

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Диана Георгиева Иванова, д.б.н.,

Декан на Факултета по Фармация,

Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика ” Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов”, Варна

Относно: Дисертационен труд за присъждане на научната степен „Доктор на науките” по научна специалност „Биохимия” на доц. д-р Регина Семьоновна Комса-Пенкова от Катедрата по химия и биохимия, физика и биофизика при Факултета по фармация на Медицински университет – Плевен, на тема: *„Нов поглед върху ролята на генетичните и негенетични рискови фактори в патогенезата на тромботични инциденти при пациенти с венозен тромбемболизъм и репродуктивни проблеми”*

Със заповед № 1313/04.07.2017 г. на Ректора на МУ – Плевен съм избрана за член на Научното жури във връзка с дисертационния труд на кандидат доц. д-р Регина Семьоновна Комса-Пенкова, представен по процедура за придобиване на образователната и научна степен „Доктор на науките“ по научна специалност „Биохимия”. По процедурата за защитата доц. д-р Регина Комса-Пенкова е представила всички необходими материали.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с автора на дисертационния труд.

1. Кратки биографични данни

Доц. д-р Регина Комса Пенкова е завършила Държавния университет в гр. Вилнюс, Литва - специалност „Биохимия”. Професионалната и кариера преимуществено е свързана с МУ-Плевен, където започва работа като асистент в катедра „Химия и биохимия” през 1984. Има специалност: „Биохимия” от 1989г. След успешна защита на дисертация на тема „Термостабилност на

фибриларните колагени, влияние на различни фактори“ през 1994 г., се хабилитира като доцент през 1997г.

През тези години е заемала следните длъжности: ръководител секция „Биохимия“; ръководител катедра „Химия, Биохимия, Физика и Биофизика“, Заместник-декан на Факултета по медицина, председател на МУС на Факултета по медицина, председател на Акредитационна комисия на Факултета по медицина. По направление Програми на Европейския съюз: създава е отдел „Международно сътрудничество“ и е регистрира ВМИ-Плевен в програмата на Европейския съюз “Сократ” от 2000-2004 г. Разработила е Институционален проект за включване на ВМИ-Плевен в Европейската кредитна система и е издала първия ECTS справочник на ВМИ за специалността „Медицина“ на български, английски и немски език. Ръководила е разработването на четири пилотни проекта по програмата на Европейския съюз за развитие и подобряване на професионалното обучение, като три от тях са наградени с отличие. Членува в следните организации: Съюз на учените в България и Международна Асоциация за Медицинско Образование АМЕЕ, в борда е на директорите на Образователната програма на Европейско сдружение по клинично хранене и метаболизъм (ESPEN) и е зам. председател на Българското сдружение по клинично хранене и метаболизъм (БУЛСПЕН).

Член е на редакционни колегии на Clinical nutrition and Metabolism (ESPEN), Nutrition, (ASPEN), Клинично Хранене на (БУЛСПЕН).

Работи по следни научни направления: в областта на наследствена тромбофилия при рискови пациенти с венозни тромбози и венозен тромбоемболизъм и жени с репродуктивни неудачи; в областта на клиничното хранене и качество на живот; в областта на свойствата на съединително-тъканни белтъци – колаген - промяна в структурата и свойствата им при патологични процеси, като атеросклероза и диабет. Има 63 публикации в български списания, 45 в чуждестранни списания, съавтор е в глави от 13 книги.

Ръководител е на две успешни докторски дисертации, защитени през 2009 и 2012.

2. Оценка на актуалността на темата

Основна цел на дисертационния труд е да се проучи приносът на генетичните и негенетични рискови фактори в патогенезата на тромботични инциденти при пациенти с венозен тромбоемболизъм и репродуктивни проблеми. Въз основа на ясно формулираната цел са посочени 6 логично изведени и взаимно допълващи се задачи.

Считам, че целта на дисертационния труд на доц. д-р Регина Комса-Пенкова е напълно актуална. Основание за това ми дават следните основни факти:

1. Дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) е заболяване със значителна честота и представлява важен терапевтичен проблем, тъй като обхваща около 2% от жените (при бременните е около 6%) и около 1,5% от мъжете и често остава неразпознато. ДВТ е свързана с формиране на тромб в лумена на вена на дълбоката венозна система и е съпроводена от вторична възпалителна реакция във венозната стена и перивенозните тъкани. Острата ДВТ в 50-77% от случаите се усложнява с белодробен тромбоемболизъм, като смъртността при нелекуваните пациенти е 30%, а при адекватно лекуваните с антикоагулант - 7-8%. Съгласно патолого-анатомичните данни ДВТ се диагностицира едва в 20% от доказаните при аутопсия флеботромбози.

