



РЕЦЕНЗИЯ

изготвена от: проф. д-р Мария Георгиева Иванова, дсн

Относно: материали по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ при катедра „Акушерство, репродукция и репродуктивни нарушения“, Ветеринарномедицински факултет при Тракийски Университет, Стара Загора, съгласно протокол 172 от /27.11.2020 г. и заповед 3302/17.12.2020 г.

Дисертация на тема: „Проучвания върху динамиката и значението на кръвни показатели при кучката по време на бременност“

Разработил дисертацията – докторант на редовна докторантура Цветелина Добромирова Иванова, отчислена с право на защита, заповед №1808/20.07.2020 г.

Научен ръководител: доц. д-р Пламен Иванчев Георгиев.

Научна специалност: "Акушерство и гинекология на животните и болести на новородените животни", област на висше образование 6.0 Аграрни науки и ветеринарна медицина, професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина.

1. Автобиографични данни

Цветелина Добромирова Иванова е родена на 20.01.1990 г. в гр. София. Завършва средното си образование през 2008 г. в „22-ро Средно образователно училище „Г. С. Раковски“. През 2014 г. получава магистърска степен като ветеринарен лекар към Тракийски университет, Ветеринарномедицински факултет, град Стара Загора. От 2015 г. със заповед на Ректора на Тракийски университет, д-р Цветелина Иванова е зачислена като докторант на редовна форма на обучение по докторска програма: „Акушерство и гинекология на животните и болести на новородените животни“. След отчисляването с право на защита, от 2018 г. до сега работи като ветеринарен лекар към ветеринарна клиника „Свети Антим“ София. Д-р Иванова има удостоверение за „Защита и хуманно отношение към опитни животни, използвани за научни или образователни цели“ от 16.03.2018 г. Също така има базови компютърти умения за работа с Windows OS, Word, Excel, Power Point и Outlook.

2. Обща количествена оценка на научните трудове, свързани с дисертацията

Със зачисляването като редовен докторант, д-р Иванова започва работа по темата на дисертацията, както и с изпълнението на образователния и научен план. Полага всички изпити, свързани с образователната работа на докторантурата и изучава основни методични аспекти проучващи протичането на бременността при кучета и връзката с някои хематологичните и биохимичните промени на кръвта. В периода на докторатурата д-р Иванова покрива изискванията, свързани с наукометричните показатели, съобразно ЗРАСРБ и Правилника за приложение, както и Критериите за присъждане на научни степени и заемане на академични длъжности в ТУ Стара Загора.

Има 2 отпечатани научни публикации в списания, съвместно с научният си ръководител, като на едната е първи автор. Също така има и 2 публикации, отпечатани в пълен текст в сборници от научни форуми. Прави впечатление, че младият учен д-р Иванова е участвала в Конференции на ТУ с доклади, отразени в 2

абстракта. Също така, д-р Иванова има 4 участия на Международни конференции с постери.

Представените научните трудове – публикации и абстракти и участия в научни форуми и успешно положен изпит по кандидатския минимум показват, че докторантката е натрупала необходимия брой кредити и е покрила задължителните наукометрични изисквания по изпълнение на образователната и научна програма на докторантурата.

3. Оценка на дисертационния труд за научни и научно приложни резултати и оригинални приноси за науката

Представеният дисертационен труд е написан на 194 страници, има 7 фигури, 29 таблици и 2 приложения, в едно от които има 33 фигури. Библиографската справка включва 239 автора, като 2/3 от авторите са от последните години и 14 – са на кирилица.

Темата на дисертацията е актуална и доказано необходима за научното знание в областта на физиологията и патологията на бременността при кучета.

Уводът е написан ясно, кратко и обосновава необходимостта от разработването на настоящата дисертация.

Литературният обзор е написан с последователна логика и разглежда проучвания на автори, свързани с темата на дисертацията. Обръща се внимание на спорни въпроси, по които все още няма убедителни отговори. Представени са данни относно динамиката на хематологичните показатели по време на бременност, раждането и ранния следродилен период при различни животински видове, докато такива данни при кучета са оскъдни и понякога противоречиви. Това е една от основните причини, показващи необходимостта от разработването на настоящата дисертация.

