

## **РЕЦЕНЗИЯ**

**От професор Алексей Славков Савов дб.**

**Началник на Национална Генетична лаборатория**

**ОТНОСНО:** конкурса за заемане на академична длъжност доцент в област на висше образование 4. Природни науки математика и информатика; професионално направление 4.3. Биологически науки по научна специалност „Биохимия” шифър 01.06.10, за нуждите на Катедра по „Химия и биохимия, физика и биофизика” към ФФ при МУ Плевен. Конкурсът е обявен в брой 59/ 29.07.2016 г. на „Държавен вестник”.

---

В така обявения конкурс, в законния срок редовни документи е подал и е допуснат – д-р Петър Димитров Иванов д.б. асистент към сектор Биохимия на Катедра по „Химия и биохимия, физика и биофизика” към ФФ при МУ Плевен.

### **Обща част**

Единственият кандидат в конкурса за **ДОЦЕНТ** в област на висше образование 4. Природни науки математика и информатика; професионално направление 4.3. Биологически науки по научна специалност „Биохимия” шифър 01.06.10, за нуждите на Катедра по „Химия и биохимия, физика и биофизика” към ФФ при МУ Плевен е д-р Петър Димитров Иванов д.б. Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена. Материалите по конкурса са подготвени съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение.

## **Д-р Петър Димитров Иванов**

### ***Кратки биографични данни***

Петър Димитров Иванов е роден през 1978 г. в гр. Горна Оряховица. Завършил е висше образование през 2001 г. във Висш Медицински институт град Плевен специалност медицина. След завършването на висше образование в периода 2001 – 2005, работи като лекар в Неотложна Медицинска Помощ гр. Долна Митрополия.

Неговата развиващата се научна кариера започва през 2005 г. когато е назначен като асистент в сектор Биохимия на Медицински университет град Плевен. На базата на защитен дисертационен труд на тема „Генетични варианти на фактори предразполагащи към тромбофилия и значението им за ранно развитие и повторна изява на дълбока венозна тромбоза и белодробен тромбоемболизъм” през 2010 година придобива образователна и научна степен „Доктор” по научна специалност 01.06.10 – Биохимия (удостоверение на ВАК № 34426 от 02.08.2010). В периода 2006 – 2009 година специализира Акушерство и гинекология в Медицински университет град Плевен и през 2009 придобива медицинска специалност. От 2013 година работи като лекар специалист по акушерство и гинекология на основен грудов към Медицински Център Клиничен Институт по Репродуктивна Медицина „Света Елисавета“ гр. Плевен. Петър Иванов е член на няколко научни организации и обществени организации: Българско Научно Дружество по Акушерство и Гинекология, Сдружение „Здравето в Наши Ръце“

### **Научни трудове**

#### ***Общ преглед на научните трудове***

Публикационната активност на доктор Петър Иванов е представена с 33 публикации в пълен текст, от които 8 в списания с импакт фактор и 25 в български списания без импакт фактор. В тази бройка са включени и шест публикации свързани с дисертационни труд, от които една в реферирано списание с импакт фактор и пет в

български периодични издания. Той е първи автор на 25 от публикациите (4 в чужди списания и 21 в български) и съавтор в останалите 8 представени за конкурса.

**Общият импакт фактор на списанията по данни на централната медицинска библиотека е 21.169.**

Представени са и 24 участия в научни форуми в България и чужбина, като прави впечатление, че най – старото датира от 2004 година.

Доктор Петър Иванов има публикувани текстове в професионалната си област в три книги.

**По справки на Централна медицинска библиотека на МУ София върху цялостната публикационна активност има намерени цитати както следва:**

**В български списания 13 цитации**

**По база данни на Scopus 106 цитации**

**По база данни на Web of Knowledge 70 цитации**

(Бази данни Scopus и Web of Knowledge частично се припокриват)

### **Оценка на научните приноси**

Изследователската активност на д-р Петър Иванов е фокусирана основно в изясняване на механизмите на регулация на хемостазата, и има както научна така и практически приложна стойност. Няколко са насоките на публикуваните трудове.

