

СТАНОВИЩЕ

от професор Диана Георгиева Иванова, доктор на биологическите науки,

*Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика при Факултета по фармация
на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна*

*вътрешен член за МУ Варна, хабилитиран в професионално направление 4.3 –
Биологически науки, Медицински Университет – Варна*

относно: дисертационен труд на Ирена Цветанова Антонова, докторант на самостоятелна подготовка към катедра „Биология“, факултет по Фармация, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

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

представен за присъждане на образователната и научна степен „**Доктор**“ по научната специалност „**Медицинска биология**“, област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки.

1. Актуалност на дисертационния труд

Инфертилитетът е дефиниран от СЗО като глобален здравен проблем, който засяга милиони хора в репродуктивна възраст по света. Според наличните данни в световен мащаб един на всеки 6 души изпитва безплодие в някакъв етап от живота си. Справянето с този проблем е важна част от реализирането на основното човешко право на индивидите и двойките да създадат семейство и да отгледат потомство. Асистираните репродуктивни технологии са основен инструмент в съвременната медицина за справяне с проблемно забременяване. По данни на Европейският IVF Мониторинг, чийто член и представител за България е докторантът Ирена Антонова, в последните години само в рамките на Европа се провеждат повече от 1 милион ин витро процедури, от които се раждат над 350 000 деца. В някои от европейските държави делът на родените след асистирана репродукция деца достига до 6% от ражданията в страната. В този аспект, изследванията в настоящия дисертационен труд са посветени на особено актуален медицински и обществен проблем, какъвто е изследването на фактори, оказващи влияние върху потенциала и качеството на яйцеклетките, както и разработване на свързаната с това ефективна и неинвазивна методика за оценяване на крайния изход от лечението чрез асистирана репродукция. Изследването е с висока обществена значимост, предвид нарастващия брой пациенти, пристъпващи към лечение с цел забременяване.

2. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд е в обем от 170 страници и е онагледен чрез 64 фигури и 33 таблици. Дисертацията е структурирана балансирано в добра логическа

последователност и съдържа следните основни раздели: 1. Въведение – 2 страници, 2. Литературен обзор – 42 страници, 3. Цели и задачи – 2 страници, 4. Материали и методи – 24 страници, 5. Резултати и обсъждане – 78 страници, 6. Заключение – 2 страници, 7. Изводи – 2 страници, 8. Приноси – 2 страници, 9. Публикации и участия във връзка с дисертационния труд – 2 страници, 10. Библиография – 29 страници. Цитирани са 268 литературни източника – 19 публикации в издания на български език и 249 в издания на английски език.

3. Литературна и методологична обезпеченост

Литературният обзор е построен логично и съдържа задълбочен и информативен анализ на проблема. Подробно са изследвани и представени всички фактори, публикувани в научните издания, които демонстрират отношение към компетентността на човешките овоцити. Разгледани са редица примери за липса на категоричен консенсус и противоречиви данни за потенциалното влияние на някои от факторите. Детайлно са описани всички 6 публикувани оценъчни системи за овоцитно качество, включително и най-съвременната при използването на софтуер с изкуствен интелект, като е подчертано, че нито една от тях не е залегнала в препоръките на Европейската асоциация за добра лабораторна практика като достатъчно ефективна и лесно приложима. Направен е преглед на публикуваните лабораторни методики, които е възможно да се приложат върху овоцитите спомагателно с цел повишаване на фертилизационния и имплантационен потенциал. Литературният обзор е илюстриран с 16 фигури и 7 таблици, които подпомагат възприемането на текста. В края на направения обзор логично и последователно е формулирана целта и са структурирани 7 задачи, като последователността и решаването им дава възможност да се постигне крайната набелязана цел: да се изследва влиянието на 8 водещи фактора върху потенциала на яйцеклетките, да се направи систематизация и графично представяне на факторите, да се предложи оптимална система за неинвазивна оценка на овоцитите с висока предиктивна стойност и да се изследват 2 допълнителни техники за подобряване резултатите от ин витро процедура.