Целта на дисертацията е написана ясно и са формулирани 6 задачи, някои от които имат подзадачи.

Материалите и методите на работа включва общо 107 женски кучета от 22 породи, описани в таблица. Периодът на изследвания е от 2015 до 2018 г. С цел по-обективна и отчетлива преценка на промените настъпващи по време на бременност, се обхваща доста широк етап - от еструса до пуерпериума. Съобразно снета анамнеза, отличитени белези, общо състояние, прием на храна, охраненост, кондиция, държане и специални изследвания - инспекция и палпация, се попълва болничен лист за всеки пациент. Пациентите са разпределени по категории, като обстойно се проследява клиничното състояние, съвместно с основни физиологични и лабораторни показатели. Данните са отразени в Приложения 1 и 2 на дисертацията. Кучетата, включени в експериментите са обособени в три основни групи - под нормата, идеална телесна кондиция и над нормата. В процеса на експериментите са използвани някои специализирани методи за изследване, като цитовагинална диагностика и измерване на вагиналното съпротивление. Диагностиката и мониторинга на бременността са извършени чрез ултразвукова диагностика с ехографски апарати Mindray DC-6 Vet - стационарен и SonoScape A5v (SonoScape, China) - преносим. На кръвните проби е проведен хормонален анализ на прогестерон чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ ELISA. Изследвани са голям брой показатели на кръвта - хематологични - 19 и биохимични - 14 бр, Хематологичните изследвания на червена и бяла кръвна картина са проведени чрез методология, ползваща автоматичен хематологичен анализатор

Exigo Eos Vet. Биохимичните изследвания на кръвта са проведени чрез методология ползваща автоматичен биохимичен анализатор Mindray BS-120, China. В някои случаи на леталност са направени патологоанатомични и пато-хистологични изследвания на проби. За референтни стойности докторантката използва данните, приети като такива във Ветеринарномедицински факултет и прилагани като стандарт в Клиничната лаборатория. Периодите на проведените изследвания на животните са шест. Има определени критери, спрямо които кучетата се причисляват към определена група. Основания са данни за протичането на бременността и регистриране на клинично установими отклонения. Статистическите методи на обработка на данните са описани коректно и ясно.

На основание на изброените материали и методи, може да се каже, че докторантката д-р Иванова, под ръководството на научния си ръководител – доц. Пламен Георгиев е придобила нужните теоретични знания и практическа способност за прилагане на методите, както и умения да провежда самостоятелни научни изследвания. Използваните методи са разнообразни, информативни и подбрани подходящо, което дава възможност на докторанта да изпълни поставената цел на дисертацията.

Резултатите правят добро впечатление по начина на представяне. По *първа задача*, данните са свързани с изработване на средностатистическа извадка на стойностите на кръвните показатели за всички категории кучета и проследяване на тяхната динамика по време на бременност. Опитът е широкомащабен и съдържа богат набор от данни. В опита са включени 86 женски кучета и са проследени общо 103 бременности. Всички получени резултати са представени в таблици със средностатистически данни и отклонения за определяне достоверност на разликите.