### **Рискови фактори предразполагачи към венозни тромбози и белодробен тромбоемболизъм.**

Тази тема е широко проучвана и представена в множество публикации от редица автори в това число и няколко български. Независимо от това тя не губи актуалността си, особено като се вземе предвид, че ролята на различните генетични маркери преразполагачи към тромбофилия е тълкувана по много различен начин и често на фона на противоречиви находки основно свързани с културални и популационни



характеристики. В допълнение към проучванията отразени в дисертационния труд са интересни данните по проучването на полиморфизма **A1/A2 (PL A1/A2)** в тромбоцитния гликопротеин **Пb/IIIa (GP Пb/IIIa)** за развитието на дълбока венозна тромбоза (ДВТ). До сега неговата роля при пациенти в България е описана само по отношение на предразположение към ранни инфаркти. **Посочената от д-р Иванов връзка, на PL A1/A2 в комбинация с други тромбофилични фактори като FVL или FII 20210 G>A за значително увеличение на честотата на ДВТ и намаляване възрастта на проява на първия инцидент дава основание да се обмисли използването на този допълнителен маркер имащ отношение към регулацията на хемостазата.** Както и авторът посочва това е особено подходящо в случаите когато няма установени други причини за клиничните находки и е налице инцидент преди 45 годишна възраст.

**Друг маркер със спорно отношение към тромбозните инциденти е инхибитора на плазминогенния активатор (РАІ).** Неговата регулация касае предразположението към хипофибринолиза и за това пряката му роля за преразположение към тромбофилия не може да бъде доказана убедително. В публикациите на д-р Петър Иванов е установено отсъствие на влияние на PL 4G/5G за ранната изява на ДВТ. **Този маркер се приема за относително слаб рисков фактор за развитие на ДВТ и значението му за развитието на венозна тромбоза може да се обсъжда само в контекста на носителство на други тромбофилични фактори.**

В допълнение на други не напълно съпоставими данни за нашата популация за честотата на Лайденовата мутация в гена кодиращ FV и мутацията 20210 G>A в гена кодиращ FII, в проучванията на д-р Иванов на базата на извадка от 150 индивида без данни за тромбозни инциденти се **конкретизират на действителната честота на двата тромбофилични фактора в българската популация, а именно FVL (7,1%) и FII 20210 G>A (3,9%).**

**Като проучване с оригинален характер** може да се посочи оценката на придобитите рискови фактори (оперативна намеса, травма, обездвижване и др.) за риска от отключване и развитие на ДВТ и БТЕ при носителство и липса на носителство на вродени тромбофилични фактори (FVL или FII 20210 G>A). Авторът посочва, че е налице по- ниската честота на външни провокиращи фактори при пациенти с ДВТ, което може да се обясни с ролята на генетично обусловеното предразположение към тромбофилия при развитието на венозна тромбоза.

Важен принос с **приложен характер** е установената връзка между **развитието на ВТЕ** и носителството на **FII 20210 G>A** при жени употребяващи **орални контрацептиви**. До сега такава връзка беше изтъквана само по отношение на наличен носителски статус на **Лайденовата мутация** в гена кодиращ **FV**.

**Регулация на хемостазата и репродуктивни проблеми.**

Това разработвано от автора направление е освен с научно и с подчертано приложно значение за оценка на риска от репродуктивни неудачи и подбора на подходяща профилактика по време на бременността. **В така обобщената тема могат да се посочат няколко резултата от проведените изследвания с интересен приносен характер.**

**По отношение на участието на генетични фактори регулиращи хемостазата в ранни усложнения на бременността публикациите на д-р Петър Иванов представят следните интересни находки.**

Причините водещи до загуба на бременността в периода преди 10 гестационна седмица могат да са от най- различно естество, като най- често се изтъкват имунологични, ендокринни и генетични. Изясняването им се затруднява от отсъствието на ранна диагностика в този период на бременността.