Разделът „*Материали и методи*“ е детайлно и систематично представен, като са дефинирани основните групи и подгрупи, отговарящи на критериите, заложили в целите на настоящото изследване. Научната разработка е проведена върху 67 187 овоцита, добити в следствие на контролирана овариална хиперстимулация от 9 816 български пациентки, лекуващи се чрез методите на асистирана репродукция. За целите на настоящия статистически анализ данните са извлечени от електронният масив чрез използване на болничен компютърен софтуер - JOYSTICK healthcare management system, като след дефиниране на специфичните задачи групите са изведени и анализирани във файлове Excel Microsoft. Данните, получени в резултат от проведената работа по изпълнение на поставените задачи са акуратно обработени чрез точните методи за статистически анализ и правилно интерпретирани.

4. Резултати и обсъждане, изводи и приноси

Резултатите представят оригинални данни, получени вследствие на изпълнението на задачите. На тяхна база са формулирани общо 12 извода във връзка с получените данни при изследване на влиянието на факторите, както и методи за тяхното управление, нова система за оценка на яйцеклетки и ефектът от прилагане на допълнителни техники върху овоцитите. Възрастта на жените, подлагащи се на лечение чрез асистирана репродукция, по категоричен начин се откроява като водещ фактор, повлияващ изследваните параметри и тези данни кореспондират с представените в литературния обзор. Анализът на останалите 7 параметъра, за които публикациите в научната литература са противоречиви, поставя фактора серумни нива на фоликуло-стимулиращ хормон като важен фактор отношение към овоцитното качество и крайният изход от АРТ. За жени с висок индекс на телесна маса се отчитат статистически по-ниски стойности при установяване на клинични бременности, без да е засегнато количеството и оплодителния потенциал на яйцеклетките. При пациентките, засегнати от болестта ендометриоза, се установява понижено количество зрели яйцеклетки, без това да рефлектира сигнификантно върху резултатите от постигнати бременности. По отношение на влиянието на факторите тютюнопушене, тазово-възпалителна болест, ICSI процедура и работа с криопрезервирани овоцити не са изведени достоверни различия в сравнение с контролите. Представена е таблична визуализация на изследваните в научната литература фактори с потенциално влияние върху овоцитната компетентност, като е предложена оптимизация на съществуващата класификация. Докторантът Ирена Антонова е използвала в настоящият труд работа с най-новата професионална версия на изкуствен интелект с висока медицинска насоченост ChatGPT 4 (Open AI), от м. март 2023 г. и посредством насочени команди и задачи е генерирана нова класификация на факторите, повлияващи качеството на яйцеклетките. В третия раздел от дисертационния труд е разработена и предложена изцяло нова оценъчна система за яйцеклетки OVOSCORE, която изпълнява препоръките на Европейската асоциация и показва високи нива на предикативност по отношение на всеки от изследваните параметри – оплождане и дегенерация, качество на дялящи се ембриони, процент бластоцистна формация и имплантационен потенциал. В четвърти раздел е доказан положителният ефект от прилагането на хранителна среда с калциев йонофор като терапевтично поведение при пациенти с ниско или липсващо оплождане в предходни цикли. Резултатите са ясно интерпретирани и научно обосновани.

Изводите са конкретни и отразяват с висока точност резултатите, получени при решаването на поставените задачи в настоящия дисертационен труд.

Приносите в дисертационния труд са добре формулирани и детайлно обосновани.

5. Преценка на публикационната активност

В дисертационния труд на Ирена Антонова са представени 9 оригинални пълнотекстови публикации, като 3 от тях са в индексирани международни бази данни, а 6 са публикувани в съвременни български научни рецензирани издания. В 6 от публикациите докторантът е първи автор. Данните от настоящата разработка са изнесени като устна презентация на 2 международни форума на International Academy of Human Reproduction, 1 пленарна лекция

на конгреса на Българската Асоциация по Репродуктивно Здраве (БАСРЗ) и 1 постерна презентация, публикувана в списание „Human Reproduction“.

6. Автореферат

Предложеният автореферат отговаря на необходимите изисквания и достоверно отразява резултатите, описани в дисертационния труд.

7. Заключение

Считам, че настоящият дисертационен труд напълно отговаря на изискванията за съответната научна степен, формулирани от ЗРАСРБ и Правилника за прилагането му в Медицински Университет – Варна. Давам висока положителна оценка и предлагам на почитаемото жури да присъди научната степен „Доктор“ по докторската програма „Медицинска биология“ на Ирена Цветанова Антонова.

07.06.2024 г.

проф. Диана Иванова, д.б.н.:

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