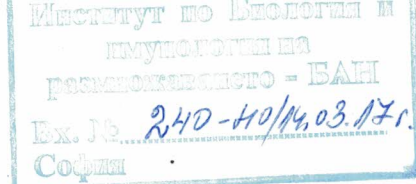


РЕЦЕНЗИЯ



върху дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “доктор”

по научна специалност **Имунология 01.06.23**

Автор на дисертационния труд **Ивайло Методиев Вангелов**, секция “Имунобиология на размножаването”, ИБИР-БАН

на тема: “**Анти-овариални антитела и инфертилитет**”

Научен ръководител: доц. Мария Д. Иванова

От доц. **Милена Сергеева Мурджева**, секция “Молекулярна имунология”, Институт по биология и имунология на размножаването, БАН; Член на научното жури, съгласно заповед 64/25.01.2017г на Директора на ИБИР-БАН

Актуалност на дисертационния труд

Демографската криза е един от най-сериозните проблеми пред развитите общества. Като подход за преодоляването ѝ все повече внимание се обръща на репродуктивните проблеми. Част от тях се дължат на имунологично-обусловено безплодие, което може да възникне и поради автоимунен отговор срещу структури на яйчника, адреналната и щитовидната жлеза, и това да доведе до развитие на овариална недостатъчност. Прицелните структури на овариалния автоимунитет са герминативните (ооцитите) и соматичните фоликулни клетки (тека и гранулозните клетки), както и разположената между тях зона пелуцида. Основна област на изследванията в тази дисертация са антиовариалните антитела, които се свързват с нарушена функция на яйчника. Те предизвикват интерес поради факта, че могат да бъдат открити много преди клиничните симптоми за инфертилитет. Изследванията на антиовариалните антитела според авторите могат да намерят следните приложения в клиничната практика - за прецизното диагностициране на автоимунната овариална недостатъчност; за откриване на автоимунни заболявания, които я съпътстват или биха се развили в бъдеще; идентифицирането на онези жени, при които провеждането на имуномодулираща терапия би довело до временно възстановяване на фертилитета.

Литературна осведоменост

Литературният обзор е изчерпателен и логично структуриран. Обобщена е литература от 250 източника. Разгледани са особености на фоликулогенезата, участието на вродения имунитет в процеса, особено внимание е отделено на антиовариалните антитела и ролята им в инфертилитета и при асистирана репродукция. Включено е и обобщение

на литературния обзор, което насочва към хипотезата на авторите, че човешките преовулаторни гранулоза-лутеални клетки са потенциален източник на прицелни молекули за антиовариалните автоимунни реакции.

Цел, задачи и методи

Целта е ясна и конкретна, задачите логично следват от нея и изпълнението им предполага постигане на целта. В частта „материали и методи” има схема на контролната и пациентската група, като инфертилните жени допълнително са категоризирани по подгрупи, спрямо различните критерии, които са сравнявани по-късно в резултатите. Коректно са описани критериите на подбор на включените в изследването материали – серуми, фоликуларни течности, клетки. Подготовката на антигенен материал е максимално стандартизирана, т.к. от получаването на антигени със сходни характеристики се определя повтаряемостта на резултатите по-късно в изследването. Описаните имунологични методи, основно имуноблотове и ELISA тестове са описани достатъчно подробно, за да могат да бъдат повторени и ме убеждават в прецизната работа на докторанта.

Резултати и дискусия

В резултатите са представени сравнения на наличието на антитела, реагиращи срещу гранулоза-лутеинни клетки или срещу зона пелуцида в серума или във фоликуларните течности на контролна група фертилни жени и пациентски групи. Един от основните приноси на работата е, че тези изследвания са изпълнени при използване на „бенч” ELISA тестове, разработени от колектива. Отделните стъпки по валидирането на тестовете показват добра повтаряемост и достоверност. Резултатите са добре онагледени с 18 прецизни таблици и 16 фигури. Като достойнство на работата искам да изтъкна и подробните и изчерпателни обобщени в отделни точки след всеки раздел на резултати изводи или „наблюдения”, които кореспондират с финалните изводи в края на работата.

