

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Балик Маломиров Джамбазов

Катедра “Биология на развитието”, Биологически факултет, ПУ “П. Хилендарски”

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

в област на висше образование: 4. 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 представяне на процедурата и докторанта

Съгласно заповед № Р33-2231 от 09.05.2019 г. на Ректора на Пловдивски университет "Паисий Хилендарски" съм определен за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд от Борислав Матеев за придобиване на образователната и научна степен 'доктор'.

В съответствие с Чл. 36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ "Паисий Хилендарски", Борислав Петров Матеев е представил необходимия комплект материали на хартиен и електронен носител.

Борислав Матеев завършва бакалавърска степен по “Биология” в Биологически факултет на ПУ “Паисий Хилендарски” през 2011 г., след което продължава обучението си в магистърска програма “Молекулярна биология и биотехнология” към Биологически факултет на ПУ “Паисий Хилендарски”. Дипломира се като магистър през 2013 г. със защита на дипломна работа на тема „Влияние и оценка на витрификацията върху ДНК-фрагментацията на човешки сперматозоиди“. Паралелно с това, през 2013 г. завършва и магистърска степен по „Обществено здраве и здравен мениджмънт“ към Медицински университет – Пловдив.

От 2011 г. до момента работи в областта на асистираната репродукция като клиничен ембриолог в Медицински център „Бора“ ЕООД гр. Пловдив. Преди това е работил като търговски представител в Бора Медикъл Консулт ЕООД гр. Пловдив.

Борислав Матеев е зачислен като задочен докторант по Клетъчна биология в катедра «Биология на развитието» към Биологически факултет на ПУ «П. Хилендарски» през 2014 г., а през 2018 г. е отчислен с право на защита. Експерименталната дейност във връзка с разработването на дисертационния труд е проведена в Медицински център „Бора“ гр. Пловдив

и катедра „Биология на развитието“ към ПУ «П. Хилендарски». В периода на разработване на дисертацията докторантът е участвал в редица научни форуми, свързани с изследваната тематика, което несъмнено води до допълнително повишаване на неговата квалификация.

Във връзка със защитата на дисертационния труд докторантът е приложил три публикации и едно участие в научен форум, като във всичките е водещ автор.

2. Актуалност на тематиката

През последните две десетилетия безплодието при хетеросексуалните двойки вече се разглежда като медицински проблем, тъй като засяга 10-15% от двойките в репродуктивна възраст. В по-голямата част от европейските страни, включително и България, се разработват специални програми за асистирана репродукция, което показва важноста на проблема както в чисто здравословен, така и в социален и демографски аспект. За съжаление, програмите за асистирана репродукция и провежданите процедури не могат да достигнат 100% ефективност. Този факт определя и актуалността на разработваната тематика в настоящия дисертационен труд. Наличието на двата фактора – рецептивен ендометриум и нормално развиващ се ембрион не е достатъчно условие за успешна бременност. Оказва се, че най-често срещания ограничаващ фактор за успешна имплантация и последващо живо раждане е „правилната“ комуникация между ендометриума и имплантирания в него ембрион.

Техниките за асистирана репродукция в по-голямата си част използват анализи, които се базират изключително на морфологичните особености на сперматозоиди, яйцеклетки и ембриони. Въпреки, че тези подходи дават добри резултати, все още се чувства необходимостта от нови диагностични и прогностични маркери, които да гарантират по-висок процент на успеваемост за всяка процедура по *in vitro* оплождане.

Целта и задачите на настоящия дисертационен труд са свързани с разработването на биомаркери и алгоритъм на приложение за прецизно установяване времевата рамка на рецептивния период на ендометриума (т. нар. «имплантационен прозорец») в различните процедури за асистирана репродукция.

3. Познаване на проблема

Докторантът Борислав Матеев е запознат много добре с проблемите, отнасящи се до т.нар. «имплантационен прозорец», тъй като успешните и неуспешни имплантации са част от ежедневната му работа вече 8 години. Натрупаният опит и участието му в редица научни симпозиуми го насочват за по-детайлно изучаване динамиката на биохимичните, физиологични и имунологични фактори, определящи оптималните условия по време на «имплантационния прозорец» и в крайна сметка резултата от процедурата по *in vitro* оплождане.