2. Има описани над 500 различни генетични изменения (еднонуклеотидни замени, делеции, инсерции), засягащи гените, кодиращи факторите от каскадата на кръвосъсирването и антикоагулация, фибринолизата, антифибринолитичната система, а също така и гените на адхезионните протеини на тромбоцитарната мембрана. Част от тях се свързват с повишен риск от тромбообразуване и се считат за причина за наследствената тромбофилия - заболяване е с мултифакторна генеза. Броят или тежестта на генетичните дефекти, повлияващи функцията на факторите на кръвосъсирването, се отнасят до тежестта на клиничната картина и възрастта, в която се проявява наследственото предразположение към венозна тромбоза (тромбофилия) при отделните индивиди.

3. В последните години вродената или придобита тромбофлебия при бременни се свързва със спонтанна загуба на плода в първи и втори триместър от бременността в резултат на тромбоза на плацентарните съдове и свързаното с нея отлепване на плацентата. Счита се, че този вид репродуктивни проблеми имат наследствена предопределеност.

4. Наличието на преходни или постоянно действащи, провокиращи тромбозата фактори на външната среда, като например тютюнопушенето, наднормено телесно тегло, преживяна травма, оперативна намеса или прием на орални контрацептиви, допринасят допълнително за проявата на тромбофиличното състояние. В зависимост от комбинацията на носителство на генетични фактори и наличието или липсата на външни фактори, някои генетични дефекти могат до останат без изява през целия живот на индивида.

Ето защо считам, че настоящият дисертационен труд е на актуална тематика и с висока степен на обществена значимост.

3. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на доц. Регина Комса-Петкова е написан на 440 стандартни страници, без литературата. Структуриран е по стандартния общоприет у нас модел, а именно: **Литературен обзор** в 4 части и 145 страници; **Цели и задачи** - 1 страница; **Материали и методи** - 58 страници; **Резултати и обсъждане** - 196 страници; **Изводи** - 4 страници; **Приноси** - 2 страници и **Книгопис** - 856 заглавия. Разделът **Резултати и обсъждане** е доминиращата част на дисертационния труд, онагледен с общо 117 таблици и 67 фигури.

4. Наукометричен анализ

По дисертационния труд доц. д-р Регина Комса-Петкова представя резултати, включени в голям брой научни публикации – 38 в български научни списания и 11 в чуждестранни списания (10 от тях с ИФ), както и в 2 монографии и две глави от книги публикувани в чужбина. Общият импакт фактор на включените публикации е 40.269, а цитиранията на тези трудове

са над 119 по данни от Web of Science. В представените във връзка с дисертацията научни трудове доц. д-р Регина Комса-Пенкова има основен принос и е водещ автор - предимно първи или последен. Резултатите са представени също и в 45 научни форума: 28 в България и 17 в чужбина.

Приемам представения по дисертацията автореферат. Намирам, че той съответства на съдържанието на дисертационния труд и включва основните резултати и изводи.

5. Литературна и методологична обезпеченост

В литературния обзор са използвани голям брой източници – 827. Много добро впечатление прави доминиращото присъствие на данни от последното десетилетие.

Методологичната обезпеченост заслужава висока оценка. В проспективно кохортно проучване са оценени последователни инциденти на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) при пациенти от европеидната раса, провеждащи стационарно лечение в клиниката по хирургия и пулмология в Университетската болница в Плевен, България. Общо от 311 селектирани пациенти в проучването са включени 259 пациенти (125 мъже и 134 жени) с един или повече инциденти на ДВТ на проксималните вени. Пациентите с ДВТ (342) са подбрани от 1841 последователно приети на лечение в клиниките по хирургия и пулмология. Контролната група за изследване на пациенти с ДВТ е съставена от 219 случайно подбрани здрави индивиди (115 жени и 104 мъже, на възраст 48.8 ± 15.05) от европеидната раса, селектирани от 288 доброволци без анамнеза за ВТЕ, проверени и потвърдена чрез клинично изследване в Катедрата по хирургия.

