

РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р Благвест Костадинов Пехливанов, д.м.н.,
Ръководител-Катедра "Акушерство и гинекология",
Медицински университет-Пловдив

относно

дисертационен труд,

с автор

Д-р Георги Стаменов Стаменов

Докторант на самостоятелна подготовка, към Катедра „Акушерски
грижи”,

ФЗГ на Медицински университет - Плевен

Тема на дисертацията: **Маркери за оценка на ембриологични показатели при нестимулиран цикъл. Разработване на модел за предсказване на имплантационния потенциал на човешки ембриони.**

I. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител съответстват на процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Плевен и правилника за приложението му. Всички представени документи съответстват на изискванията. Д-р Георги Стаменов е роден през 1970г. Завършва МУ-София през 1995г. Работил е в СБАЛАГ „Майчин дом“ – София и Център за репродуктивно здраве „Надежда“. Провел е множество курсове следдипломна квалификация у нас и в чужбина. Бил е секретар на Българската Асоциация по стерилитет и репродуктивно здраве. Член е на наши и чужди (ESHRE) професионални организации. Национален експерт на НЗОК по програма за лечение на стерилитет. Владее английски и руски езици.

II. Значимост на проблема

По данни на световни и наши статистики е известно, че честотата на безплодието в семейството се движи между 10 и 15%. В България повече от 270 000 семейства се борят с безплодието, което е 15 % от населението във фертилна възраст, или всяко шесто семейство.

Обект на дисертационния труд на д-р Георги Стаменов е важен и актуален за медицинската наука проблем, свързан с оценка на ембриологични показатели при нестимулиран цикъл – един наистина труден въпрос за всеки клиницист, работещ в сферата на АРТ. Липсата на сигурни критерии за предиктивност, неясните механизми на възникване, разнообразните прояви с трудно-предвидима прогноза на

предимлантационния потенциал на ембриона, правят темата на дисертацията изключително актуална и значима.

III. Структура на дисертацията.

Дисертационният труд има класическа структура. Написан е на 282 стандартни машинописни страници, на правилен литературен език и съдържа следните раздели: литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, библиография. Дисертационният труд е онагледен с 41 фигури, 76 таблици и 8 приложения.

IV. Познаване на проблема

От направения литературен обзор, който е представен на 70 страници, се очертава едно задълбочено и широко познаване на проблема. Обзорът е построен логично, притежава значителна познавателна стойност и може да служи за добра основа за разработване на дисертационен труд. При конструирането на обзора и общо за цялата дисертация са цитирани 531 литературни източника, всички на латиница и в по-голямата си част от последните 5 години.

Целта на дисертационния труд на Д-р Стаменов е правилно дефинирана: „Да се разработят и въведат неинвазивни подходи, с добра прогностична стойност за оценка на добитите при пункция ооцити, използвайки стойностите на изследваните анализи и тяхната връзка с основни параметри, ползвани в практиката по асистирана репродукция.“ За изпълнението на набелязаната цел авторът е определил 6 задачи, които са формулирани ясно и в съответствие с поставената цел.

Поставената цел е ясно конкретизирана, а задачите са изчерпателно формулирани, в ясна логическа връзка за постигане и аргументиране на целта на дисертационния труд.

V. Методика на изследването

Проучването е проведено в периода от септември 2009г. до септември 2012г. в ЦРЗ „Надежда“. Включени са 162 жени, на които Д-р Стаменов изследва разтворимите фактори във фоликулярната течност на две групи нестимулирани пациентки (пациентки, оставени на естествен цикъл) (*група А* – 66 пациентки и *група В* – 96 пациентки). Относно анализа на факторите във фоликулярната течност са използвани данни основно от *група В* (96) пациентки.

Пациентките са проследени с широк набор класически и съвременни клинични методи на АРТ, сред които Анализ на еякулата; Морфологичен анализ на сперматозоидите; Обработка на яйцеклетките; Морфологичен анализ на ембрионите; Флоуцитометричен анализ на множество анализи в биологични течности – Flow Cytomix (BenderMedSystem); Определяне на

клетъчния състав във фоликулната течност; Определяне на биохимичните показатели във фоликулната течност.