В разработваната от автора тема касаеща генетично обусловеното предразположение към тромбофилия за **първи път** се обръща внимание, че **FVL** няма водеща роля за загуби на бременността в ембрионалния период. **Принос с потвърдителен характер** има установената корелация между носителството на **FVL** и повторни загуби на бременността в първи триместър след 10 гс. Д-р Иванов за **първи път** съобщава за значимата **асоциация** между носителството на **полиморфизма FII 20210G>A** и загуби на бременността в ембрионалния период – преди 10 гс. Той **потвърждава** и значението му за риск от повторна загуба на плода в рамките на първи триместър на бременността, но след 10 гс.

Друг интересен резултат, за който до сега няма публикувани данни за българската популация значимостта на полиморфизма (PL) A1/A2 в тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa за развитието на загуби на бременността преди 10 гс. **Предложена е хипотеза за значението на PL A1/A2, като фактор имащ значение за процеса на имплантация. PL A1/A2 присъства в тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa и в алфа субеденицата на интегрин alphaV/beta3, намиращ се в ендометриума и имащ**



**ключово значение за адхезията на ембриона по време на процеса на имплантация.** Това може да даде обяснение на факта че има много по- често носителството на PL A1/A2 при жени с повторни загуби на плода във първи и втори триместър, в сравнение с носителството при жени с повторна ембрионална загуба.

**Принос с потвърдителен характер е и ролята на полиморфизма 4G/5G в гена на PAI-и рецидивиращите спонтанни аборти преди 10 гс.**

И тук е установено, че неговата честота е два пъти по- висока при жените с ембрионални загуби, в сравнение с честотата при жени без репродуктивни неудачи. Допълнителен принос с **оригинален характер** е проведения анализ за изключване влиянието на други вродени тромбофилични фактори за загубата на бременността преди 10 гс, където полиморфизъм 4G/5G се установява в 44% като самостоятелна причина за повишаване на риска от ембрионални загуби.

Друг обект на изследователската дейност на д-р Петър Иванов са изучаване на значението на вродената тромбофилия при жени с късни загуби на плода– до 20 гс и такива с интраутеринна смърт на плода.

**С теоретичен принос и потвърдителен характер** е анализа на честотата на FVL сред жени с ембрионални загуби на бременността и повторни загуби в първи и втори триместър, където е налице тенденция на повишаване на честотата на носителство. **Етиологията на прееклампсията** с оглед прогноза и профилактика е друга актуална тема развивана от автора. Той описва **повишен риск от развитие на късна прееклампсия при носителство на 677 C>T варианта в гена на MTHFR (TT генотип) и полиморфизъм A1/A2 в тромбоцитния гликопротеин P<sub>b</sub>/P<sub>a</sub>.**

Още една категория репродуктивни неудачи касаят риска от загуба на плода след 20 гс (мъртво раждане). Изследвани са жени със загуба на плода след настъпили в хода на бременността усложнения от страна на плацентата (прееклампсия, интраутеринно изоставане в развитието на плода, преждевременно отлепване на плацентата). Установена е връзка между носителството на FVL и FII 20210G>A като двата фактора се установяват четири пъти по-често при жени с късна загуба на плода, в сравнение с жени без репродуктивни неудачи.

Изучаване значението на 677 C>T варианта в гена на MTHFR, като причина за **хиперхомоцистеинемията и риска от развитие на ранни и късни загуби на плода**

през бременността, допуска ролята на този генетичен вариант като самостоятелен фактор за някои клинични усложнения свързани с повишен риск от загуба на плода.

