асистент
в същата катедра.

От 2015 е зачислен за специализация по биохимия в системата на СДО към МЗ, а от
2016 е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Химия и
Биохимия, Физика и Биофизика“ на МУ-Плевен.

Георги Големанов провежда упражнения по биохимия със студенти от специалности
„Медицина“ и „Фармация“.

От април 2020 г., ас Големанов е главен изследовател във Вирусологична
лаборатория, към Научноизследователския институт на МУ-Плевен.

Георги Големанов активно участва в научно-изследователска дейност на сектор
„Биохимия“ и е член на изследователските екипи на 10 НИП, финасирани от МУ-Плевен и на
един проект, финансиран от Фонда за „Научни изследвания“, проведен съвместно с екип
от Института по биофизика, БАН. Георги е участвал в един специализиран курс за
следдипломна квалификация.

Ас. Големанов владее руски и английски на много добро ниво и има много добри
умения и знания за ползване на различни софтуерни продукти.

Георги Големанов представя списък с общо 13 публикации, от които 3 от тях са в
списания с ИФ и други 3 в списание, реферирано в Scopus (Akush Ginekol), а останалите са в
списание, реферирано в НАЦИД (Journal of Biomedical and Clinical Research). Досега в
списания, реферирани в световни бази данни са забелязани 14 цитати на статии с учтието
на Георги Големанов.

2. Актуалност на дисертационния труд

В дисертационния си труд Георги Големанов поставя за цел да изследва значението на полиморфизми (4G/5G) в гена на плазминогеновия активатор инхибитор-1 (PAI -1) и (PL A1/A2) в гена на тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa, като възможни рискови фактори за развитие на Синдрома на поликистозни яйчници (СПКЯ) и свързаните с него репродуктивни усложнения.

Синдромът на поликистозните яйчници е мултифакторно комплексно заболяване с не докрай изяснена етиология и сложна патофизиологична изява. СПКЯ е едно от най-честите ендокринни заболявания при жените.

Приносът на генетичните фактори за предразположение към СПКЯ е изследван сравнително недостатъчно, все още има големи гапове/пропуски тъй като заболяването е мултифакторно с разнообразни усложнения. Особено оскъдна е литературата за ролята на тромбофилични фактори и свързаните полиморфизми. Този факт прави изследванията на Георги Големанов за ролята на носителството на полиморфизмите в гена на PAI-1 и гликопротеина IIb/IIIa както и значението им за риск от репродуктивни проблеми актуални и интересни, особено за клиниката.

3. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд в настоящия вариант е написан в обем от 131 стандартни страници, структуриран в разделите: въведение 2 стр., литературен обзор - 45 стр; цел и задачи - 2 стр, материал и методи - 26 стр, резултати и обсъждане - 44 стр, обобщение - 2 стр, изводи и приноси - 2 стр, библиография - 9 стр., в която са включени общо 126 литературни източници (всички на латиница). Резултатите са онагледени с 36 таблици, 30 фигури и са допълнени с 2 приложения.

4. Литературния обзор

Литературният обзор е много информативен и е направен със задълбочен анализ на литературните данни както за клиничния аспект на синдрома на поликистозни яйчници, така и относно генетичните рискови фактори асоциирани със СПКЯ и усложнения. Подробно са разгледани хормоналния и метаболитния дисбаланс при СПКЯ, хормонални взаимодействия водещи до хиперандрогенизъм при СПКЯ репродуктивните проблеми; диагностичните критерии и клинична картина при СПКЯ, широко е анализирана и литература за генетична предиспозиция към СПКЯ.

Обсъжданите взаимовръзки в литературния обзор са визуализирани много добре със схеми, които допринасят за по-лесното разбиране на сложните преплитачи се процеси и механизми на регулация и патогенеза при развитието на СПКЯ.

Литературният обзор показва задълбочените знания и информираност на докторанта по проблемите, обект на разглеждане и изясняване в дисертационния труд.

Оценявам положително направеното „Заклучение на литературния обзор“, в което ас. Големанов успешно обобщава анализираната научна информация относно етиологията на СПКЯ и очертава нерешените и неясни въпроси, което дава рационална основа за извеждането на основната цел и задачите на дисертационния труд.

