

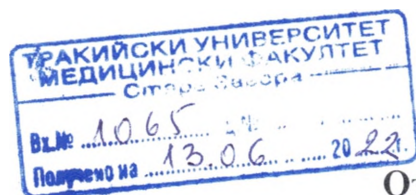
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА  
“Проф. д-р Параскев Стоянов”

Ул. “Марин Дринов” 55, Варна 9002, България  
Тел.: 052/65 00 57, Факс: 052/65 00 19  
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



MEDICAL UNIVERSITY – VARNA  
“Prof. Dr. Paraskev Stoianov”

55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria  
Tel.: + 359 52/ 65 00 57, Fax: + 359 52/ 65 00 19  
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



## РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р Емил Георгиев Ковачев, д.м.н.

Управител СБАГАЛ - Варна

Ръководител Катедра Акушерство и гинекология при МУ - Варна

Относно дисертационен труд за присъждане на научно-образователна степен „Доктор“ , научна специалност Акушерство и гинекология (03.01.45), Катедра Акушерство и гинекология, Медицински факултет към Тракийски университет – Стара Загора.

Тема на дисертационния труд: **„Ролята на оксидативните нарушения в патогенезата на преждевременното раждане“**

Автор на дисертационния труд – **Д-р Илиана Михайлова Колева - Коркелна**

Научен ръководител: Доц. д-р Мария Ангелова, д.м.

Научен консултант: Доц. д-р Миролюба Тодорова – Калайджиева, д.м.

Представеният за защита дисертационен труд съдържа общо 176 стандартни страници и е онагледен с 16 таблици и 52 фигури.

Библиографската справка съдържа 283 литературни източници, от които 27 на кирилица и 256 на латиница.

### Актуалност на проблема

В своя дисертационен труд д-р Колева разглежда съвременен проблем с изключително медико-социално значение. Въпреки адекватната съвременна токолитична терапия, честота на предтерминното раждане /ПР/ остава непроменена в последното десетилетие и е между 8-15% според различните



източници. Според СЗО, всяка година се раждат около 15,2 млн. недоносени деца, като повече от 1 000 000 умират до 1 година (Световен ден на Недоносените Деца - 17 ноември). ПР е причина за около 60-70% от неонаталната заболеваемост и смъртност, като две трети от случаите става въпрос за нормални, генетично неувредени плодове. Както терапевтичните, така и профилактичните средства не са достатъчно ефикасни. Това се дължи и на неизяснената етиология на ПР, а прилаганите профилактично- лечебни мерки са повече емпирични. Клиничните проучвания в последните години са насочени към създаване на комплексен терапевтичен алгоритъм за поведение при ПР с цел намаляване на честотата им, особено на родените с тегло под 1000гр.

**Прегледът на литературния обзор** ясно показва, че дисертантът е проучил задълбочено разнообразни съвременни литературни източници. Обзорът притежава добра познавателна стойност. Направено е описание на преждевременното раждане (ПР) и са представени съвременни данни за епидемиологията и молекулярната патогенеза на преждевременната родова дейност.

**Целта на проучването** е да се изясни ролята на оксидативните нарушения в имунната регулация в развитието/ прогресията и патогенезата на преждевременното раждане в извадка от българската популация.

**Задачите на дисертационния труд** са ясно формулирани и са 5 на брой:

1. Подбор на групи жени с идиопатично ПР, със заплашващо ПР и родили на термин в съответствие с изработени критерии за включване в проучването.
2. Изследване и анализ на промените в редокс-статуса в организма при жените, включени в гореизброените групи.



3. Сравняване на резултатите от изследванията на трите групи помежду им и съпоставяне с показателите на редокс-статуса при здрави, небременни жени – контролна група.
4. Сравняване на показателите на редокс-статуса на изследваните жени в зависимост от приеманите по време на бременността витамини и антиоксиданти.
5. Анализ на връзката между показателите на редокс-статуса на организма и изхода от бременността.

## Материал и методи

За изпълнение на целите на дисертационния труд са изследвани проспективно (2017г. - 2020г.) общо 326 пациентки, като 101 са случаите на ПР.

Експерименталните изследвания са проведени с използването на съвременна апаратура и разнообразни методи - биохимични, клетъчно-биохимични, статистически и др. Докторантката е овладяла редица технически умения и компетентности като: работа с биологичен материал и кръв. С помощта на съвременна апаратура д-р Илиана Колева си поставя целта чрез спектрофотометрични методи, Elisa методи и ЕПР спектроскопия да изследва и оцени настъпващите оксидативни аномалии в организма на бременната жена и да даде по-пълна представа за патогенетичните механизми на ПР.

Пациентите са разделени в четири основни групи: небременни контроли; бременност, завършила с преждевременно раждане; бременност със заплашващо преждевременно раждане и бременност, завършила с раждане на термин на здраво, доносен плод. За цялостно изследване на протичащите процеси в организма на бременната жена, особено при бременности, завършващи с преждевременно раждане, се обръща основно внимание на методиките, даващи директна информация за остатъчните оксидативни нарушения в организма чрез



проследяване нивата на свободно-радикаловите трансформации като плазмени нива на малондиалдехид (MDA), ендогенни- екзогенни ензими, протеин карбонилно съдържание (PCC), ниво на ДНК увреждане (8-OhdG), нива на аскорбатни (Asc•) радикали, ROS продукти и нива на нитро/ азотен оксид (•NO) радикали.

