

СТАНОВИЩЕ

от

Доц. д-р Жана Стоянова Казанджиева, д.м.

Катедра Дерматология и венерология, Медицински факултет

Медицински Университет - София

на

дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 7.1 Медицина

докторска програма «Имунопатология и Алергология»

Автор: Д-р Анна Валериева Димитрова

Форма на докторантурата: редовен докторант

Клиничен Център по Алергология: Алергология, Медицински Факултет,
Медицински Университет – София

Тема: “АНГИОЕДЕМ И УРТИКАРИЯ: КЛАСИФИКАЦИЯ, ИМУНОЛОГИЧНА И ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКИ”

Научни ръководители: доц. д-р Мария Тончева Стаевска, дм
проф. д-р Васил Димитров Димитров, дм

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Комплектът документи е правилно оформен и е представен според изискванията на Правилника на МУ-София.

Д-р Анна Валериева Димитрова е завършила Медицина в МУ-София през 2012 г. От месец ноември 2013 год. след успешно положен конкурсен изпит е зачислена за редовен докторант към Клиничния център по алергология (заповед на Ректора на МУ-София РК-36-2582/12.11.2013). За целите на довършване на дисертационния труд докторантурата е удължена с една година (заповед на Ректора РК-36-49/05.01.2017), като със заповед РК-36-2604/27.11.2017 е отчислена с право на защита. За периода 2017-2018 год. д-р Анна Валериева провежда стаж при проф. д-р Марко Чикарди в Университета на Милано, Италия, където специализира в сферата на ангиоедема и състоянията на пароксизмален хиперпермеабилитет (заповед за командировка РК-58-186/07.09.2017). На 12.11.2018 д-р Анна Валериева е представила на предварително обсъждане (вътрешна защита) своя дисертационен труд пред състава на Катедрения съвет на Клиничния център по алергология (Протокол № 5/12.11.2018). След направени критични бележки, препоръки и изказвания членовете на Катедрения съвет са гласували д-р Анна Валериева Димитрова да бъде допусната



до публична защита на своя дисертационен труд. Решението е утвърдено от Факултетния съвет на МФ с Протокол № 27/23.11.2018 год.

Д-р Анна Валериева е член на Българското дружество по алергология (БДА) и Европейската академия по алергология и клинична имунология (ЕААСИ), където е официален представител на БДА от 2015 г. Участник е в редакторската колегия на официалния орган на БДА: научното списание “Алергии, хиперсензитивност и астма” от 2014 г. От 2018 год. има призната специалност по Клинична алергология. Полага успешно и европейски изпит по Алергология и Клинична имунология (изпит на ЕААСИ/UEMS, Munich 2018 год.).

2. Актуалност на тематиката

Представеният ми за становище дисертационен труд на тема: **“АНГИОЕДЕМ И УРТИКАРИЯ: КЛАСИФИКАЦИЯ, ИМУНОЛОГИЧНА И ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКИ”** е много актуален и с голямо практическо значение. Дисертантката се фокусира върху редица нерешени проблеми при ангиоедема и уртикарията, включително създаване на карта на пациентите с редки форми на ангиоедем в Р. България и създаване на клиничен алгоритъм за диагностициране и поведение при пациентите с прояви на ангиоедем в нашата страна.

3. Познаване на проблема

Запознатостта на докторанта с проблема е видна от обзора на дисертационния труд (52 страници), както и от използваната литература. Библиографията съдържа 346 цитирания – 336 чуждестранни и 10 български, от които 4 на латиница и 6 на кирилица.

Обзорът е добре структуриран, показва висока информираност на кандидата и свидетелства за възможностите ѝ за правилно анализиране. Целта на дисертационния труд е формулирана ясно и точно. Поставени задачите са конкретни и могат да доведат до постигането ѝ.

4. Методика на изследването

Използвани са съвременни изследователски клинични, лабораторни, имунологични и генетични методи, както и статистически анализ. Методиката на изследването позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. Използваните статистически методи правят получените резултати реални и обективни.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Кандидатът, д-р Анна Валериева Димитрова, представя дисертационен труд на тема **“АНГИОЕДЕМ И УРТИКАРИЯ: КЛАСИФИКАЦИЯ, ИМУНОЛОГИЧНА И ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКИ”**, разположен върху 217 стандартни печатни страници. Трудът е структуриран съобразно изискванията и съдържа въведение, цел и задачи,

материал и методи, резултати, обсъждане, изводи и препоръки, приноси и библиография. В допълнение са представени и научните трудове публикувани от дисертанта по темата.

