

Научен секретар

МУ - Плевен

Вх. № НС-201/27-08-2021 г.

СТАНОВИЩЕ

от

Доц. д-р Мария Николаева Симеонова, дм

Катедра по медицинска генетика, МУ-Плевен

на дисертационен труд за присъждане на ОНС "Доктор", Област на висше образование: 4.

Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.3. Биологически науки, Докторска програма: „Биохимия“;

**Автор:** Георги Marinov Големанов

**Катедра:** Химия и биохимия, МУ-Плевен

**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

**Научни ръководители:** Проф. Регина Комса - Пенкова, дбн

Проф. д-р Катя Ковачева дм

### Общо представяне на процедурата

Становището е изготвено въз основа на представен автореферат и дисертационен труд. Последният е в обем 131 стандартни страници, 30 фигури, 36 таблици и 2 приложения. Библиографията обхваща 126 литературни источника. Дисертацията и авторефератът са структурирана по правилата за изготвяне на такъв вид научни трудове. Прави добро впечатление това, че разделите Резултати и Обсъждане са представени като общ раздел, с което се избягват излишни повторения и по-лесно се възприема логичната последователност и стойност на данните. За това допринася и компетентното финалното Обобщение. Доказателственият материал свидетелства за професионализма на докторанта. Прочитът на дисертацията оставя цялостно впечатление на компетентно и грамотно написан научен труд.

### Актуалност на тематиката

Нарушената репродукция е социално значим проблем в съвременната медицина, както и синдрома на поликистозните яйчници (СПКЯ) при жените, едно от най честите ендокринни заболявания, с все още неизяснена етиология. За мен дисертационният труд на Георги Големанов е актуален и представлява принос за нашата страна, главно по 2 причини. От една страна, предлага за пръв път, за българската популация, проучване ролята на полиморфизъм PAI -1 4G/5G и полиморфизъм PL A1/A2, като възможни фактори за предразположение към СПКЯ, както и за ролята им за повишен риск от репродуктивни проблеми при жени с това заболяване. От друга страна, генетичното тестване за полиморфизъм PAI-1 4G/5G, може да се използва в клиничната практика и генетичното консултиране като генетичен маркер за оценка на риска, както за развитие

на самото заболяване (особено при фамилни данни), така и за риска от репродуктивни проблеми при тези жени. Недостатъчни и противоречиви са данните за това в научна литература.

### **Познаване на проблема и целесъобразност на целта и задачите**

Обзорът е много обстоен и познавателен. Разделен е целенасочено на 9 основни глави, с оглед предвидените етапи на научното проучване. Според мен, твърде подробни за целта на тази дисертация са главите, свързани с клиничната картина и клиничните диагностични критерии при синдрома на поликистозните яйчници. Но систематизирането на литературните данни в обзора показва, че докторантът задълбочено познава проблема и може да прави творчески анализ на цитираната литература. Очевидно е, че в хода на разработване на дисертационния си труд, той е обогатил и надградил биологичното си образование в сферата на човешката репродуктивна патология и приложението на молекуларно-генетичните методи за изследване. Отлично впечатление, за научния подход на автора, прави представеното накрая Обобщение на литературния обзор. Именно в него логично се обосновава целта и задачите на дисертационния труд.

### **Цел и задачи**

Целта е формулирана точно и ясно. За постигането ѝ са заложени за решаване 5 основни задачи с подзадачи. Те са обмислени много добре, формулирани са прецизно, конкретно и ясно. Адекватни са на поставената цел.

### **Методология на изследването**

В проучването са включени 129 жени със СПКЯ, на възраст от 18 до 45 години и съответна контролна група от 99 жени. Всички са изследвани в лабораторията за ДНК анализ към сектор Биохимия, МУ-Плевен, за периода 2016-2019 г. Важно е да отбележа, че част от изследователската работа е изработена и финансирана в рамките на 5 научни проекта към МУ-Плевен. За правилната интерпретация на резултатите е важен подбора и селекцията на контингента, за което принос имат както научните ръководители, така и екип на мед. център „Репромед“ - Плевен. Изследваните пациентки със СПКЯ са подбрани и селектирани много прецизно на базата на утвърдени международни критерии. Разделени са в 2 основни групи (със и без репродуктивни проблеми) и в няколко подгрупи с оглед по-пълен и задълбочен анализ. За мен е много удачно, че подгрупите са разделени на база вида на наличните репродуктивни проблеми: първичен стерилитет, вторичен стерилитет, ранни спонтанни аборти (СПА), късни СПА. Това помага да се оцени ролята на изследваните генетични маркери за конкретните неудачи. Приложената в дисертационния труд методология, с използване на утвърдени методи за ДНК анализ, е съвременна и позволява постигане на целта и отговор на задачите. Компетентно, на точен научен език са представени: постановката на проучването; дизайна с методичните етапи на изследване; използваните методи, със своите подробно описани принципи и лабораторни техники. Безспорно, докторантът показва много добра теоретична и практическа подготовка и професионален опит. Високо оценявам личния труд, който авторът е вложил в усвояване и прилагане на молекуларно-генетичните методи. Използвани са и подходящи статистически методи за анализ и оценка на резултатите.

