

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. Биологически науки

Докторска програма „Клетъчна биология“

Автор Борислав Петров Матеев

Тема „Разработване на система от биомаркери за определяне на имплантационния прозорец при асистирана репродукция ”

Научен ръководител проф. д-р Балик Маломиров Джамбазов

1. Общо описание на представените материали

Със заповед № Р33-2231 от 09.05.2019 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 Борислав Петров Матеев задочен 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 следва до 2005 г. Медицина в Медицински университет – Виена, през 2011 г. получава образователно - квалификационна степен бакалавър в Биологически факултет на Университета, през 2013 г. получава диплома за

магистър по специалност „Молекулярна биология “ в Биологически факултет и магистър по „Здравен мениджмънт“ в МУ- Пловдив.

От 2014 г до 2018 г е докторант в катедра „Биология на развитието“ в Биологическия факултет. От 1998 г. до 2005 г. е бил контрактор към фирма Visitas GmbH и технически секретар към Австрийския червен кръст-Виена. От 2006 г. до 2010 г. е търговски представител в Бора Медикъл Консулт ЕООД – Пловдив, а от 2011 г. и до сега работи в Медицински център „Бора“ гр. Пловдив.

Получил е сертификат като „Клиничен ембриолог“ на Европейската асоциация по човешка репродукция и ембриология, а от 2018 г. е вещо лице към Окръжен съд – Пловдив в сферата на „Човешката репродукция и репродуктивната биология“.

Интересите му са в областта на човешката репродукция и криоконсервацията на половите клетки. Участник е в научния колектив на научноизследователски проект „Установяване на механизъм за биофункционализация на наночастици с цел усъвършенстване възможностите за детекция на специфични маркери за автоимунни заболявания“. Водил е семинари и упражнения по „Медицинска техника IVF със студенти от специалност „Медицинска биология“ и магистри по „Биодиагностика“, упражнения по „Цитология“ със студенти от специалност „Фармацевтична биотехнология“ и упражнения по „Клетъчна биология“ със студенти от специалностите „Биология и химия и Биология и английски език“

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

Дисертационният труд на Борислав Матеев се отнася до глобален проблем в областта на общественото здраве, а именно безплодието при двойки в репродуктивна възраст. Много от причините са преодолени чрез прилагане на асистираните репродуктивни техники. Имплантацията на

човешки ембрион е подчинена на комплексни механизми. Редица изследвания показват, че имплантационните неуспехи са свързани както с ембрионалния фактор, така и с ендометриалната тъкан.

Търсят се достоверни маркери за определяне на рецептивния статус на ендометриума както и причините за нарушена биохимична комуникация между майчиния организъм и развиващия се ембрион. Считаю, че докторантът много точно е избрал насоката на научното си изследване, търсейки отговор на въпросите: кои фактори имат ключово значение за ендометриалната и ембрионална подготовка в имплантационния процес; какъв е моделът на тяхната експресия и какви са биохимичните и физиологичните им взаимодействия в процеса на имплантация? Това определя и актуалния характер на изследването както в научно, така и в научно-приложно отношение.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор реферира 164 заглавия – 2 на кирилица и 162 на латиница, предимно от последното десетилетие. Структуриран е в 3 раздела, разглеждащи последователно: фертилитет и безплодие – мъжки/женски фактор, неизяснен стерилитет; ендометриум – хормонална регулация, рецептивност и потенциални функционални маркери на рецептивността; предимплантационно развитие на ембриона и имплантация.

Впечатлява завидната информираност на докторанта по темата и компетентността при анализа на разглежданите въпроси.

Целта е ясно формулирана, а поставените 6 конкретни задачи за нейното постигане убеждават в рутината и творческия подход на автора за решаването на научния проблем

5. Методика на изследването

Методичната част на проучването е описана подробно и прецизно. На 20 жени с доказана фертилност са взети кръвни проби за серумното ниво

на прогестерона и двукратно тъканни проби – извън рамката на ИП на ендометриума и в предполагаемия ИП, извършени са измерителни процедури на малък таз, ендометриум и доминантен фоликул. Взети са и 16 проби от култивираща среда за ембриони. Тъканните проби и пробите от култивиращата среда са анализирани за $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегрин и левкемия инхибиращ фактор при използване на надеждна апаратура.