### **Фактори свързани с предразположение към тромбофилия при жени с асистирана репродукция**

Като съществен **теоретичен принос** в това направление е **публикувания обзор за въздействието на редица тромбофилични фактори върху процеса на имплантацията.**

Има различни механизми обясняващи връзката на вродената тромбофилия и неуспешна асистирана репродукция. Един от тях е микротромбоза в кръвоносните съдове на децидуата, при наличие на фактор, предразполагащ към повишено кръвосъсирване. Като **оригинален принос** на автора може да се посочи, установената връзка между носителство на полиморфизъм A1/A2 в тромбоцитния гликопротеин IIb/IIIa и отсъствието на бременност след три или повече процедури на ин витро фертилизация (IVF), и/или интрацитоплазмена спермална инжекция (ICSI ). Тълкува се хипотезата за връзката на PL A1/A2, със засягане процеса на имплантация след трансфер на ембриони при IVF.

По отношение на процеса на имплантацията на ембриона, значим **теоретичен принос** е публикувания метаанализ на носителството на хаплотип M2 по отношение промотора на гена за анексин 5. Той има отношение към антикоагулантните свойства на клетките на синцитиотрофобластта във времето на трофобластната инвазия.

### **Педагогическа дейност**

#### **Учебна натовареност**

**Съгласно приложеното удостоверение от Учебен отдел на МУ гр. Плевен учебната натовареност на д-р Петър Иванов е както следва:**

Средната учебна натовареност на учебна година с преподаване на английски език от 2007 г. е между 215 и 405 учебни часа за учебна година. Тя касае упражнения



по Биохимия, в редовния курс по Биохимия на студенти обучаващи се на английски език.

От учебната година 2007/2008 г. кандидатът участва в изнасянето на основния лекционен курс по Биохимия в МУ гр. Плевен. Провежданите лекции на английски език от основния лекционен курс по Биохимия са между 50 и 108 учебни часа за учебна година.

**Учебната натовареност напълно покрива изискванията за академичната длъжност „Доцент”**

В периода 2005 г – 2012 г. д-р Петър Иванов участва в научното и академично ръководство на шест докторанти, асистенти и хабилитирани лица от МУ гр. Плевен. Съвместната работа включва разработване на научни проекти, методологично обучение в лабораторията по молекулярна биология в сектор Биохимия, МУ гр. Плевен, обработката на получени резултати от изследвания и представянето им на научни форуми и в научна периодика.

**Заклучение**

Описаните приноси, в научната продукция на д-р Петър Иванов са резултат на реализирани научни-изследователски проекти, финансирани от МУ гр. Плевен. Те обединяват различни предклинични и клинични медицински специалности: Биохимия, Медицинска Генетика, Молекулярна биология, Клинична имунология, Белодробни болести, Съдова хирургия, Акушерство и Гинекология. **Авторът е разпознаваем експерт в областта на генетични маркери свързани с преразположение към тромбофилия и нейната клинична изява.**

Кандидатът д-р Петър Иванов има над 15 години стаж по специалността след завършване на висше образование медицина в МУ град Плевен. Основната му професионална и научна кариера е реализирана като специалист и преподавател в този университет.

**По отношение на научна продукция д-р Петър Иванов представя много добро качество и последователност по отношение на публикационната си активност.** Общият импакт фактор на списанията, в които е публикувал е над 20, а броят на



цитиранията в български и чужди източници над 100. Научната продукция е реализирана на база регулярно участие в национални и международни проекти.

**В професионално отношения д-р Петър Иванов е изграден университетски преподавател с водещо място в областта на биохимията и молекулярната биология.** Учебната му натовареност покрива изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България и Правилника за неговото приложение.

Имайки предвид всичко това, си позволявам да препоръчам убедено на уважаемото Научно жури да му бъде присъдено званието „Доцент“ в област на висше образование 4. Природни науки математика и информатика; професионално направление 4.3. Биологически науки по научна специалност „Биохимия“ шифър 01.06.10, за нуждите на Катедра по „Химия и биохимия, физика и биофизика“ към ФФ при МУ Плевен.

20.11.2016

Изготвил рецензията:

.....  
професор Алексей С. Савов д.б.