

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Виктория Сарафян, дм, дмн,

професор в Медицински Университет - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен

“доктор”

професионално направление - *биологични науки*

докторска програма – *имунология*

Автор: д-р Галина Любомирова Велева

Тема: *“Флуцитометрично изследване на тромбоцитно-левкоцитни агрегати при жени с репродуктивни неуспехи, асоциирани с тромбофилия”*

Научен ръководител:

Доц. д-р Емилияна Илиева Конова, дм, Медицински Университет – Плевен

1. Общо описание на представените материали

Със заповед № 3036 от 29.11.2011 г. на Ректора на Медицински университет - Плевен съм определена за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема *“Флуцитометрично изследване на тромбоцитно-левкоцитни агрегати при жени с репродуктивни неуспехи, асоциирани с тромбофилия”* за придобиване на образователната и научна степен ‘доктор’ в професионално направление *биологични науки*, докторска програма по *имунология*. Автор на дисертационния труд е д-р Галина Любомирова Велева – докторантка в катедра “Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология” с научен ръководител доц. д-р Емилияна Илиева Конова.

Представеният от д-р Велева комплект материали на хартиен носител е в съответствие с изискванията на Приложение №1 от Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен и включва следните документи:

- автобиография в европейски формат;
- копие от диплома за висше образование (ОКС ‘магистър’);
- заповеди за записване в докторантура;
- индивидуален учебен план;
- протокол за издържан изпит по специалността с успех отличен (5.50);
- протоколи от катедрени съвети, свързани с докладване на готовност за откриване на процедурата и с предварително обсъждане на дисертационния труд;
- заповед за отчисляване с право на защита;
- дисертационен труд;
- автореферат;
- списък на научните публикации по темата и извън темата на дисертацията.

Докторантката **не** е приложила в пълен текст публикациите по дисертацията.

Рецензията е изготвена въз основа на представен на хартиен носител дисертационен труд в обем 124 страници и на автореферат от 49 страници. Дисертацията е структурирана по правилата за изготвяне на дисертационен труд и е умерено балансирана като съотношение между отделните раздели : въведение – 2 стр.; литературен обзор – 31 стр.; цел и задачи – 1 стр.; материал и методи – 9 стр.; резултати – 23 стр.; дискусия – 23 стр. и 303 цитирани литературни източници на 29 стр.

В окончателния вариант на дисертацията списъкът на съкращенията е отново претоварен с известни абривиатури, които са известни на всеки, който се занимава с наука и не налагат съкращаване и обяснение – напр. Ca²⁺, kDa, PBS, SD и др. Въведението вече логично предшества литературния обзор.

Прочитът на труда оставя цялостното впечатление на компетентно и грамотно написана дисертация, в която докторант и научен ръководител са вложили общ творчески подход.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Галина Любомирова Велева се дипломира с магистърска степен по медицина от МУ-Плевен през 2002 г. През 2009 г. придобива специалност по клинична имунология. В продължение на три години до 2011 г. е редовен докторант по клинична имунология в МУ-Плевен. Трудовият ѝ стаж включва опит като ординатор във вътрешно отделение в МБАЛ-Свищов и като ординатор в отделение по кардиология и ревматология в МБАЛ-Видин, където работи и в момента.

3. Актуалност на тематиката

От клинична гледна точка инфертилитетът е сериозно състояние, което освен като личен здравен и психологически проблем, има и сериозни социални и демографски последствия. Етиологичните и патогенетични механизми на инфертилитета са комплексни и все още неизяснени напълно. Тромбоцитно-левкоцитните агрегати (PLA) като надежден маркер за тромбоцитна активация и като прицелен субстрат за терапевтично повлияване правят дисертационния труд актуален. От една страна – се разработва съществен клиничен проблем, а от друга се обогатява и фундаменталната база от знания, свързани с ролята на PLA при репродуктивните неуспехи, асоциирани с тромбофилия.