## **Резултати и обсъждане**

Подкрепям интелигентия подход на докторанта да представи резултатите заедно с тяхното обсъждане в общ раздел. Те са представени последователно така, както логично е следвало самото проучване, в 4 основни етапа. Удачно са включени добре прецизираны подетапи. Добро впечатление правят обобщенията, които авторът прави след всеки раздел и подраздел на резултатите. Това потвърждава умението му да анализира научни данни. Несъмнена е ролята и на научните ръководители в това отношение. Онагледяването на резултатите е с много добро качество. Фигурите и таблиците са информативни. Включват статистически анализ и не се преповтарят детайлно в текста. Основните етапи на разработката показват следните крайни обобщения:

*Първият етап е „Клинична характеристика на пациентите“.* В него е проведена прецизна клинична селекция на базата на утвърдени международни критерии. От общо 129 жени в пациентската група, при 51.16% има репродуктивни нарушения: стерилитет - при 51.51% от тях, спонтанни аборти – 48.48%. Преобладаващи сред репродуктивни проблеми, са първичен стерилитет и ранни СПА с дялове, съответно 14.73 % и 13.95% от жените със СПКЯ.

*Вторият етап на проучването е „Честота на генотипи 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G в гена на PAI-1 в пациентската група жени със СПКЯ и в контролната група“.* Този етап включва 6 големи, важни подетапа за анализ и характеризиране на изследваните генотипи. В последния подетап се изследва честотата на алелите 5G и 4G (не само генотиповете им) в полиморфизъм PAI-1. Това според мен е много удачно с оглед прецизиране на анализа на данните от различните подгрупи пациентки. Докторантът е описал и систематизирал компетентно големия обем резултати. Той е обсъдил и съпоставил умело всички свои резултати с тези на други автори в достъпната научна литература. Крайната комплексната оценка показва, че генетичният полиморфизъм PAI-1 5G/4G, най-вече в генотип 4G/4G (хомозиготи за алел 4G) демонстрира сигнификантна асоциация със СПКЯ и може да се счита за фактор повишаващ около 2.5 пъти риска за това заболяване, за Българската популация. Още по-висока степен на асоциация, този генотип демонстрира при жените със СПКЯ и РП, което насочва към значението на този генетичен вариант за репродуктивните проблеми (най-вече спонтанни аборти), свързани с това заболяване. Носителството на генотип 4G/4G, при жени със СПКЯ, сигнификантно повишава до 3.5 пъти риска за репродуктивни неудачи. Подкрепям мнението на автора, че изследването на полиморфизъм PAI-1 4G/5G, може да се използва в клиничната практика и генетично консултиране, като генетичен маркер за оценка на риска, както за развитие на самото заболяване СПКЯ, така и за РП, при жените с това заболяване, за Българската популация.

*Третият етап е „Проучване честотата на полиморфизъм PLA1/A2 (1565T/C)“.* Той включва 7 подетапа на изследване. Крайната комплексната оценка показва, че генетичният 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 (преди 12 г.с.), в която подгрупа носителството на генотипа A2/A2 е сигнификантно по-високо , от здравите жени контроли. Споделям мнението на докторанта, че малката бройка на изследваните

пациенти в отделните групи и подгрупи, е фактор, който ограничава възможността за получаване на по-достоверни статистическите данни и вероятно дава отражение върху крайните резултати. Подкрепям намерението на екипа да разшири броя на включените в изследването жени със СПКЯ, при бъдещо продължение на проучването.

*Четвъртият етап е „Проучване честотата на двойното носителство на генотип 4G/4G в а на PAI-1 и полиморфизъм A2/A2 PL (1565T/C)“.* Крайната оценка показва, че двойното носителство на двета генетични варианта PAI-1 4G/4G и P1 A2/A2, сигнификантно покачва до 28 пъти риска за ранни спонтанни аборт, при жени със СПКЯ за Българската популация.

### **Изводи**

Приемам направените изводи и високо оценявам начина по който са представени. Те са добре обмислени и конкретно формулирани на ясен, научен стил. Направени са 6 извода, отразяващи коректно етапите и подетапите на проучването. Те са точен отговор на поставените задачи.

### **Приноси.**

Приемам приносите и самооценката на докторантката. За мен съществен оригинален принос е, че за пръв път у нас се докладват и анализират данни за ролята на определени генетични маркери, като рискови фактори за развитие на СПКЯ, както и за репродуктивни проблеми при жените с този синдром. Важен принос с приложен характер е че в клиничната практика и генетичното консултиране може да се използва тестването на полиморфизъм 4G/5G в гена на PAI -1, като генетичен маркер за оценка и прецизиране на риска от за развитие на самото заболяване, както и за риска за репродуктивни неудачи при болните жени.

### **Автореферат**

Авторефератът представлява интелигентно представен самостоятелен научен труд и е много добър атестат за докторанта. Той е изготвен според изискванията и отразява основните резултати и изводи, постигнати в дисертационния труд.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на Георги Големанов съдържа научни и клинико-приложни резултати, които са принос в българската наука. Дисертацията отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника за РАС на МУ-Плевен. Докторантът притежава теоретични знания и професионални умения за научната специалност “Биохимия“. Той демонстрира качества и възможности за самостоятелно провеждане на научно изследване. Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното дисертационно проучване и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’ на Георги Маринов Големанов, в докторската програма „Биохимия“.

27. 08. 2021 г.

Доц. д-р Мария Симеонова, дм :