Имплантацията се разглежда като функция на ендометриалната рецептивност и съвкупност от комплексни и изключително прецизни взаимодействия между бластоциста и ендометриума. Процесът на имплантацията има три обособени етапа: позициониране, адхезия и същински процес на имплантацията. Идентифицирани са редица молекули, участващи в този процес – интегрини и техните лиганди (напр. остеопонтин), муцини, растежни фактори (HB-EGF), цитокини (LIF, leptin, IL-1, IL-11), HOMEBOX-транскрипционни фактори и други. Първоначално докторантът се спира на муцините, но след съобщенията, че MUC-1 предизвиква стеричен феномен, затруднявайки клетъчната адхезия, т.е. има негативен ефект върху адхезията на бластоциста, както и установената ко-експресия на LIF и $\alpha\beta 3$ заедно с пиноподите, характерни за «имплантационния прозорец», докторантът решава да изследва в детайли именно тези молекули.

Познаването на проблематиката от страна на докторанта се вижда и от прецизно структурирания литературен обзор, където са анализирани 164 литературни източника. Освен това, личи неговото умение да анализира и интерпретира комплексни фактори, които се намират в сложни взаимодействия.

4. Методика на изследването

За провеждане на настоящето изследване са използвани както утвърдени методи и техники в асистираната репродукция, така и някои съвременни методи, имащи пряка връзка със спецификата на изучаваните фактори. Такива са електрохемилюминисцентен имуноанализ за определяне стойностите на прогестерона в кръвния серум и ензимно-свързан имуносорбентен метод (ELISA) за определяне нивата на $\alpha\beta 3$ -интегрин и левкемия инхибиращия фактор (LIF). Всички данни са обработени чрез статистически методи за гарантиране на тяхната достоверност.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е структуриран съгласно общоприетите критерии и съдържа всички необходими раздели – въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси и цитирани литературни източници. Приложен е и списък с публикациите на докторанта, свързани с дисертационния труд, както и три приложения, отнасящи се до нормативната организация на експерименталната работа. Всички експериментални процедури са проведени съгласно международно утвърдените стандарти и критерии на Световната Здравна Организация в областта на *in vitro* оплождането. Установена е положителна статистически значима динамика в експресията на LIF и $\alpha\beta 3$ в ендометриалните проби, корелираща с концентрацията на серумния прогестерон в съответните фази. Това дава възможност LIF и $\alpha\beta 3$ да се използват като биомаркери за рецептивната фаза и определяне на „имплантационния прозорец“ в процедури за асистирана

репродукция и по-конкретно при определяне времето за ембриотрансфер на криоконсервирани ембриони. Двата биомаркера са подходящи за използване и преди стартиране на процедурата за *in vitro* оплождане (при т.нар. спонтанен цикъл) или за скрининг при наличието на няколко неуспешни процедури (≥ 4) на вътрематочни инсеминации. Отхвърлена е ролята на дебелината на ендометриалната лигавица и възрастта на жената като фактори, влияещи на времевата рамка на «имплантационния прозорец».

Приносите на дисертационния труд са групирани като: (1) приноси с оригинален характер, към които са отнесени установените корелации между динамиката на LIF, $\alpha\beta 3$ и серумния прогестерон, използването на ELISA метод за анализ на LIF и $\alpha\beta 3$ в тъканни проби от ендометриални биопсии и установяването на $\alpha\beta 3$ в култивиращата среда на ембрионите; (2) приноси с потвърдителен характер – в тях са включени някои потвърждения на динамиката в експресията на LIF и $\alpha\beta 3$ и (3) научно-приложни приноси, където установените корелационни връзки могат да се прилагат в клиничната практика за потвърждаване или отхвърляне на времевата рамка на предполагаемия „имплантационен прозорец“.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка със защитата на дисертационния труд са представени 3 научни публикации, като Борислав Матеев е водещ автор и в трите публикации. Това от своя страна показва личния принос и професионализъм на докторанта. Освен това, докторанта има участие в «V-ти Национален конгрес по имунология с чуждестранно участие», 25-28. X. 2018 г., гр. Пловдив. Тези наукометрични данни покриват необходимите изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане, Правилника за развитие на академичния състав на ПУ и Критериите на Биологически факултет по отношение на придобиването на образователната и научна степен «доктор».

7. Автореферат

В автореферата са представени основните раздели на дисертационния труд, като резултатите и приносите са отразени коректно. Включени са 24 таблици и 20 фигури.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд категорично съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ПУ „Паисий Хилендарски“. Представените материали напълно съответстват на специфичните изисквания на Биологически факултет към ПУ «П. Хилендарски», приети във връзка с Правилника на ПУ за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът Борислав Матеев притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност «Клетъчна биология» като демонстрира солидни организационни качества и умения за самостоятелно планиране и провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване и предлагам на почитаемото научно жури да **присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на **Борислав Петров Матеев** в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, докторска програма «Клетъчна биология».

20.05.2019 г.
гр. Пловдив

Изготвил становището:
(проф. д-р Балик Джамбазов)