



СТАНОВИЩЕ

**От Доц. д-р Стефан Василев Кисьов, д.м.
Катедра Акушерство и гинекология при МУ – Варна**

Относно дисертационен труд за присъждане на научно-образователна степен „Доктор“, област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки, докторска програма „Генетика“ Катедра Медицинска генетика, МУ – Варна.

Тема на дисертационния труд: „Цитогенетични находки при пациенти с репродуктивна недостатъчност“

Автор на дисертационния труд – Мария Кирякова Цветкова, биолог

Научен ръководител: Проф. д-р Людмила Ангелова, д.м.

Представеният за защита дисертационен труд съдържа общо 139 страници с включени в него: 24 таблици, 48 фигури, и 2 приложения. В библиографския списък са отбелязани общо 204 заглавия, от които 9 на кирилица и 195 на латиница.

Актуалност на проблема

В своя дисертационен труд автора е разработила проблем, отличаващ се с особена актуалност в България.

Дисертантът разглежда и анализира в своята разработка съвременен проблем с важно медико-социално значение, особено като се има предвид неблагоприятните демографски показатели у нас. За нашата страна първото мащабно проучване на безплодието е проведено 1980/1982 и е установен 7,55 % стерилитет. През 2005 г. от доклада за изследване на честотата на причините за безплодието (БАН) в страната е установено, че 15 % от жените във фертилна възраст имат затруднения, свързани с реализиране на желанието за дете.

Репродуктивните нарушения (РН) включват разнообразни, широко разпространени проблеми като: инфертилитет (липса на бременост – стерилитет), повтарящи се спонтанни аборти, мъртви раждания, раждане на деца с множество вродени аномалии (МВА) и/или с умствено изоставане (УМИ).

РН могат да бъдат резултат от генетични и физиологични причини, налични при партньорите. Всяка форма на РН е резултат от различни молекулни и клетъчни механизми, което предполага различни пътища за изследване, диагноза и лечение. Установяването на причината за проблема в репродукцията е трудна и сложна задача.

Прегледът на литературния обзор ясно показва, че дисертантът е проучил задълбочено голям брой литературни източници. Обзорът притежава добра познавателна стойност, като са описани съвременните молекулярно-цитогенетичните методи при пациенти с репродуктивни проблеми.

Целта на проучването е да се установи и анализира вида, честотата и клиничното значение на хромозомните (конвенционални и субмикроскопски) нарушения и хромозомните полиморфни варианти при пациенти с репродуктивни нарушения (инфертилитет, спонтанни аборти, мъртви раждания, родени деца с малформации със или без изоставане в ННР, самостоятелно или в комбинация с друга неудача).

Основните задачи са пет на брой, като интерес представляват втора, трета, четвърта и пета задача, а именно:

2. Да се направи комплексна оценка на клинично значимите хромозомни аберации, разкрити чрез конвенционален цитогенетичен метод и значението им според вида репродуктивното нарушение.

3. Да се проучи честотата, охарактеризират клинично значимите бройни и структурни хромозомни аберации и анализира значението им според репродуктивната група.

4. Да се проучи честотата, вида и значението на хромозомния полиморфизъм при пациенти с репродуктивни нарушения.

5. Да се проведе молекулярно-цитогенетичен анализ за разкриване на субтеломерни хромозомни преустройства при пациенти с нормален кариотип от класическия цитогенетичен анализ и комбинирани репродуктивни нарушения.

Материал и методи

Проведено е ретроспективно и проспективно проучване в Лаборатория по Медицинска генетика в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и Катедрата по Медицинска генетика към МУ - Варна за периода 2004 – 2019 г. Анализирани са 1733 пациента на възраст между 16-60 г. с документирана клинична диагноза Репродуктивни нарушения – инфертилитет, СПА, мъртви раждания,

раждания на деца с аномалии и/или УМИ, самостоятелно или в комбинирана репродуктивна история. Пациентите са разделени на три групи:

- Двойки с инфертилитет с/ без неуспешни АРТ процедури;
- Двойки с два и повече СПА (Препоръки за диагностично и лечебно поведение при репродуктивни неудачи - Европейска Асоциация по Репродуктивна Медицина, 2018);
- Двойки с комбинирана репродуктивна история (СПА в комбинация с мъртво раждане, прекъсната бременност по медицински показания, родено дете с аномалии и/ или УМИ) и фамилна обремененост.

