

## **РЕЦЕНЗИЯ**

От проф. Мима Иванова Николова, д.б.н

На дисертационен труд, представен за придобиване на образователна и научна степен “доктор”

**Област на висше образование** 4.1. Природни науки, математика и информатика

**Професионално направление** 4.3. Биологични науки

**Докторска програма** Генетика

**Автор** Спас Димитров Джоглов

**Тема** „Изследване на генетична и средова компонента при мъже с репродуктивни смущения”

**Научен ръководител** проф. д. б. н. Евгения Иванова

### **1. Общо описание на представените материали**

Със заповед № Р33-1250 от 13.03.2019 г. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски” съм определена за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на Спас Димитров Джоглов редовен докторант към катедра „Биология на развитието”.

Представеният от докторанта комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Чл.36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на Пловдивски Университет. Всички справки са подписани и подпечатани и носят достоверна информация. Приложени са три броя научни публикации по темата на дисертацията.

### **2. Кратки биографични данни за докторанта**

От професионалната автобиография е видно, че докторанта завършва през 1999 г. Медицински колеж – медицински лаборант, през 2005 г. получава образователно- квалификационна степен бакалавър в Химически факултет на Университета, през 2010 г. получава образователно- квалификационна степен бакалавър в Биологически факултет на

Университета, а през 2011г. получава диплома за магистър по специалност „Генетика“.

От 2015 г до 2018 г е докторант в катедра „Биология на развитието“ в Биологическия факултет. От 2007 до 2015 г. е работил като биолог в МБАЛ –Пловдив, АГ болница „Селена“, МЦ „ЛитоМед“- Пловдив, СМДЛ „Писанец“. От 2016 г и до сега работи в Централната Клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Георги“ –Пловдив.

Интересите му са в областта на мъжкия стерилитет и инфертилитет както и факторите на средата, които го повлияват. Участник е в научния колектив на научноизследователски проект „Хетеротопия на здравето при население в репродуктивна възраст.“ Съавтор е на учебно помагало „Генетични основи на поведението.“ Водил е семинари по „Биологични основи на поведението и генетика“ със студенти от специалност Психология.

### **3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Дисертационният труд на Спас Джоглов се отнася до глобален проблем в областта на общественото здраве, а именно безплодието при двойки в репродуктивна възраст. Усилията на изследователите са насочени към установяване на причините, провокиращи изявата на тази негативна тенденция в световен мащаб. Този проблем е еднакво свързан както с женския, така и с мъжкия фактор. Редица проучвания показват, че върху мъжкия фертилитет и безплодие влияние оказват освен биологични и редица фактори на външната среда, особеностите в начина на живот и наличието на вредни навици. Какви са механизмите на тези асоциации? Какви допълнителни методични подходи са необходими за точното определяне на мъжкия репродуктивен потенциал с оглед на разработване на стратегии за подобряване на мъжкото репродуктивно здраве? Това са въпросите, които насочват изследователските усилия на докторанта и определят актуалността на предложеното изследване както в научно, така и в научно-приложно отношение.

### **4. Познаване на проблема**

Направен е задълбочен анализ на проблема за причините на репродуктивните смущения при мъжа. Литературният обзор реферира 275 заглавия – 5 на кирилица и 270 на латиница, предимно от последното

десетилетие. Структуриран е в 7 раздела, разглеждащи последователно: общите тенденции, свързани с генетичната и средова компонента на мъжкото репродуктивно здраве, сперматозоидната морфология и мъжкия фертилитет, влияние на факторите на средата и начина на живот върху мъжкото репродуктивно здраве, влияние на биологични и инфекциозни фактори върху мъжкото репродуктивно здраве, геномни мутации, микроделеции в Y хромозомата и ДНК увреждания в сперматозоиди и мъжки фертилитет. Общата ми преценка е, че докторанта показва завидна информираност по темата и компетентност при анализа на разглежданите въпроси. Големият брой литературни източници му дава възможност да открие не решените проблеми както в научен, така и в научно-приложен аспект и в концентриран вид да обоснове необходимостта и значимостта от решаването им. Така последователно и целенасочено той оформя пълна и достатъчно осмислена цел на дисертационната си разработка. Поставените 7 конкретни задачи за нейното постигане убедително показват рутината и творческия подход на дисертанта за решаване на научния проблем.