По *втора задача* на дисертацията д-р Иванова е насочила своите усилия в проучвания върху стойностите на кръвни показатели и проследяване на тяхната динамика при кучета с физиологично протичаща бременност. Изследвани са 46 женски кучета, при които са проследени общо 54 нормално протекли бременности. Получени са хематологични и биохимични данни за отделните периоди на изследване, които докторантката е описала коректно. Обърнато е внимание на някои специфики и отклонения в показателите, които са проследени в динамика. Установени са най-ниски нива на хематокрит, еритроцити, хемоглобин през пуерлериума и през пети и шести период на изследванията. Също така, са намерени индивидуални различия в отделните левкоцитни класове (еозинофили, моноцити, неутрофили), с най-големи колебания при еозинофилите. Резултатите от биохимичното изследване на кръвта показват средни стойности във физиологични граници, с единични индивидуални отклонения в стойностите на билирубин, ASAT, ALAT, GGT, LDH и AP. В подзадачата на задача 2, касаеща кръвни анализи на пациенти с нормална бременност, съобразно броя на фетусите са дефинирани 2 групи – с малък и нормален брой фетуси. Въпреки твърдението, че има аналогични закономерности, установени при цялостното разглеждане на данните за кучетата, включени в двете групи на това изследване и че средните стойности на болшинството от показателите са в рамките на физиологичните норми, докторантката изказва становище за регистрирано достоверно намаляване на хематокрита, брой на еритроцити и хемоглобин при животни с нормален брой фетуси – стр. 97, втори абзац. Относно

данните, касаещи биохимичните показатели са регистрирани логично обясними вариабилности за отделните групи кучета.

Резултатите по *задача 3* касаят проучвания чрез клинични, хематологични и биохимични анализи на кучета с патологична бременност. В опита са включени 48 пациента и са проследени общо 49 патологични бременности. Прави впечатление разностранността на патологични отклонения (около 16), на основание на които е обоснован опита. Групите женски кучета с Ембрио-фетална смъртност (установена при 22 кучета чрез ехографски изследвания) и нефизиологична промяна на теглото и BCS, са най много (представени процентно). При 25 кучета е приложено заплождаване чрез ИО, а при останалите 21 е използвано естествено оплождаване. 31 раждания са протекли самостоятелно, а при 15 е оказана акушерска помощ – 5 чрез медикаментозно третиране, а при 11 е извършено цезарово сечение. При 15 от родилките се наблюдава постнатална смъртност на новородените в рамките на първите 3 дни. Целият експеримент е сложен, има клинични ситуации, които изискват умения за работа във ветеринарна клиника, знания на репродуктивните биотехнологиите за ИО на кучета, специализации по акушерство и гинекология, знания за оперативни интервенции и като цялостна клинична и специализирана ветеринарно медицинска дейност. В тази насока личи високопрофесионалната помощ на научния ръководител Стойности на хематологичните и биохимични показатели (Mean±SD) при животни с патологична бременност през отделните периоди на изследване са в рамките на референтните стойности, с отделни индивидуални изключения. При обособяване на двете групи кучета – първа с малък и втора с нормален брой фетуси, са регистрирани някои статистически значими различия, които представляват интерес и са подробно представени в таблици – 21 и 22. По подзадача 3.4 е описан случай на пациент с екстремна хипогликемия, който позволява да се получат нови данни и да се обогатяват знанията за профилактика и лечение на това състояние.

По *задача 4* са проведени хематологични и биохимични проучвания при небременни кучета. В опита са включени 31 кучета, при които не се регистрира бременност след проведено заплождаване чрез ИО на 5 от тях и чрез естествено покриване на останалите 26. Резултатите са представени на таблици 24-26. Динамиката на установените промени на хематологичните и биохимични показатели нямат статистически достоверни различия с физиологичните норми, с изключение на някои индивидуални отклонения.

Проучванията на динамиката на прогестерон, включени в настоящите изследвания по *задача 5* на дисертацията (Сравнителен анализ на резултати от кръвни изследвания при бременни кучета (обобщена извадка), на такива с нормална, патологична бременност и небременни) са интересни и актуални. Данните показват типичните за физиологичното състояние и фазата на половия цикъл стойности, но са регистрирани големи индивидуални колебания. Особено значимо е, изследването за отделните групи пациенти, обхванати в различните периоди за анализ и раждането на различен брой приплоди. Представените данни са прецизно обобщени, някои от получените резултати са нови и позволяват на докторанта да направи интересна интерпретация.