5. Методология на изследването

В проучването са включени 129 жени със СПКЯ и контролна група от 99 жени без СПКЯ. Пациентите и контролите са подбрани със съдействието на екип от Центъра за репродуктивна медицина „Репромед“ - гр. Плевен. ДНК анализ е извършен изцяло в лабораторията на сектор Биохимия, като екстракцията на геномна ДНК от кръв, оценяването количеството и качеството на изолираната ДНК спектрофотометрично и с агарозна гел електрофореза, а также осъществяване на алел специфичен PCR- и PCR-

RFLP за генотипирането е осъществено изцяло от докторанта. Част от пациентите са били изследвани допълнително със Strip Assay CVD технология. Статистическата обработка и анализ на данните са осъществени с Chi-Square и Mann-Whitney U тестовете, тест на Friedman; анализи Dunn-Bonferroni използвайки SPSS 19 софтуер (SPSS Inc., IBM SPSS Statistics).

6. Резултатите и обсъждане

Изследванията в дисертационния труд на ас. Големанов главно са фокусирани върху двата полиморфизма: 4G/5G в гена на PAI-1 и PL A1/A2 в гена на тромбоцитен гликопротеин IIb/III, като се разглежда генотипната и алелна честота при контролните жени и при тези с СПКЯ като цяло и в подгрупите с различни репродуктивни проблеми и такива без репродуктивни проблеми.

Тези анализи са направени с цел доказване вероятната роля на вариантите алели и генотиповете с вариантен алел като рискови за развитието на синдрома и/или на репродуктивни проблеми при жените с този синдром.

Представените резултати могат да бъдат обобщени както следва:

- Вариантният 4G алел на генетичния полиморфизъм PAI-1 4G/5G, хомозиготният генотип по вариантният 4G алел (4G/4G), както и генотипите съдържащи поне един 4G алел (4G/4G+4G/5G), сигнификантно повишават пъти риска за развитие на Синдрома на поликистозните яйчници (СПКЯ) в Българската популация в сравнение с 5G алела, или генотипите, съдържащи поне един 5G алел (5G/5G+4G/5G) или 5G/5G генотипа.
- Друг значим резултат от изследванията, е установеният близо 3 пъти по-висок риск за репродуктивни проблеми при жени с СПКЯ носители на 4G/4G генотипа на PAI-1 4G/5G полиморфизъм в сравнение с тези пациентки, които имат поне един 5G алел в генотипа си (5G/5G+4G/5G).
- Генетичен полиморфизъм PLA1/A2 (1565T/C) не може убедително да се счита като фактор повишаващ риска, нито за развитие на СПКЯ, нито и за репродуктивни проблеми при жени с това заболяване, за Българската популация. Значението на този вариант се демонстрира главно по отношение на риска за спонтанни аборти
- Двойното хомозиготно носителство на двата вариантни алела т.е. едновременно носителство на PAI-1 4G/4G и PL A2/A2 генотипи, покачва значително риска за репродуктивни неудачи, под формата предимно ранни спонтанни аборти при жени със СПКЯ в Българската популация.

7. Оценка на изводите и приносите

На основата от проведените случай-контрола асоциативни изследвания в този дисертационен труд са направени изводи, които съответстват на резултатите. Ограниченият брой на пациенти в подгрупите с различни репродуктивни проблеми при жените с СПКЯ не позволява да се направят сигнификантни изводи

Напълно приемам приносите, така както са формулирани от докторанта. Авторефератът вярно и точно отразява цялостния дисертационен труд.

8. Публикационна активност

Резултатите от изследванията в дисертационния труд са публикувани 3 статии в пълен текст и са представени и като 3 научни съобщения на един международен форум в чужбина и на други 2 в България.

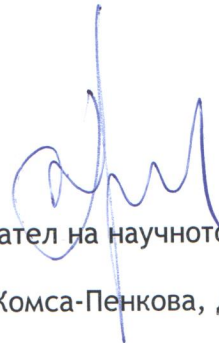
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият дисертационен труд допринася за изследване на генетичната етиология на СПКЯ и ролята на някои генетични фактори за повишаване риска за развитие на свързаните с него репродуктивни проблеми.

Убедена съм, че предложеният дисертационен труд напълно отговаря на изискванията за научната степен, формулирани от Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет - Плевен.

Давам положителна оценка на постигнатото от докторанта Георги Големанов и предлагам на научното жури да присъди научната степен ОНС „Доктор“ по Научна специалност „Биохимия“, Професионално направление 4.3. „Биологически науки“, област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика.“

гр. Плевен, 30.08.2021 г.



Председател на научното жури

(проф. Регина С. Комса-Пенкова, д.б.н.)