### **5. Методика на изследването**

Методичната част на проучването е описана подробно и прецизно. Тя включва комплекс от снемане на анамнеза на 1540 мъже чрез попълване на анкетна карта, конвенционален спермален анализ, цитологични, цитогенетични и молекулярно-генетични методи. Трябва да отбележа, че такова комплексно проучване на случая „Фактори на средата – качество на спермалните показатели –генетични синдроми и ДНК увреждания“ е от изключителна рядкост.

Важно място в обработването на данните имат приложените статистически методи както общоприети като дескриптивен статистически анализ така и съвременни подходи като ANOVA и Post- hoc тест.

Цялата методична част убеждава, че дисертанта удачно използва стандартизираните методи, допълва ги с нови подходи и така осигурява база за решаване на поставените задачи.

## **6. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Представеният труд е продукт на богата научно-изследователска работа. Първото, което впечатлява и удовлетворява е стройната логика на дисертационната структура, подредена в общоприетия образец. В 10 обхватни цялости – въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, изводи и заключения, приноси, публикации, участия в международни форуми и проекти, библиография дисертанта представя пътя и резултатите от научното си проучване. Математико-статистическите данни са представени в 37 таблици и са онагледени на 24 фигури.

Главата „Резултати и обсъждане” представлява най-съществената и най-голяма част от дисертацията. Тя е конструирана в 3 раздела. В първия раздел се прави оценка на негативните фактори на средата и начина на живот, съобщени от участниците, което е добра основа за идентифициране на конкретни зависимости между средови, общобиологични и генетични компоненти, кореспондиращи с мъжкото репродуктивно здраве. Във втория раздел се прави спермален анализ, който сочи, че над 50% от изследваните мъже имат репродуктивни проблеми, предизвикани от комплексна причина, засягаща качеството на повече от един от спермалните показатели; при 6,7% от мъжете няма производство на сперматозоиди, а при 7,4% има значителни нарушения на концентрацията, подвижността и морфологията на сперматозоидите. Особено ценни както в теоретичен, така и в практичен план са резултатите от анализиранияте зависимости между спермалните показатели и факторите на средата. Статистически доказана е негативната връзка между обем на еякулата и

тютюнопушене, употреба на алкохол и работа в условия на стрес; негативната връзка между сперматозоидната концентрация, тютюнопушене, употреба на лекарства и състояния на стрес; понижена сперматозоидна подвижност и употребата на лекарства.

Считам, че разкриването на факторите, рискови за мъжкото репродуктивно здраве са с приносно значение за разработване на дейности по превенция и профилактика.

В трети раздел се обсъждат резултатите от цитогенетичния анализ на мъже, чиито спермален анализ е показателен за азооспермия и олигоастенотератозооспермия. Направените изводи, потвърждават факта, че геномни мутации от типа на синдрома на Клайнфелтер и структурни мутации от типа на транслокации и изохроматидни аберации имат пряко отношение към мъжкия инфертилитет и по-специално към състоянията на азооспермия и олигоастенотератозооспермия. Потърсени са и екологични причини, водещи до изява на необструктивната азооспермия и се доказва, че фактори като тютюнопушене, и употреба на алкохол са сред по-честите, кореспондиращи с азооспермията, а лекарства, анаболни стероиди, антидепресанти и др. са сред общите рискови фактори.