Проучването на пациенти с репродуктивни проблеми е ретроспективно и извършено върху 4862 жени, насочени към Център за репродуктивно здраве към УМБАЛ МУ Плевен и КИРМ, за изследвания и консултации, по повод неуспешни бременности и загуба на плода. В изследването са включени жени с първичен инфертилитет без живородени деца, а също така и вторичен. Основните статистически анализи са направени само с пациенти със загуби на

плода. Отделно, 67 жени с репродуктивни проблеми, насочени от гинекологична консултация и клиника по ендокринология и метаболизъм, УМБАЛ – Плевен, са селектирани със СПКЯ и са включени в проучването. Оформена е и втора контролна група от 320 здрави млади жени, които не са имали анамнеза за репродуктивни неудачи или тромботични инциденти. Индивидите от контролните група са от българската етническа общност, което гарантира по-висока степен на хомоложност в групата. Като цяло, групите са добре оформени, достатъчно обемни, с равномерно разпределение по пол (където това е приложимо), расово и етнически хомогенни, което позволява статистическата им обработка при надеждност на резултатите. Статистическият анализ е извършен коректно и при използването на съвременни статистически методи и програми.

Протоколите за определяне на носителство на полиморфизми са стандартни, много подробно и ясно представени. Използвани са и методи като диференциална сканираща калориметрия, флоуцитометрия и атомно силова микроскопия за изследване на активността, характеристиките и морфологията и наномеханиката на тромбоцитите на включените в изследването индивиди.

6. Резултати и приноси

Резултатите, представени в дисертационния труд, са структурирани както следва: 4 части, в които се разглежда по един генетичен вариант на тромбофиличните фактори и взаимовръзките му с времето на поява на инцидент на ДВТ, с негенетичните рискови фактори свързани с пол, възраст, затлъстяване и тютюнопушене, обвързано включително и с наблюдаваните особености в морфологията, наномеханичните и физиологични промени в тромбоцитите, свойствата на техните мембрани, с флоу-цитометрична оценка на тромбоцитната активност. Дисертантката подхожда изключително задълбочено към проблема, разглежда комбинираните ефекти от носителството на полиморфизма и отделни негенетични фактори, прави оценка на вероятността за поява на ДВТ и времето на нейната проява.

В последната пета част от дисертационния труд се анализира рискът от ДВТ инцидент, от рекурентни инциденти и от загуби на плода в зависимост от носителството на тромбофилични мутации, в зависимост от лунарния месец и гестационната седмица, оценени самостоятелно и във връзка с прилагането на хормонална терапия. В същата група пациенти е изследван допълнително и полиморфизъм (677C>T) в тромбофиличен фактор МТНFR.

Прави впечатление задълбоченото и изчерпателно обсъждане на резултатите при добро познаване на съвременната литература по темата. Част от получените резултати са в потвърждение на данни на други автори, но по-голямата част са оригинални данни и в подкрепа на генетичната природа на риска от рекурентни ДВТ инциденти, допълнително повлиян от факторите възраст под 45 години, женски пол, затлъстяване и тютюнопушене. Авторът при анализа на резултатите извежда изводите логично и коректно, представени групирани според полиморфизма в съответния тромбофиличен фактор. Последната група изводи свързани с оценка на риска от спонтанна загуба на плода в 1-10 гестационни седмици и трети триместър от бременността в резултат на тромбоза на плацентарните съдове в зависимост от носителството на тромбофилични мутации. Резултатите за свързаната загуба на плода са потвърдени от анализи на наномеханичните характеристики на тромбоцитите.

Считам, че дисертационният труд има съществени приноси изясняване ролята на отделни генетичните и негенетични рискови фактори в патогенезата на тромботични инциденти при пациенти с венозен тромбоемболизъм и репродуктивни проблеми, формулирани в така представения ми за рецензиране материал.

7. Критични бележки

В представения ми за рецензиране дисертационен труд книгописът не се отличава с уеднаквен стил и шрифт и на места липсва пълният списък на авторите, докато на други такива той е упоменат.

Заклучение

Убедена съм, че предложеният дисертационен труд напълно отговаря на изискванията за съответната научна степен, формулирани от Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Плевен. Направени са много съществени приноси с висока научна, методологична и приложно-клинична стойност. Давам висока положителна оценка на постигнатото от автора и предлагам на научното жури да присъди научната степен „Доктор на науките” по научна специалност „Биохимия” на доц. Регина Комса-Пенкова, дб.

гр. Варна, 12.07.2017 год.

Член на НЖ:



(проф. дбн Диана Георгиева
Иванова)