За постигане на целта и доказване на хипотезата си, автора е използвал разнообразни методи:

- Документален метод - анализ на медицински досиета на пациентите
- Лабораторни методи
 - ✓ Конвенционален цитогенетичен метод
 - ✓ Молекулярно-цитогенетичен метод - флуорисцентна ин-ситу хибридизация за субтеломерни участъци
- Статистически методи

Собствени резултати и обсъждане

Анализирани са данните на общо 1733 пациенти с репродуктивни нарушения, като се установява, че намаляване на общия брой на пациентите <35 г. и увеличение на тези > 35 г. с прогноза за двукратна разлика в следващите 5 години. По отношение групата на репродуктивно нарушение има тенденция към отчетливо нарастване само при лица с инфертилитет (група I); тенденция към слабо намаление за лица с повтарящи се аборти (група II). Комплексната оценка на клинично значимите хромозомни аберации разкрити чрез конвенционален цитогенетичен анализ в извадка от българска популация пациенти с репродуктивни неудачи показва обща честота - 6,35%. Най-висока честота на ХА се установяват при пациентите от група III, значимо по-висок от този в група I и група II, което потвърждава ролята на ХА при лица с комбиниран репродуктивни неудачи.

Бройните хромозомни нарушения - засягат единствено половите хромозоми, мозаичната форма е основната (91,9%), пълна форма на анеуплоидия е установена само при мъже с инфертилитет. При пациенти с инфертилитет (група I) се открива най-високостепенен мозаицизъм по половите хромозоми, което корелира с възможността за забременяване; при пациенти със СПА (група II) се наблюдава ниско-степенен мозаицизъм, като с повишаване броя на абортите намалява вероятността за неговото разкриване за сметка на структурни хромозомни нарушения.

По отношение на структурните хромозомни нарушения преобладава пълна форма (88,6%), мозаичните форми имат неясен произход и отношение към

репродуктивните проблеми. Като делът на пациенти от женски пол (57,1%), при който ХА са съвместими с фертилността, при мъжете, те се асоциират с инфертилност поради възможна увреда в сперматогенезата

При пациенти със СПА (група II) се установява пряка зависимост между броят на СПА и носителството на балансирано преустройство, което се асоциира и с по-висок риск за прекъсване на бременността.

Хромозомен полиморфизъм се установява по-често (9,98%) при пациенти с РН в сравнение с общата българска популация, поради което следва да се отчита като фактор с репродуктивно значение, мъжете показват двукратно по-висока полиморфност от жените.

Полиморфизмът по Y хромозома е втори по честота предимно като Yqh+ вариант (90,3%) основно в група I (инфертилитет). Потвърждава се ролята на Yqh+ варианта и в група II (повтарящи се аборти), като с нарастване броя на СПА статистически значимо нараства и вероятността за наличие на Yqh+ варианта. Броят на полиморфизмите разпределен по вид репродуктивно нарушение установи статистическа значимост при лица от група II и група I над група III.

Оценка на изводите и приносите

Изводите на Мария Цветкова са пет. Те са ясно формулирани, следвайки поставената цел. Приносите са 6 на брой, разделени в три категории - приноси с оригинален характер, приноси с потвърдителен характер и приноси с приложен характер, като интерес представляват приносите с оригинален характер, а именно:

1. За пръв път се докладват и анализират данни за динамика на развитие и ролята на клинично значими хромозомни нарушения и варианти на хромозомни полиморфизми в български пациенти с репродуктивни нарушения. Получените резултати са база за сравнителни популационни проучвания и планирани действия в областта на медицинското обслужване при пациенти с репродуктивни проблеми.
2. Сред български пациенти с РН се приложи молекулярно-цитогенетичен метод за търсене на субтеломерни условно балансиран преустройства, което позволява по-детайлен анализ и оценка на факторите за репродуктивни неблагоприятия.

Критични бележки и съвети

Дисертантът се е съобразила с предварително направените критични забележки.

Заклучение

Представеният дисертационен труд на Мария Цветкова „Цитогенетични находки при пациенти с репродуктивна недостатъчност“ е актуален и отговаря на наукометричните критерии, а така също и на правилника за академично развитие на МУ – Варна за присъждане на научно-образователна степен „Доктор“.

Това проучване има значимо теоретично и практическо значение. Неоспорима е ползата от провеждането на конвенционалния цитогенетичен анализ в двойки с РН, както за разкриването на хромозомни нарушения с доказано значение за РН, така и на хромозомни полиморфизми, чиято връзка с неуспешната репродукция е все по-често отразявана в последните години.

Позволявам си да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по научна специалност „Генетика“ на Мария Кирякова Цветкова, според Правилника за развитие на академичния състав в Медицински Университет – Варна.

06.04.2021 г.

Доц. д-р Стефан Кисъв, д.м.