### **Собствени резултати и обсъждане**

Резултатите имат висока научна стойност, които доказват ролята на протеин карбонилно съдържание (PCC), ниво на ДНК увреждане (8-OhdG), нива на аскорбатни (Asc•) радикали, ROS продукти и нива на нитро/ азотен оксид (•NO) радикали. Данните са обсъдени компетентно и сравнени с други описани в литературата. Интерпретирани са и в посока ролята на изследваните маркери като фактор в прогресията и изхода от ПР.

### **Оценка на изводи и приноси**

В своята разработка д-р Колева, формулира 6 извода и 15 приноса, като разделя приносите си в три категории: приноси с оригинален характер, приноси с потвърдителен характер и принос с практично приложение. Особено важно е да се акцентуират приносите с оригинален характер и практично приложение, а именно:

1. Установени са промени в нивата на Asc• радикали към момента на раждане .
2. Установено е повишение в нивата на •NO радикали и засилен ендогенен метаболизъм.
3. Установена е промяна в нивата на показателите на ендогенната ензима антиоксидантна система – SOD, CAT, GSH, GPx.
4. Установена е промяна в нивата на TAC (Тотален антиоксидативен капацитет).



### **Принос с практично приложение.**

1. Стойности на CRP в границите 4,9 – 7mg/l при възраст на жената  $\leq$  19 год., въпреки не наличието на клинични и параклинични данни за вътрематочна инфекция, са сигнали за повишен риск от ПР.

### **Критични бележки и съвети**

Д-р Колева се е съобразила с всички предварително направени критични бележки и коректно е отбелязала в библиографския списък и някои български разработки в тази насока.

### **Учебно-преподавателска дейност**

Д-р Илиана Михайлова Колева - Коркелиа е родена на 09.10.1961 г. Завършила е ВМИ гр. Пловдив през 1987 г, ОКС „Магистър“. През 1995 г. защитава специалност „Акушерство и гинекология“ във ВМИ гр.София. През същата година след редовен конкурс започва работа като асистент в катедра „Акушерство и гинекология“ (където е и до днес) към Университетска болница „Проф. Стоян Киркович“ и Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора на длъжност акушер- гинеколог.

### **Заклучение**



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА  
“Проф. д-р Параскев Стоянов”

Ул. “Марин Дринов” 55, Варна 9002, България  
Тел. : 052/65 00 57, Факс: 052/65 00 19  
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg



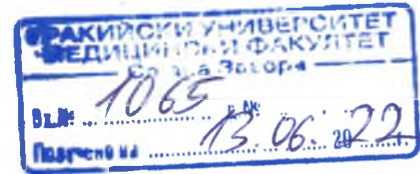
MEDICAL UNIVERSITY – VARNA  
“Prof. Dr. Paraskev Stoianov”

55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria  
Tel. : + 359 52/ 65 00 57, Fax: + 359 52/ 65 00 19  
e-mail: uni@mu-varna.bg, www.mu-varna.bg

Представеният дисертационен труд на д-р Колева **„Ролята на оксидативните нарушения в патогенезата на преждевременното раждане“** е актуален и отговаря на общоприетите критерии. Позволявам си да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по научна специалност „Акушерство и гинекология“ на д-р Илиана Колева, според Правилника за развитие на академичния състав в Медицински факултет към Тракийски университет – Стара Загора.

Дата: 09.06.2022г.

Проф. д-р Е. Ковачев, д.м.н.



## REVIEW

by professor dr. Emil Georgiev Kovachev, Ph.D.

manager of SHATOG – Varna

**Head of Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University of Varna**

On the dissertation on the award of the scientific and educational degree "Doctor", scientific specialty Obstetrics and Gynecology (03.01.45), Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine at the Trakia University – Stara Zagora.

Theme of the dissertation work: **"The role of oxidative disorders in the pathogenesis of preterm birth"**

Author of the dissertation work – **Dr. Iliana Mihaylova Koleva – Korkelia**

Scientific Leader: Assistant Professor Dr. Maria Angelova. M.D.

Scientific consultant: Assistant Professor Dr. Mirolyuba Todorova – Kalaydzhieva, M.D.

The dissertation submitted for protection contains a total of 176 standard pages and is illustrated with 16 tables and 52 figures.

The bibliographical reference contains 283 literary sources, of which 27 in Cyrillic and 256 in Latin.

