

## СТАНОВИЩЕ

от доц. Мария Димитрова Иванова, ИБИР – БАН, София  
член на научно жури съгласно Заповед  
на Директора на ИБИР „Акад. Кирил Братанов“, БАН

относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Имунология“ - шифър 02.06.23, професионално направление 4.3 Биологични науки на Гл.асистент Ивайло Методиев Вангелов, секция „Имунобиология на размножаването“, Институт по биология и имунология на размножаването „Акад.Кирил Братанов“ - БАН

Тема на дисертационния труд: „Антиовариални антитела и инфертилитет“  
Научен ръководител: доц. Мария Димитрова Иванова

### Актуалност и значимост на тематиката

Дисертационният труд е в областта на изключително актуалния и важен медико-биологичен проблем – женското безплодие, който в последните години по социална значимост надхвърля националните граници.

Значимостта на дисертационния труд се обуславя от факта, че на базата на разработен и валидиран ELISA тест за скрининг на антитела срещу гранулоза лутеални клетки (анти-GLCs), в серуми и фоликулни течности на инфертилни жени, докторантът допълва палитрата на антиовариалните антитела, свързани с нарушена функция на яйчника, лош отговор на хормонална стимулация, ниско ниво на „ин витро“ оплождане, развитие на ембрионите и имплантация. Освен, че проследява честотата и клиничното значение на анти-GLCs антителата, при инфертилни жени в програми за контролирана овариална стимулация, „ин витро“ оплождане и ембрио трансфер (COS, IVF-ET), авторът идентифицира посредством имуноблот 4 прицелни антигена за анти-GLCs антителата (протени на GLCs с Mr: 37 kDa, 47 kDa, 70/80 kDa и 110 kDa), които могат да бъдат основа за разработване на нови и по-прецизни диагностикуми. Изследванията върху овариалния автоимунитет и връзката му с имунологично -обусловеното безплодие са особено актуални, както в теоретична, така и в медико-биологична клинична насока.

### Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 115 стандартни машинописни страници, включващи литературна справка от 250 източника, онагледен е със 16 фигури и 15 таблици, отразяващи получените резултати. Стандартните раздели са оформени в отделни глави, съотнесени пропорционално.

**Литературният обзор** е оформен с логична последователност, където авторът анализира данните по проблема за Инфертилитета при жената на имунологична основа. Детайлно са проследени и анализирани в развитие данните в световната литература върху овариалния автоимунитет и неговата роля в етиопатогенезата на преждевременната овариална недостатъчност (POF/POI), поликистозният овариален синдром (PCOS), идиопатичното безплодие и ендометриозата. В анализа на литературните данни, докторанта включва и изследванията, проведени и публикувани от научната група в ИБИР, където е разработен дисертационния труд.

В анализа на данните върху механизмите на овариалния автоимунитет, докторантът много умело свързва поддържаната от много автори хипотеза за активирането на вродения имунен отговор в яйчника и нарушенията в клетъчния имунитет, с клиничните данни за овариалната патогенеза и съвременните подходи за лечение на безплодието при жената. В тази светлина са анализирани и данните върху прицелните антигени за овариалния автоимунитет, както и възможностите за тяхното активиране при съвременните подходи за преодоляване на безплодието (COS, IVF-ET) и свързаните с тях процедури на множествовено и многократно пунктиране на фоликулите.

Като разглежда изследванията върху прицелните антигени за овариалния автоимунитет, авторът очертава тяхното значение за изясняване на механизмите на тъканното увреждане при различните форми на овариална дисфункция, както и за разработването и усъвършенстването на специфични диагностични тестове и оформя работната хипотеза на дисертационния труд. Преовулаторните гранулоза лутеални клетки, като потенциален източник на прицелни антигени при имунологично обусловеното безплодие при жената, от където логично произтича целта на дисертационната разработка – Изследване на нивата и клиничното значение на антителата срещу антигени на преовулаторни гранулоза лутеинни клетки (анти-GLCs антитела) и връзката им с апоптозата на GLCs и секрецията на провъзпалителни цитокини при инфертилни жени, в програма за „ин витро“ оплождане и ембрио трансфер.