По-важни резултати според мен са следните:

- Показано е високо ниво на междувидовата кръстосана реактивност като са сравнени антигени, получени от човешки, свински и говежди гранулозо-лутеинни клетки;
- Установени са автореактивни анти-GLCs антитела и от IgG и от IgM клас;
- Чрез имуноблот са детектирани серумни антитела срещу антигени на GLCs с молекулни тегла 37, 47, 70/80 и 110 kDa;
- При повече от половината изследвани инфертилни жени са установени анти-GLCs антитела и периферно, и локално;
- Установено е, че средното ниво на фоликулната анти-GLC антитяло реактивност при пациентки с овариален стерилитет е значително по-високо от това при

пациенска група с неовариален стерилитет, при която реактивността е сходна с тази при контролната група;

- Показано е, че фоликулни анти-GLCs антитела при жени с овариален стерилитет корелира с повишените нива на провъзпалителните цитокини TNF- α и IFN- γ и с висок апоптичен индекс на GLCs.

Дискусията критично и обективно съпоставя собствените резултати с наличната литература. Ясно са очертани проблемите и ограниченията на използваните методи и материали. Изказана е хипотеза за физиологичното действие на анти-гранулозните антитела – че понижават възможности на прицелните клетки да образуват функционално жълто тяло, което да секретира прогестерон, необходим за поддържане функцията на децидуата по време на бременността и задържането и развитието на плода в матката. Формулирани са седем извода и седем оригинални приноса, като искам да отлича следното:

- За първи път GLCs от фоликулни аспирати на жени от програми за IVF-ET са използвани като антигенен материал в ELISA и в имуноблот;
- Установена е висока честота и високо ниво на анти-GLCs антитела при жени с овариален фактор за безплодие;
- Получени са оригинални данни за негативен ефект на високите нива на анти-GLCs антителата, проинфламаторните цитокини IFN- γ и TNF- α и апоптозата на GLCs върху успеваемостта на COS/IVF процедурите при жени с овариален фактор за безплодие

Автореферат

Представеният автореферат съответства на пълния текст на дисертацията.

Научни публикации във връзка с дисертацията

По темата на дисертацията Ивайло има три публикации в реферирани списания, и на трите той е първи автор (общ IF над 2,5). Резултатите от този труд са презентирани на две национални и три международни научни срещи. Това надхвърля изискванията по кредитната система за докторанти на Центъра за обучение, БАН – събрани са над 180 точки, при изискуем минимум от 80 в част III Публикации на научни резултати по темата на дисертацията и съответно 152 точки (при изискуем минимум от 40 точки) в частта Апробиране на научната програма.

Две от публикациите (от 2009 и 2012) са публикувани в Доклади на БАН, а работата от 2005 година е публикувана в AJRI. И трите работи са тематично свързани и обхващат темата на дисертацията. Накратко, смятам че научните приноси на този труд вече са

реализирани и са намерили признание сред професионалната общност, като признак за това са и откритите до този момент цитати.

Въпроси и забележки

За разбиране на фигурите би допринесло нанасянето на „cut-off” стойностите, които сте приели при стандартизиране на тестовете. В резултати сте се спряли само на получените данни, без да коментирате използваните подходи и се налага честа справка с частта материали и методи. Имам и следните въпроси:

С какво може да се обясни сходното наличие на антитела от клас IgG и от клас IgM в изследваните от Вас проби – серуми и фоликуларни течности на инфертилни жени?

При ELISA тестовете за серуми и за фоликулни течности един и същи антиген ли е използван? Може ли (ако е така) данните да бъдат обобщени?

Правили ли сте опити за идентификация на антигените, освен направените от Вас коментари в дискусиата?

Как виждате развитието на темата?

Заклучение

В заключение искам уверено да изразя своето становище, че дисертационният труд на Ивайло Вангелов отговаря на научните и образователни критерии за докторска степен. Изследвани са антиовариалните антитела, свързани с нарушена функция на яйчника. При повече от половината от изследваните инфертилни жени са установени анти-GLCs антитела и периферно в серума, и локално във фоликуларната течност. Доказано е, че реактивност на автоантителата срещу гранулозни клетки при пациентки с овариален стерилитет е значително по-висока от тази при жени с неовариален стерилитет. Резултатите от тази работа са публикувани в три международни списания. Това ме мотивира убедено да препоръчвам на членовете на Научното жури да вземат решение за присъждане на образователна и научна степен “доктор” в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност Имунология 01.06.23 на Ивайло Вангелов.

14 март 2017, София

Доц. Милена Мурджева