### **Topicality of the problem**

In his dissertation, Dr. Koleva addresses a contemporary problem of extreme medical and social importance. Despite adequate modern tocolytic therapy, the incidence of preterm birth (PB) has remained unchanged for the past decade and is between 8-15% according to various sources. According to the WHO, about 15.2 million premature children are born each year, with more than 1 million dying within 1 year (World Premature Children's Day - November 17). The PB is the cause of about 60-70 % of neonatal morbidity and mortality, in two-thirds of cases it is normal, genetically undamaged newborn. Both therapeutic and prophylactic agents are not sufficiently effective. This is also due to the unexplained etiology of the PB and prophylactic-treatment measures are more empirical. Clinical studies in recent years have focused on the creation of a complex therapeutic algorithm for behavior in the IP in order to reduce their frequency, especially those born with a weight of less than 1000 g. The review of the literary review clearly shows that the M.D. student has thoroughly studied a variety of contemporary literary sources. The overview has good cognitive value. A description of preterm birth (PB) has been made and modern data on epidemiology and molecular pathogenesis of premature birth activity are presented.

**The aim of the study** is to clarify the role of oxidative disorders in immune regulation in the development/ progression and pathogenesis of premature birth in a sample of the Bulgarian population.

**The tasks of the dissertation work** are clearly formulated and are 5 in number:

1. Selection of groups of women with idiopathic PB, threatening PB and giving birth per term in accordance with established criteria for inclusion in the study.
2. Study and analysis of changes in redox status in the body in women included in the above groups.
3. Comparison of the results of the studies of the three groups with each other and comparison with the indicators of redox status in healthy, non-pregnant women – control group.
4. Comparison of the indicators of the redox status of the women studied depending on the vitamins and antioxidants taken during pregnancy.
5. Analysis of the relationship between the indicators of the redox status of the body and the outcome of pregnancy.

### **Material and methods**

For the purposes of the dissertation work, a total of 326 patients were examined prospectively (2017 - 2020), with 101 cases of PB.

Experimental studies have been conducted with the use of modern apparatus and various methods - biochemical, cell-biochemical, statistical, etc. The MD student has mastered a number of technical skills and competences such as: working with biological material and blood. With the help of modern apparatus, Dr. Iliana Koleva sets her goal by spectrophotometric methods, Elisa methods and EPR spectroscopy to examine and evaluate the oncoming oxidative abnormalities in the pregnant woman's body and to give a fuller picture of the pathogenetic mechanisms of the PB.

Patients were divided into four main groups: non-pregnant controls; pregnancy that ended in premature birth; pregnancy with threatening premature birth and pregnancy, that ended with the birth of a term of healthy, toyed fetus. For a thorough examination of the ongoing processes in the pregnant woman's body, especially in pregnancies ending in preterm birth, primary attention is paid to methodologies giving direct information on residual oxidative disorders in the body by monitoring levels of free-radical transformations such as malondialdehyde plasma levels (MDA), endogenous-exogenous enzymes, protein carbonyl content (PCC), DNA damage level (8-OhdG), levels of ascorbate (Asc•) radicals, ROS products and levels of nitro/nitric oxide (•NO) radicals.

### **Own results and discussion**

The results have a high scientific value that demonstrate the role of protein carbonyl content (PCC), DNA damage level (8-OhdG), levels of ascorbate (Asc•) radicals, ROS products and nitro/nitric oxide (•NO) radical levels. The data were discussed competently and compared with others described in the literature. They were also interpreted in the direction of the role of the markers studied as a factor in the progression and outcome of the PB.



### **Assessment of conclusions and contributions**

In his development, Dr. Koleva formulated 6 conclusions and 15 contributions, dividing his contributions into three categories: contributions of an original nature, contributions of a confirmatory nature and contributions with practical application. It is especially important to highlight contributions of original character and practical application, namely:

1. Changes in levels of Asc· radicals at the time of birth have been identified.
2. An increase in levels of ·NO radicals and reinforced endogenous metabolism was found.
3. A change in the levels of the indicators of the endogenous enzyme antioxidant system has been detected – SOD, CAT, GSH, GPx.
4. A change in TAC (Total anti-oxidative capacity) levels has been identified.

### **Contribution with practical application**

1. CRP values in the range of 4.9 – 7mg/l in a woman's age of  $\leq 19$  years, despite the lack of clinical and paraclinical data on intrauterine infection, are signals of an increased risk of PB.

### **Critical notes and tips**

Dr. Koleva has complied with all pre-made critical notes and correctly noted in the bibliographic list some Bulgarian developments in this regard.

### **Training and teaching activities**

Dr. Iliana Mihaylova Koleva - Korkelia was born on 09.10.1961. She graduated from the HMI Plovdiv in 1987, Master's Degree. In 1995 he defended his specialty "Obstetrics and Gynecology" at HMI Sofia. In the same year, after a regular competition, she started working as an assistant in the Department of Obstetrics and Gynecology (where she is still) at the University Hospital "Prof. Dr.Stoyan Kirkovich" and Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora in the position of obstetrician-gynecologist.

### **Conclusion**

The dissertation presented by Dr. Koleva "The role of oxidative disorders in the pathogenesis of preterm birth" is up-to-date and meets generally accepted criteria. I allow myself to recommend that the honourable members of the Scientific Jury vote positively for the award of the scientific and educational degree "Doctor" in the scientific specialty "Obstetrics and Gynecology" of Dr. Ilyana Koleva, according to the Rules of Development of Academic Staff at the Medical Faculty of the Trakia University – Stara Zagora.

**On: 09.06.2022**

**Prof. E. Kovachev, Ph.D.**

