

РЕЦЕНЗИЯ

От: проф. д-р **Таня Николова Тимева**,

специалност *Акушерство и Гинекология*

преподавател към ФОЗЗГ, Русенски университет „Ангел Кънчев“,
завеждащ сектор IVF, САГБАЛ "Д-р Щерев", 1330 София, ул. "Христо Благоев"
25-31, тел: 02 9200901, моб. тел. 0888802451;

ел. поща: *ttimeva@yahoo.com*

Относно: дисертационен труд на Ирена Цветанова Антонова

докторант в свободна форма на обучение в катедра „Биология“, факултет
„Фармация“ - Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

**„Човешките овоцити при асистирана репродукция – систематизация на
факторите, влияещи върху качеството, изработване на методика за оценка и
анализ на техники за подобряване на оплождането”**

с научни р-ли:

проф. биол. Добри Лазаров Иванов, д.б. и доц. д-р Мария Величкова Юнакова, д.м

Представям настоящата рецензия, съгласно заповед № Р-109-148/12.04.2024 год. на Ректора на МУ-Варна, като член на Научното жури по процедура за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“, научна специалност „Медицинска биология“, област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки.

I. Обобщени данни за професионалното развитие на кандидата

Познавам дисертанта от 2005 г., когато започва работа като клиничен ембриолог и е част от екипа на проф. д-р Атанас Щерев, което е логично продължение на придобитата през 2001 г. магистърска специалност „Микробиология и генетика“ към ПУ „Паисий Хилендарски“ гр. Пловдив. Надграждането на професионалния път на Ирена Антонова минава през придобиване на сертификат за клиничен ембриолог след успешно положен изпит

към European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE, а през 2023 г. и сертификат за старши клиничен ембриолог. Освен лично усъвършенстване в областта на ембриологията от изключително значение е и социалната отговорност на кандидата, като пример за това е пълноправното ѝ членство в European IVF Monitoring Consortium (EIM) към ESHRE през 2012 г. Основната задача на така сформираният международен екип е да обработва и анализира данни за проведените цикли на лечение чрез асистирана репродукция в отделните Европейски страни. Обединените резултати се докладват на ежегодната среща на Европейската асоциация и се публикуват в сп. *Human Reproduction*. В качеството си на представител за България в EIM, Ирена Антонова събира, обобщава и анализира по изискуеми показатели данни от клиниките, провеждащи асистирана репродукция на територията на страната ни. Прецизността при изпълнение на тази задача, както и досега с обработваната информация служат за опорна точка към по-задълбочен интерес и желание за допълнително изследване на материята и оформянето на настоящия дисертационен труд.

През 2023 г. като представител на IVF Мониторинга става част от съвместен международен проект между ESHRE и Европейската комисия - European monitoring of Medically Assisted Reproduction (EuMAR) Project, чиято цел е създаване на унифициран софтуер, обединяващ всички клиники в рамките на Европейския съюз и генериращ автоматично цялата информация относно лечението на всеки пациент.

II. Актуалност на темата

Като специалист по репродуктивна медицина, провеждайки лечение на двойки с инфертилитет чрез асистирани репродуктивни технологии (АРТ), смятам, че съвременните достижения в областта на ембриологията са водещи за успешния изход и постигане на здрава бременност. Не са редки случаите, при които именно чрез въвеждането на системи за оценка и прогноза, както и на авангардни методи за диагностика и лечение на стерилитет, можем да предвидим и дори да увеличим шанса за успех и впоследствие живо раждане. Новите методи за асистирана репродукция могат да гарантират минимални рискове за потомството именно чрез иновации в областта на ембриологията, генетиката, имунологията и всички поднаправления, изследващи гаметите и стадите на ранно ембрионално развитие. Въпреки сериозния тласък в последните години обаче, по

данни от Европейския IVF Мониторинг успеваемостта от ин-витро процедури в последното десетилетие остава константна. Като основна причина за това може да се изтъкне отлагането на репродуктивните планове при двойките, както и че всяка година средната възраст на пациентите, лекувани чрез методите на асистирана репродукция се увеличава. Напредналата репродуктивна възраст при жените категорично се асоциира с понижен репродуктивен капацитет, яйчникова недостатъчност и висок процент анеуплоидни яйцеклетки.

След всичко изброено по-горе считам, че внасянето на яснота чрез разработването на проблематиката в настоящия дисертационен труд, го прави изключително актуален и полезен от практическа гледна точка. Научната постановка на Ирена Антонова представлява задълбочено изследване върху основни фактори, които могат значително да повлияят качеството и потенциала на яйцеклетките на български пациентки, подложени на асистирана репродукция, като освен това е предложена ефективна оценъчна система с висока предиктивна стойност за капацитета на овоцитите и са изследвани допълнителни методи извън стандартното лечение, с които могат да се оптимизират крайните резултати.