По *задача 6* – „Регистриране на специфични промени в клиничния, здравния статус и кръвните показатели при кучета с отклонения в майчиното им поведение“

научният интерес е насочен към изследвания върху агресивно майчино поведение. В изследването са включени 9 женски кучета, от 6 породи. При проследяване на стойностите и динамиката на хематологичните и биохимичните показатели по време на началото и средата на бременността се откриват аналогични закономерности, установени при цялостно разглеждане на животните. Според проведените изследвания наличието на индивидуални вариации не позволява да се формира закономерност характерна за тази група кучета.

Дискусията на получените резултати и съпоставянето с изследвания на други автори, говори за голямата задълбоченост, последователност и дълбоко познаване на проблема по темата на дисертацията. Някои тълкувания дават възможност на ветеринарната практика за точна, надеждна и най-ранна етиопатогенетична диагноза на нормална и патологична бременност при кучета. Получените резултати чрез прилагане на систематизиран хематологични и биохимични анализ на кръвта потвърждават описаното от други автори, но с настоящата дисертация се докладват и напълно нови данни. Например, за първи път се докладва за закономерност, при което по време на бременността се регистрира намаление на броя на еритроцитите, както и стойностите на хемоглобина, хематокрита и средния клетъчен обем. Същата тенденция се открива и при небременните здрави кучета, служещи като база за сравнение. Чрез дискусията докторантката достига до интересно заключение, а именно че средният корпускуларен обем при групите животни с нормален (по-голям) брой фетуси се запазва, но концентрациите на хемоглобина се променя и е под нормата. За да обясни тези данни докторантката изказва мнение, че аналогични хормонални констелации се констатира при бременни и небременни. Изказва се хипотезата, която заслужава интерес, а именно че не единствено бременността като промяна на физиологията и топографията на половите органи, а хормоналните нива, които са идентични при фертилен и нефертилен полов цикъл са в основата на аналогичната динамика на хематологични показатели при различните групи и категории животни. Като цяло в настоящите проучвания през голяма част от периодите на изследвания, стойностите на хематокрит, еритроцити и хемоглобин са в рамките на референтните граници, но в същото време има статистически достоверната промяна, когато тези показатели се проследяват в динамика. Изказва се интересно становище, че това е едно цифрово, математично доказателство за промените в организма и че тези три показателя се „пунк на достоверни различия“ между отделни подгрупи (с малък и нормален брой приплоди). В същото време, при животните с патология на бременността и групите с различен брой фетуси, по отношение на тези три показателя не се констатира достоверни разлики. Друг важен факт, на който е обърнато внимание в раздела „Дискусия“, е че въпреки че не се намират съществени разлики в повечето хематологични показатели между животни с физиологична и патологична бременност, при втората група делът на кучетата с малобройни кучила е голям. А при нормална бременност именно по-големия брой на фетусите е фактора определящ по-значителната изява на разлики. Търсейки обяснение на този факт, докторантката допуска, че това се дължи на по-малкия брой фетуси, обусловен от болестни процеси, респ. патологична бременност, докато при физиологична бременност по-значителни отклонения от нормата са свързани с по-

големия брой фетуси, функционално натоварване, което в крайна сметка води до приблизително изравняване на резултатите при двете групи животни.

