

СТ А Н О В И Щ Е

върху дисертационен труд на тема: **“Клетъчни и молекулни маркери за ендометриална рецептивност ”** на Елена Василева Маринова - задочен докторант към Катедра „Цитология, хистология и ембриология“ за придобиване на ОНС "Доктор" в научно направление **4.3. Биологически науки (Клетъчна Биология)**

Научен ръководител: Проф. дбн Росица Конакчиева

Изготвеното становище се основава на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилниците за неговото приложение, и на Заповед № РД-38-26./14.01.2022 год. на Ректора на СУ „Св. Кл. Охридски“ за назначаване на Научно жури. Становището е съобразено с препоръчителните изисквания, приети от Академичния съвет на СУ“Св. Кл. Охридски“ за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности. Докторантката Елена Маринова е представила за процедурата по защитата всички необходими материали, справки и документи в потвърждение на готовността за защита. Приложени са протоколи за проверка от системата на СУ „Св. Кл. Охридски“ удостоверяващи оригиналността на дисертационния труд.

За целите на дисертационния труд са проучени общо 355 жени в репродуктивна възраст от българската популация, включително пациентки с невъзможност за износване на бременност съгласно международно приети клинични критерии и контролни групи жени с поне една успешно реализирана бременност. Чрез комплексен методичен подход при използване на клиничен и биологичен материал проучването е фокусирано върху изследване връзката на определени варианти на гена VEGF-A за състоянието на имплантационна недостатъчност при изследваните групи. В резултат на съвременни молекулярно-генетични методи вкл. RFLP анализ и директно секвениране, авторката е установила, че наличието на +405 C/C хаплотип в гена VEGF-A се асоциира с репродуктивни неуспехи дължащи се на липса на имплантация след извършен вътрематочен трансфер на ембриони или ранни повтарящи се спонтанни аборти. Разработените ДНК тестове на базата на рестрикционен генетичен маркер за доказване на полиморфизми в гена VEGF-A се определят кати принос за асистираната репродукция

при състояние на повтарящи се имплантационни неуспехи и спонтанни аборти.

Оригинален характер в дисертацията има и изследването чрез количествен молекулярно-генетичен метод на инфламаторния статус на ендометриума и асоциирането му за повтарящи се репродуктивни неуспехи. В допълнение към оценката на маточната лигавица през средна лутеална фаза чрез хистероскопия, количествената оценка чрез генетичен експресионен анализ на ключови цитокинови маркери като IL1b, IL10, IL18, TNFa, GATA3 и CD68, позволява да се установи висока статистическа значимост за експресията на CD68 и TNFa при пациенти с повтаряща се загуба на плода. В съвкупност двата маркера свидетелстват за повишена макрофагиална активност и мобилизация на имунна реакция в тъканта и е отправна точка за бъдещи изследвания.

Част от поставените задачи в дисертационния труд са свързани с проучване ролята на епифизния хормон мелатонин като имуноендокринен модулатор в репродуктивната система при жената. Значението на мелатонин-рецептор активирани механизми имащи отношение към репродуктивното здраве са адресирани чрез оригинално молекулярно-генетично проучване честотата на полиморфизми на гена MTNR1B при жени с имплантационни неуспехи. В резултат на проучванията са получени оригинални данни за българската популация по отношение на разпределението на MTNR1B полиморфизмите *rs1562444*, *rs10830962* и *rs10830963* при пациенти и здрави контроли. За първи път е установено че наличието на хаплотип *rs1562444 AA / rs10830962 GG* е значително по-рядко при жени със спонтанни аборти или неуспех на имплантиране, отколкото при жени с поне едно раждане (2,9% срещу 22,2%, $p=0,028$).

На клетъчно и молекулярно ниво е проведено проучване на експресията на рецептори за мелатонин в клетъчни модели близки до ендометриална стромална тъкан включително гранулозо-лутеинни клетки и ембрионални фибробласти. Пластичността на първите, свързана с цикличното пренастройване на механизмите на епитело-мезенхимна транзиция при ремоделиране на яйчниковата тъкан в периода на имплантация ги определя като ключов модел за изследване на процеси отнасящи се до цитоскелетната динамика и клетъчна диференциация. Получените интересни данни за ролята на мелатонин върху цитоскелетната динамика, протеиновата експресия и локализация на рецепторите за мелатонин MT1 и MT2 в клетъчни модели са добра основа за персонализиран подход при разширяване на това проучване. Верифицирането на резултатите в индивидуални стромални клетъчни култури от пациенти биха дали нова перспектива на изследванията за ролята на мелатонина в репродуктивната система при

жената.

В заключение, в резултат от разработването на дисертационния труд са получени оригинални научни данни за генетични молекулни маркери имащи връзка с имплантационната недостатъчност при жени от българската популация. Получена е допълнителна информация за наличието на провъзпалителен ендометриален статус и неговата асоцииране с повтарящи се имплантационни неуспехи.

Авторката е участвала активно в изготвянето и анализа на експерименталния материал, както и в списването на три научни публикации с импакт фактор, отразяващи част от получените резултати от дисертацията. Представените научни данни са в резултат на продължителен интензивен и последователен труд, осъществяван с голяма отговорност. Придобитите умения и професионална квалификация характеризират Елена Маринова като многообещаващ млад учен с висок професионализъм и капацитет за научни проекти, самокритичност и научна етика.

В заключение, имайки предвид професионалните качества на докторантката и научно-приложните постижения в настоящия труд, изразявам своята положителна оценка за представения дисертационен труд и убедено препоръчвам на членовете на Научното жури, назначено със Заповед РД-38-26./14.01.2022 на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ да присъдят на Елена Василева Маринова образователната и научна степен ”Доктор” в професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност Клетъчна биология.

10.03.2022 год.

Рецензент:

проф. дбн Росица Конакчиева