III. Анализ на структурата на дисертационния труд и отделните раздели

Дисертационният труд на Ирена Цветанова Антонова е с обем от **170** стандартни страници и е онагледен с **33** таблици и **64** цветни фигури. Библиографията включва **268** литературни източника от тях **19** на кирилица. Проучванията и експерименталната работа са извършени в ембриологичната лаборатория на IVF-сектора към САГБАЛ "Д-р Щерев", София.

При анализа на литературните данни в **литературния обзор** съвсем логично се налага извода за ролята на персонализираната медицина при лечение на безплодието. Индивидуалният подход при терапия на двойките с инфертилитет има най-широко поле на приложение именно в ембриологичната част, където чрез разработване и прилагане на допълнителни методики върху сперматозоиди, яйцеклетки и ембриони може да се управлява тяхното качество, оплодителна способност и имплантационен потенциал.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и показва стремеж към разработване на оптимална система за неинвазивна морфо-физиологична

оценка на женските гамети с висока предиктивна стойност, както и изследване на допълнителни техники за подобряване на фертилизационния потенциал.

Задачите са 7, точно структурирани и амбициозни като изпълнение, особено пета и шеста задачи, касаещи работа с изкуствен интелект и предложената нова система OVOSCORE с ангажиране на крайния изход от лечение чрез АРТ.

В раздел **“Материали и методи”** е посочен впечатляващ брой на включените в различните анализи пациенти – **9816** преминали през лечение чрез АРТ и добитите след фоликуларна пункция яйцеклетки – **67 187**. Проучванията са проведени в ембриологичната лаборатория на IVF-сектора към САГБАЛ „Д-р Щерев“ и обхващат девет годишен период (януари 2013 г. – декември 2021 г.). Многото рамена на проучване, посочени в раздела са обусловени от факта за самостоятелна оценка на фактори като: възраст, индекс на телесна маса (ИТМ), тютюнопушене, базални нива на фоликуло-стимулиращ хормон (ФСХ), ендометриоза, тубарен фактор, ICSI-процедура, криоконсервация както и техники, повлияващи оплодителния потенциал на яйцеклетките – асистирана овоцитна активация и визуализация на делетелното вретено. Това обуславя и многообразните методи, използвани от дисертанта: анамнестични, диагностични, лабораторни, манипулационни и др. Специално внимание заслужават собствените методи за морфо-физиологична оценка на овоцитите, а именно новата бинарна система, предложена от докторанта – *OVOSCORE*.

В раздел **„Резултати и обсъждане”** резултатите са представени в обобщени таблици и фигури, които автоматично създават прегледност на получените данни, като проучванията са систематизирани в 4 основни раздела.

Намирам за изключително полезно като клиницист, изведените от данните на дисертанта процентни съотношения на средния брой добити яйцеклетки в различни възрастови групи, което ще помогне при консултирането на жени над 40 годишна възраст, където всяка пета жена се канселира след пункция или общо 33% не достигат до ЕТ. При анализа на влиянието на възрастовия фактор от статистическа гледна точка би могло да се усъвършенства кумулативността като следствие на факта, че сред включените в изследването 9816 жени за 9 годишен период е възможно провеждане на няколко процедури при една и съща пациентка. Като препоръка за бъдещи проучвания може да се направи анализ на повтаряемостта на резултатите както от клинична така и от ембриологична гледна точка.

Отново в този раздел интерес представляват и данните, че при жени под 30 годишна възраст всяка пета пациентка има възможност да приключи процедурата освен с ембриотрансфер (ЕТ) и със замразяване, което съществено увеличава шанса за постигане на бременност.

Резултатите от проучването, че адипозната тъкан не повлиява пряко качеството на овоцитите би било интересно да се продължи в посока на вида затлъстяване при пациентите, предвид данни от подобно проучване проведено при мъже, съпоставящо обиколката на талия и ханш с нарушенията в сперматогенезата. Изключително умело дисертанта насочва в дискусиата, че причината за по-ниските нива на постигнати бременности при жени с наднормено тегло би следвало да се потърсят в компроментираната ендометриална рецептивност.