Особен интерес в дискусията на дисертацията са данните, касаещи биохимичните анализи на кръвта, които за кучета са изключително лимитирани. Докторантката изказва становище, че стойностите на биохимичните показатели отразяват чернодробна, бъбречна функция, активността на панкреас, хормонален статус и метаболитен баланс в организма и се разглеждат най-вече при клинично изразен дисбаланс, конкретна патология и различни болести. Информацията относно стойностите на биохимичните показатели при бременни, зависимостта им от броя фетусите, възраст, раждания и т. н. при вида куче буквално липсва. Това насочва докторантката и нейният научен ръководител към някои нови и неизследвани аспекти, представени в настоящата дисертация. Дискусията, на биохимичните показатели касае силно изразените статистически достоверни различия в динамичните промени при групите кучета, съобразно броя фетуси, както и при раждали животни. Едни от тези показатели с най-големите колебания се откриват в стойностите на ASAT, ALAT, креатинин, урея, GGT, лактатдеhidрогеназа, AP. Особено силно изразени отклонения на серумната ензимна активност се регистрира при групата с патологична бременност. Дискутирайки получените резултати се изказва хипотеза, че този факт не е просто случайност, а логична закономерност произтичаща от определени процеси в организма. Дискутирайки своите резултати, докторантката отчита други значими и интересни данни относно открити зависимости по отношение броя на фетусите върху стойностите на ASAT. Оказва се, че при съществуващи патологични отклонения при протичане на бременността, големината на кучилото е от определящо значение за активността на ASAT. Разликите между двете подгрупи животни (малък и нормален брой фетуси) са достоверни. След раждане по-големият брой новородени също е риск за надвишаване на горната референтна граница. Интерес в настоящата дисертация предствалва дискусията относно получените данни по отношение на уреята. При този показател са регистрирани по-значителни индивидуални колебания предимно при животните с по-голям брой фетуси. Дискутирайки резултатите, където се установява хипергликемия, съпровождаща от хиперхолестеринемия и високи нива на триглицеридите и в същото време липогенезата е намалена, а липолизата се увеличава, докторантката счита, че тези процеси увреждат организма на майката и на развиващите се фетуси.

Изведени са 11 извода и 5 препоръки с научно-приложен характер, 4 оригинални приноса и 7 – с потвърдителен характер. Изводите в по-голямата част съдържат данни, които са нови и недокладвани до сега в научната литература. Една част от изводите позволяват да се обогатят научните знания в сферата на акушерството, гинекологията и патологията на бременността при кучета, други имат чисто практическо значение за клиничната практика.

В Заключение, като цяло дисертацията е завършена, отговаря на нормативните изисквания за написване на такъв труд и има изведени приноси с оригинален характер за науката и за практиката. Съдържа задължителните раздели за написване на дисертация, които са в нормално и съотносимо отношение. Повечето от резултатите по дисертацията имат практическа насоченост в отговор на нарастналия интерес на клиничната практика и биха

могли да се използват като маркери за здравен и жизнен статус на женски кучета.

Представеният автореферат е написан на 70 страници и в съответствие с разработките на дисертацията.

4. Критични забележки

Цялостната оценка на представените материали от д-р Цветелина Добромирова Иванова по процедура за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ е положителна. Нямам съществени забележки. Всички материали по процедурата са подготвени прецизно, изключвам някои технически грешки и пропуски. Представеният дисертационен труд се чете с лекота, особено в частта на Дискусията. Публикационната дейност, участията с доклади и постери отговарят на препоръчителните критерии в ТУ, съобразно ЗРАСРБ. Позволявам си да дам препоръка на д-р Иванова за нейното бъдеще развитие като учен и ветеринарен лекар – клиницист, да наблегне повече върху изследвания на проблеми в репродукцията при други видове животни, напр. котки и да положи повече усилия за отпечатване на своите резултати в рецензирани списания с ИФ.

5. Заключение: Представената дисертация на тема: „Проучване върху динамиката и значението на кръвни показатели при кучки по време на бременност“, от Цветелина Добромирова Иванова, докторант на редовна форма на обучение, с Научен ръководител: доц. д-р Пламен Иванчев Георгиев, разглежда важен и актуален проблем в областта на репродуктивната биология при кучета. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания за написване, съдържание и оформяне, както по съдържание и форма, така и относно използваните материали и методи за изследвания, получените резултати, някои от които са нови и оригинални и с практическо приложение. Направените забележки са дребни и предимно технически и не повлияват на стойността и съдържанието на дисертационния труд.

Всичко това ми дава основание да гласувам „ЗА“ и да препоръчам на членовете на Научното жури по процедурата да присъди на Цветелина Добромирова Иванова образователна и научна степен „доктор“ по „Акушерство и гинекология на животните и болести на новородените животни“, област на висше образование 6 „Аграрни науки и ветеринарна медицина“, професионално направление 6.4 „Ветеринарна медицина“.

3.02.2021 г.
София

Рецензент:
проф. д-р Мария Иванова, дссн