4. Познаване на проблема

В литературния обзор личи отлично познаване на проблема и творчески анализ на цитираната литература. В окончателния вариант на работата първоначалните 350 литературни източника са разумно редуцирани, без това да се е отразило на задълбочеността на обзора и дискусията. Допуснатите пропуски в изписването на статиите в библиографията са коригирани и е унифицирано изписването им.

Многобройните неуместни съкращения на имената на нозологиите са вече изписани в пълен текст.

Очевидно в хода на разработване на дисертационния си труд Г. Велева е навлязла дълбоко в проучваната проблематика и е обогатила и надградила

медицинското си образование в сферата на инферитилитета и хемостазата. Безспорен е и приносът на научния ръководител в този процес.

Целта е логично изведена от завършващия раздел на обзора, в който са обобщени дискуссионните и нерешени въпроси. Тя звучи по-ясно и конкретно в сравнение с първоначалния вариант.

5. Методика на изследването

В раздела “Материал и методи” са представени използваните лабораторни и клинични материали, както и апаратните и статистически методи. Те са описани достатъчно добре и без излишно детайлизиране. Групите изследвани лица – здрави контроли и пациенти, са адекватно подбрани при спазване на ясни критерии за изключване. Контроли и пациенти са съпоставими по възраст, а четирите прицелни групи са много умело подбрани и са база за “чист клиничен експеримент”. Впечатляващ е броят от 285 изследвани лица – проучване, което е постигнато за краткото времетраене на една редовна докторантура.

Избраните техники позволяват постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. Два прецизни имунологични метода като флоуцитометрия и ELISA детектират съответно PLA и антикардиолипинови антитела и анти-β2-GP I – антитела. Високото методично ниво на дисертацията се дължи и на молекулно-генетичния анализ на тромбофиличните фактори.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Резултатите са представени последователно така, както логично е следвало самото проучване. Онагледени са с 14 фигури и 9 таблици, които са информативни и не се преповтарят детайлно в текста. Изследвано е флоуцитометрично нивото на PLA при здрави небременни (контролна група) и здрави бременни жени в първи, втори и трети триместър на нормално протичаща бременност. По този начин са определени два типа референтни стойности, които са от особена важност не само за следващите изследвания в хода на

дисертацията, но и за българската популация като цяло, за която до момента липсват подобни данни.

Небременните жени с репродуктивни неуспехи имат достоверно по-висок процент PLA спрямо контролите. Оформените впоследствие 8 подгрупи според носителството на вродени и/или придобити тромбофилични фактори впечатляват със задълбочения анализ и съчетание на молекулно-биологични и имунологични тестове.

PLA при бременни с анамнеза за инфертилитет, без антиагрегантна или антикоагулатна терапия, са високи, но без статистически различия при подгрупите с и без носителство на вродени и/или придобити тромбофилични фактори.

Флоуцитометричното изследване на бременни с анамнеза за инфертилитет, но с текуща антиагрегантна терапия, показва сигнификантно понижение на PLA при 39% от пациентките след третиране с аспирин по схема. Дисперсионният анализ доказва, че понижението е случайно и не се дължи на лечението с аспирин, докато включването и на антикоагуланта фраксипарин значимо и достоверно редуцира нивата на PLA.

Достойнство на дисертацията са коректно подобрите групи на наблюдение, съчетани с адекватен за целта статистически анализ. Мониторингът на ефекта от комбинираната антикоагулантна и антиагрегантна терапия върху процента на PLA придава на разработката и важен клинично-приложен принос.

Със съществено методично значение е и разработеният и оптимизиран протокол за флоуцитометрична детекция на PLA, който позволява прецизно и специфично определяне на търсените агрегати.

Интересни са и молекулно-генетичните анализи на вродени и/или придобити тромбофилични фактори, които биха могли да бъдат обект и на самостоятелна публикация.