Важно място в обработването на данните имат приложените статистически методи, както и графичен и снимков анализ.

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.

Структуриран е по класическата схема в 10 раздела – въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, публикации, участия в международни форуми и проекти и библиография. Работата е онагледена от 26 таблици и 38 фигури.

Най-съществената и най-голяма част от дисертацията е описанието на собствените резултати в последователност съобразно поставените задачи. В нея дисертантът подробно и последователно описва времето на вземане на биопсичните проби в рецептивната и нерепетивна ендометриална фаза и така установява средния за пациентската група имплантационен прозорец. В търсенето на потенциално подходящи фактори с ключова роля в комуникацията между ембриона и ендометриума и маркиращи есенциалния за успешната имплантация времеви диапазон, докторантът анализира динамиката в експресията на прогестерон, интегрин и левкемия инхибиращ фактор в двете фази на ендометриалния цикъл с цел приложението им в създаването на прогностичен модел за имплантиране.

Намирам за ценни както в теоретичен, така и в практичен план резултатите от анализа на динамиката в концентрацията на серумния прогестерон през различните ендометриални фази и корелацията между високите му стойности с появата на пиноподите като морфологичен маркер на ИП. Така той потвърждава ролята на хормона в подготовката на ендометриума за имплантация и свойството му на имunosупресор за майчиния организъм.

С типичната си прецизност и отговорност Матеев търси други доказателствени решения, свързани с определяне на имплантационния прозорец. Анализира се експресията на левкимия инхибиращия фактор и $\alpha\beta 3$ - интегрин в хода на ендометриалния цикъл и в използваната култивираща среда. Резултатите потвърждават участието им в регулацията на ендометриума в посока рецептивна фаза и статус и дават основание на докторанта да включи тези молекули като маркери за ИП в разработвания модел.

В тази част има няколко момента, които са с приносно значение и оригинален характер

1. За първи път анализът на LIF и $\alpha\beta 3$ - интегрин в тъканни проби от ендометриални биопсии е извършен чрез ELISA метода.
2. Съпоставката на данните от изследваните показатели и връзката между тях дава възможност да се обвържат в прецизен метод за определяне на ИП.
3. За първи път се доказва наличието на $\alpha\beta 3$ - интегрин в култивираща среда и количествата му в различните етапи от развитие на ембриона.
4. Получените данни имат и диагностично-скринингов ефект и могат да се използват като индикатори за корекция на терапевтичния процес.

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

1. Докторантът е извършил задълбочени проучвания за ролята на $\alpha\beta 3$ -интегрин и левкимия инхибиращия фактор в динамичния процес на ендометриална диференциация и потенциала им като биомаркери за идентифициране времевата рамка на имплантационния прозорец.
2. Създава оптимална и ефективна комбинация от хормонален, биохимичен и морфологичен статус на ендометриалната тъкан и извежда фактори, приложими в клиничната практика.
3. Моделира обобщен методологичен алгоритъм за определяне на имплантационния прозорец, което води до успешни ембриоимплантации.

В глава “Изводи” са представени по убедителен начин и с категорична доказателственост 9 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 Борислав Петров Матеев.

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 1 доклад на международен конгрес по имунология. Статиите са публикувана в реферирани списания и във всички Матеев 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 на Борислав Матеев **съдържа научни и научно-приложни резултати**, които имат изключително голяма

медицинска и социална значимост. 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 Борислав Петров Матеев **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Клетъчна биология“, 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 Борислав Петров Матеев в докторска програма по Клетъчна биология.

10.05.2019 г.

Рецензент:

Гр. Пловдив

/проф.д.б.н. М.Николова/