Получените данни са надлежно подложени на статистическата обработка със софтуер SigmaStat (v. 3.5). За графично представяне на резултатите чрез бокс-плотове е използван софтуер SigmaPlot (v. 9.0). За изготвянето на ROC криви и пресмятането на AUC е използван софтуер SPSS (v.16.0). Използвани са също богата гама от статистически методи : параметрични методи, регресионен анализ, корелационен, вариационен, еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) и др.

VI. Собствени резултати.

В дисертационния труд авторът анализира връзката на основни клинични и ембриологични събития като възраст, качество на яйцеклетки, качество на ембриони, оплождане и биохимична бременност с над 70 показателя, разпределени в 3 групи – цитокини, хемокини и белтъчни фактори, биохимични показатели и клетъчни елементи. Анализът на получените резултати извежда няколко фактора, които биха могли да се използват самостоятелно или в комбинация в клиничната практика за предсказване на: качество на яйцеклетки (Ca, ALT, URIC, Leptin, IL4, MIC1, Leu, AbNSg), на изхода от оплождането (GGT, MIP1a, IL10, IL12, RANTES, TNFa.), на качеството на ембриона (GGT, TBIL, IL12, Leu, AbNSg, NSg/ml, Nly/ml, Nmo/ml, AbNMo) и изхода от ин витро процедурата – (TBIL, DBIL, MIP-1a, MIP-1b, MMP 9, лактоферин).

Разработеният от екипа математически модел прогнозира възможностите за успешна бременност с висока точност на оценяване на положителен (79.17 %) и отрицателен (93.10 %) резултат като запазва прогностичната си сила при проведената процедура на вътрешно валидиране. Това дава възможност за по-прецизен и адекватен метод за оценка и избор на ембрион с висок имплантационен потенциал.

VII. Научна стойност на дисертацията.

Проведеното изследване дава възможност да се създаде алгоритъм за оценка на овогенезата и за прогнозиране на резултата от *in vitro* процедурата. Създаденият модел позволява специфични разтворими фактори, биохимични показатели, метаболити и клетъчни типове, намиращи се във фоликулната течност, да се свържат с важни биологични показатели като възраст, хормонален статус, качество на яйцеклетките, резултат от оплождане, качество на ембрионите и имплантационен потенциал. Богатият набор изследвани показатели и анализа на връзките между тях, дават възможност за изграждането на хипотези и подробни картини на важни репродуктивни процеси, с фундаментален характер. Изграденият теоретичен модел може да се развие и приложи за окачествяване на ембриони при стимулирани цикли (къс и дълъг

протокол), а също и при изследване на друга важна страна от имплантационния процес при човека – ендометриалната рецептивност.

Д-р Стаменов е направил 10 извода, които произтичат пряко от собствените резултати и са подчинени на структурата и логиката на дисертацията. Авторът посочва 6 приноса, разделени на такива с научно-теоретичен – 4 и научно-практически характер – 2. От особена значимост е разработеният математически модел за прогнозиране на възможностите за успешна бременност.

Като цяло дисертационният труд е лично дело на дисертанта и получените резултати са негова лична заслуга. Авторефератът е правилно и прецизно направен. Той е структуриран добре и предоставя пълна представа за същността и достойнствата на дисертационния труд.

Дисертантът е представил 3 публикации във връзка с дисертационния труд, от които 2 в чужди издания. Така също е участвал с постери, научни съобщения и презентации в наши и чуждестранни научни срещи, симпозиуми и конгреси.

VIII. Заключение.

Дисертационният труд на д-р Георги Стаменов е едно задълбочено и компетентно проучване на диагностичните проблеми и поведение при репродуктивни неудачи. Той съдържа научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, правилника за прилагането му и Правилника на МУ - Плевен. По значимост, актуалност, мащаб и оригиналност трудът притежава всички качества на дисертация за образователната и научна степен „Доктор”, поради което препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да дадат положителна оценка за тази научна степен на **д-р Георги Стаменов Стаменов.**

04.06.2013 г.

Рецензент:

Проф. д-р Бл. Пехливанов, дмн