Дискусията е впечатляващо аналитична, разнопосочна, но в същото време добре фокусирана към основния проблем. Резултатите се разглеждат критично, като се отчитат както методични вариации, така и различни фактори, свързани с

възрастови, популационни, генетични и патологични влияния. Стилът е ясен, без отклонения и без дразнеща употреба на чуждици, които са често срещани в подобни трудове. Анализът на собствените резултати показва, че наличието на PLA може да се разглежда като хронично нарушение, което се проявява клинично по време на бременността. Определянето на PLA при жени с анамнеза за инфертилитет в периода на планиране на бременността е информативно, а проследяването им в хода на бременността може да бъде и прогностичен параметър.

Напълно приемам изводите от дисертационния труд и към тях нямам никакви забележки, защото са представени изключително стегнато, категорично и точно съответстват на поставената цел и задачи. Отразяват коректно дизайна и резултатите от разработката. Обобщението в края на дисертацията всъщност представлява аналитично резюме на целия труд.

Приемам приносите и самооценката на дисертантката. Оригиначните приноси с най-съществена значимост са изработването на референтни стойности за PLA за здрави жени от българската популация и предложеният метод за мониториране ефекта на антитромботичната терапия при жени с инфертилитет на базата на резултатите от изследването на PLA.

Посочването на бъдещи възможности на настоящото проучване би дало по-пълна представа за значимостта на изследването. Не се усеща перспективното мислене на докторантката, свързано с възможностите за продължаване и разширяване на разработваната тематика.

7. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Д-р Велева е представила 8 публикации, от които 3 в международни списания с импакт фактор – две в *Clinical & Applied Thrombosis/Hemostasis* и една в *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Тя е първи автор само на 3 от осемте статии и то в български списания и сборници. Единствената статия в научно списание, на която докторантката е първи автор, е в *Trakia Journal of Sciences*. Другите 2 публикации са в Годишник на БАКИ. Считам, че натрупаният лабораторен и аналитичен опит в хода на разработване на

дисертацията, е редно да даде увереност на д-р Велева да се справи с предизвикателството да бъде реален първи автор и в международно списание, още повече, че резултатите от труда ѝ са значими и могат да бъдат публикувани в престижни списания. Общият импакт фактор от трите публикации в международни списания, на които Г. Велева е съавтор, е 4.07. Убедена съм, че скоро трудовете на колектива на доц. Конова в областта на репродуктивната имунология и хемостазата ще бъдат цитирани от чужди и наши учени.

Освен свързаните с дисертацията статии, д-р Велева е съавтор и на 7 статии в български списания в областта на клиничната имунология, разработени в колектив с изследователи от различни клинични и хирургични специалности.

Дисертантката е представила резултати от своите проучвания на 7 научни форума, от които 1 в чужбина.

8. Автореферат

Съдържанието на автореферата отговаря на това на дисертацията. Изготвен е според изискванията за подобен труд. Би било удачно евентуалното наличие на резюме на английски език. В обем от 49 страници са представени основните моменти от разработката. Включени са всички таблици и фигури от дисертацията. Посечен е и списък на публикации и участия в научни прояви. От седемте участия в научни форуми три са международни, а д-р Велева е представящ автор на всички съобщения. Авторефератът отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и на критериите на МУ-Плевен. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на научния труд в сферата на висшето медицинско образование и надхвърлят заложените

количествени показатели на МУ-Плевен за придобиване на ОНС “доктор”, особено по отношение на импакт фактора.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Галина Велева притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност «имунология», особено в областта на репродуктивната имунология. Тя демонстрира качества и възможности за самостоятелно провеждане на научно проучване.

Поради гореизложеното, убедено *давам своята положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензирания по-горе дисертационен труд.

Предлагам на уважаемото Научно жури да присъди *образователната и научна степен ‘доктор’ на д-р Галина Велева в докторска програма по имунология.*

3.12. 2011 г.

Рецензент:



проф. д-р Виктория Сарафян, дм, дмн