За осъществяване на поставената цел са дефинирани 6 задачи, коректното изпълнение на които е позволило да бъдат получени оригинални данни за анти-GLCs антителата, за тяхната роля в овариалната дисфункция, както и оригинални данни за съответните прицелни антигени.

В раздела **Материал и методи** детайлно са описани използваните материали, които са подбрани и групирани по изискванията за медико-биологични изследвания, като отговарят на нормите за биоинформативните методи, приложени за обработка на получените резултати. Трябва да се отбележи и добрият подбор на контроли, който е от важно значение за достоверността на получените резултати.

Използваните съвременни биологични, биохимични, имунологични, имуно-ензимни методи за изследване са подбрани съобразно поставените задачи и са добра основа за получените оригинални резултати.

Разделът **Резултати**, логично, е най-обемния, но искам да отбележа, че оформянето на заглавията в отделните параграфи, като отговори на поставените задачи, улеснява четенето и проследяването на получените резултати. Прецизната статистическа обработка на данните и тяхното онагледяване с таблици и бокс-плот графики дава възможност за по-лесно вникване на заинтересования читател в значението на получените резултати. Разработеният ELISA тест за скрининг на анти-GLCs антитела в серуми и фоликулни течности е прецизно описан и може да бъде използван и от други изследователи. Получени са оригинални резултати: за честотата на анти-GLCs антителата при жени с овариален фактор за безплодие, като е доказано тяхното негативно влияние върху оплодяемостта „ин витро“ на ооцитите, идентифицирани са 4 прицелни антигена за анти-GLCs антителата в серума на инфертилни жени. Получени са оригинални данни за положителната връзка между нивата на анти-GLCs антителата и провъзпалителните цитокини IFN-gama и TNF-alfa и апоптозата на GLCs при жени с овариален фактор на безплодие. Оригинални са данните за негативния ефект на високите нива на анти-GLCs антителата, проинфламаторните цитокини IFN-gama и TNF-alfa и апоптозата на GLCs върху успеваемостта на COS, IVF-ET процедурите, при жени с овариален фактор за безплодие.

**Дискусията**, която е от особена важност за всяко научна публикация е оформена много добре, в последователност отговаряща на задачите на дисертационния труд. Собствените резултати са представени критично на фона данните в литературата за най-новите постижения, като са очертани и перспективи за по-нататъшни изследвания в областта на

овариалния автоимунитет и връзката му с инфертилитета при жената. Направените 7 извода са точни и отразяват получените резултати.

**Приносител** на дисертационния труд са 7 и отговарят на получените оригинални резултати.

**Заклучение:** Дисертационният труд на Гл. асистент Ивайло Методиев Вангелов е изработен и оформен прецизно и отразява високата научна компетентност на автора в областта на имунологията на репродукцията. Актуалността на проблема за имунологично обусловеното безплодие при човека е безпорна.

Представеният за защита Дисертационен труд отговаря напълно на изискванията за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“, заложи в Закона за развитие на академичния състав и Правилника за неговото приложение, както и в съответните Правилници на БАН и на ИБИР „Акад. К. Братанов“

Автореферата е добре оформен и отразява получените резултати. По дисертационния труд авторът е публикувал 3 статии в научни списания, едно от които чуждестранно – American Journal of Reproductive Immunology/2005:53:106-112/; докладвал е 5 научни съобщения на наши и международни научни форуми.

До момента Ивайло Вангелов има 23 научни публикации и 23 цитата в чуждестранни научни списания; докладвал е 46 научни съобщения на наши и международни форуми. Общият му Импакт фактор е 5.186.

Ивайло Вангелов е завършил висшето си образование - специалност „Биохимия“ - Магистър по молекулярна биология в СУ „Климент Охридски“. От 2001 г. и до сега работи в ИБИР – до 2007 като специалист и асистент, а от 2007 е Главен асистент. Владее добре английски език и има много добра компютърна грамотност.

Като научен ръководител, давам висока оценка на Дисертационния труд и се обръщам към уважаемите членове на Научното жури - да я оценят по достойнство и да вземат решение за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Имунология“ на Гл.асистент Ивайло Методиев Вангелов.

07.03.2017 г.

Доц. Мария Д. Иванова