Внимание заслужава и анализът на резултатите за влиянието на базалните нива на ФСХ върху броя на добитите яйцеклетки и по-точно, че в групата с $\text{ФСХ} > 12 \text{ IU/l}$ почти 1/3 от циклите са приключили без нито един развиващ се ембрион. Напредъкът в фармакологичната индустрия довежда до нови технологии при синтеза на медикаменти за стимулация, вкл. съдържащи освен ФСХ и други хормони като ЛХ и ЧХГ. Най-вероятно при трудните за лечение пациенти, използването на такива препарати или различни добавки би довело до по-голяма успеваемост. Ценно за клиницистите е и сравнението на продукцията на овоцити, оплождане и имплантация при жени засегнати от ендометриоза и тазово-възпалителна болест (ТВБ). Въпреки статистически значимия по-малък брой яйцеклетки при пациентки с ендометриоза, което се обяснява най-често с хирургията върху яйчниците, не се установяват клинично значими разлики в процента забременяване. Тези резултати са в унисон с крайно противоречивите данни в литературата, което изтъква необходимостта да се отчетат популационни особености, свързани с расова принадлежност, метаболитна генетика, начин на хранене, климат и т.н. Не коментирам в детайли чисто биологичните манипулации като ICSI и криоконсервация предвид състава на научното жури и наличието на членове с висока компетентност в тази насока.

Обобщавайки комплексно резултатите, представени в дисертационния труд, може еднозначно да се наложи извода за стимулиране и насърчаване на пациенти в млада възраст да съхранят чрез криоконсервация яйцеклетки, включително данните да послужат за провеждане на кампании от здравните органи и

институции в България за популяризиране на този подход. От социална гледна точка това може да се превърне в един от начините за справяне с демографската ситуация в страната ни.

Позволявам си да предположа, че бъдещи проучвания на дисертанта обвързващи *OVOSCORE* с грейдинга на бластоцистите могат да залегнат в основата на гайдлайн за ранно ембрионално развитие като оценка с предиктивна стойност.

В **заключението** се подчертава, че възрастта се откроява като безспорно най-същественият фактор, оказващ критично въздействие върху всички етапи от цикъла на лечение чрез АРТ. За пореден път е отредена и ролята на овоцита като уникална и високодиференцирана клетка, която е отговорна за създаването, активирането и контролирането на ембрионалния геном.

Изводите са 12 на брой, ясно формулирани, и са доказателство за задълбочен анализ на получените резултати.

Предложеният дисертационен труд има **приноси** както с методичен, така и с научно-приложен характер.

В **библиографията** литературните източници (268) са подредени по азбучен ред, но прави впечатление малкият брой български автори (19), публикували по темата, което е доказателство за инсуфициентност на проучвания, провеждани в България.

Представен към документите за участие в конкурса е и **автореферат**, който отговаря на изискванията за съдържание, оформление и обем и ще послужи на специалисти в областта на ембриологията да се запознаят с основните параметри на този стойностен научен труд.

Публикационната активност на кандидата включва 9 свързани с дисертационния труд публикации, от които 3 на английски в реномирани международни издания. Дисертантът е първи автор на 6 от публикациите, а всички са публикувани през последните 4 години. Допълнително са посочени и 4 участия на научни форуми с тематиката на дисертационния труд, а ембриолог Ирена Антонова е участвала в над 50 национални и международни конгреса като на 2 от тях е част и от организационния комитет.

Като **критични бележки** бих посочила малобройните правописни грешки в автореферата /стр. 14, стр. 19, стр. 52 и стр. 54/, отклонение в номерацията на разделите /стр. 8 и стр. 16/, фактическа грешка в табл. 3 /стр. 20/, както и

неточност на изказа при коментар на резултатите за влиянието на ИТМ, тъй като еквивалентно са използвани: клинични бременности на ЕТ, положителни кръвни тестове и успешни имплантации. На стр. 22 в автореферата не става ясно при сравняване на cancellation rate (CR) след фоликуларна пункция какъв е делът на пациентки със спонтанен цикъл. Направените забележки не омаловажават по никакъв начин научната стойност на дисертационния труд, който изцяло покрива изискванията, залегнали в правилника на МУ-Варна.

IV. Заключение

Важните изводи в дисертационния труд, базирани на представеното много задълбочено проучване, в съвкупност с добрата научна продукция на дисертанта, отразяват работата като напълно дисертабилна, поради което давам своята изцяло **положителна** оценка на представената научна разработка.

Предлагам на уважаемото Научно жури да гласува **положително** за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” на Ирена Цветанова Антонова.

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

31.05.2024 год.

ИЗГОТВИЛ РЕЦЕНЗИЯТА:.....

/проф. д-р Т. Тимева, дм/