С типичната си прецизност и отговорност Джоглов анализира, осмисля и търси други доказателствени решения свързани с причините за изявата на азооспермия и олигоастенотератозооспермия сред изследваните мъже. Анализирането и оценяването на микроделеции в двете рамена на Y хромозомата е логическо продължение на търсените причини и внасяне на яснота в проблема. Установени са типовете микроделеции и комбинациите от тях, честотата на микроделециите в Y хромозомата по райони в късото и дълго рамо. Търсят се и се доказват статистически значими зависимости между наличието на микроделеции в различните зони на Y хромозомата и микроделециите в SR<sub>Y</sub> региона, както и посоката

на тези зависимости; между микроделециите в Y хромозомата и някои качествени спермални показатели и проучваните външни фактори.

В този раздел има два момента, които са с приносно значение и оригинален характер

1. Установените микроделеции в късото рамо на Y хромозомата и зависимостите им с някои качествени спермални показатели и фактори на средата.
2. Получените комплексни резултати по отношение на свързаността на микроделециите в двете рамена на Y хромозомата.

В търсенето на подходи, които да осигурят по-голяма точност и обективност при оценка на мъжката плодовитост и отчитайки факта, че причина за мъжкото безплодие могат да бъдат структурни или функционални аномалии в сперматозоидите, докторантът обръща внимание на увреждания в ДНК молекулата в ядрото на сперматозоидите. 87 мъже с репродуктивни проблеми са подложени на акридин оранж флуоресцентен тест и кометен анализ. В поредица от таблици и микрофотографии са представени резултатите и се доказва, че 32.2% от изследваните с акридин оранж флуоресцентен тест мъже и 34.25 % от изследваните чрез кометен анализ имат ДНК увреждания в над 30% от сперматозоидите си. Особено ценни както в теоретичен, така и в практичен план са доказаните статистически значими зависимости между резултатите от двата методични подхода и спермалните показатели. Извън пълния анализ на резултатите, докторантът прави важни теоретико – практични изводи.

1. Доказва, че акридин оранж флуоресцентният тест е достатъчно информативен за качеството на фертилитетния потенциал.

2. Находчиво прилага регресионен анализ и показва категорично, че чрез познаване стойността на единия от изследваните кометни показатели е възможно да се предскажат стойностите на другите два.

3. Препоръчва прилагането на трите използвани молекулярно-генетични подхода при разглеждане на генетичните аспекти на мъжкото репродуктивно здраве

Цялото проучване има научни, приложни и методични приноси. Като особено значими могат да се открият следните моменти:

1. Докторантът е извършил обширни и задълбочени проучвания на генетичната и средова компонента на мъжкото репродуктивно здраве.

2. Създава оптимална и ефективна комбинация от конвенционални, цитогенетични, молекулярно-генетични и биостатистически подходи за детайлни анализи на генетична и средова компоненти при мъже с репродуктивни смущения.

3. Получава за първи път в достъпната литература комплексни резултати по отношение на свързаността на микроделециите в двете рамена на Y хромозомата.

В глава “Изводи” са представени по убедителен начин и с категорична доказателственост 11 извода. Те са илюстрация на научните и научно-приложни приноси на дисертацията, които не будят съмнение.

Напълно съвпада с мнението ми и компетентно направената самооценка за приносите на дисертационния труд на Спас Димитров Джоглов

## **7. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Във връзка с темата на дисертационния труд авторът е представил списък от 3 научни публикации и 7 доклада на национални и международни конгреси и конференции. Една от статиите е публикувана в списание с импакт фактор, а две са публикувани в реферирани списания. Във всички публикации Джоглов е първи автор.

Дисертационното изследване е изпълнено самостоятелно от автора, при разработването му е използвана подходяща и съвременна методика, показано е творчество при анализа и решаването на задачите.

**8. Авторефератът** съответства на структурата и съдържанието на дисертацията.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд **съдържа научни и научно-приложни резултати**, които имат изключително голяма значимост за идентифициране на причините за мъжкото безплодие. Трудът отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на ПУ „Паисий Хилендарски“. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на факултета по Биология, приети във връзка с Правилника на ПУ за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът Спас Димитров Джоглов **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Генетика“, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“** на Спас Димитров Джоглов в докторска програма по Генетика.

1.04.2019 г.

Гр.Пловдив

Рецензент:

/проф.д.б.н. М.Николова/