В уводната част, д-р Анна Валериева представя общите положения и обзор върху различните форми на ангиоедема – наследствен и придобит. Разгледани са съвременните класификации, генетичните мутации, клиничния спектър, новите данни при лекарствено-индуцирания ангиоедем, придобития ангиоедем и уртикарията. Обено внимание е обърнато на двата основни патофизиологични механизма, водещи до ангиоедем - хистаминергичен и брадикинин-медиран ангиоедем.

Целта на дисертационния труд е ясно и точно дефинирана и е насочена към проучване на клиничните, имунологични и генетични особености на пациентите с прояви на ангиоедем в българската популация. Във връзка със зададената цел са обособени шест задачи (страница 60). Намирам, че така поставени задачите могат да доведат до постигане на целта на дисертационния труд.

Разделът “Материал и методи” заема 22 страници. Изследвани са пациенти с прояви на ангиоедем, диагностицирани, проследявани и лекувани в Клиниката по алергология: ретроспективно за периода 1972-2013 г (за групата на C1 -INH-НАЕ) и проспективно за двете групи за периода 2013-2018 година. Пациентите са разделени в две групи според предполагаемата патогенеза на състоянието: 1) брадикинин-медиран ангиоедем и 2) рецидивиращ хистаминергичен ангиоедем с хронична уртикария. Описани са методите на изследване между които генетични и имунологични изследвания (измерване на плазмения кининоген с високо-молекулно тегло, ELISA за определяне на антитела срещу C1-INH и за измерване на интерлевкин IL-6,10,33 и химиокин CCL2/MCP-1). Интерес представлява задълбочената статистическа обработка на данните и използването на специализиран софтуер за целта.

Резултатите от проучванията на кандидата и обсъждането обхващат 105 страници. Прави впечатление, че д-р Анна Валериева е участвала в 5 научни проекта (4 български и 1 международен) за времето на докторантурата. Има участия на международни и национални научни форуми, както и награди във връзка с научните презентации по темата на дисертацията. Резултатите са групирани в 6 глави, според поставените за изпълнение на целта задачи. Предложени са две класификации - клинична и патофизиологична, които отразяват най-новите научни достижения в областта. Установените разлики в нивата на IL-10 и IL-33 при пациенти с хронична уртикария не са съобщавани в реферираната медицинска периодика до момента и представляват оригинален принос. Идентифицирани са клиничните и лабораторните характеристики, както и терапевтичните особености на пациентите с редки форми на

брадикинин-медиран ангиоедем в българската популация. Данните на дисертантката отхвърлят зависимостта между лабораторния показател за C1 –INH (функция) и клиничния ход на болестта и потвърждават единствено диагностичното му значение. Изчислена е честотата на C1 -INH-NAE в българската популация - 1 : 93 105. Направено е мащабно генотипизиране на 73% от всички диагностицирани фамилии с наследствен ангиоедем в България, като са открити 3 нови мутации в SERPING1 гена при български пациенти. Изследването е част от мащабен международен изследователски проект и разпознатите мутации са съобщени в публичната Human Genome Database. Дисертантката предлага и собствен клинично-диагностичен алгоритъм за пациенти с ангиоедем. В обсъждането личи личната интерпретация на резултатите, както и сравнителното им разглеждане спрямо световните данни.

Направени са 8 извода и 4 препоръки на базата на резултатите от проучванията. Като най-значими определям: разпознатите 3 нови мутации в SERPING1 гена и установеното по-тежко протичане на NAE при българската популация. Изложените изводи съответстват на материала, представен в глава “резултати”.

Кандидатът представя 6 приноса с оригинален характер и 4 приноси с потвърдителен характер.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Авторът предоставя 5 публикации от които от които една в реферирано списание с импакт фактор, 10 участия в международни форуми и 3 участия в български научни форуми с доклади или презентации по темата на дисертационния труд. Кандидатът е първи автор в 3 от публикациите. Не откривам елементи на плагиаризъм и намирам представените данни за оригинални и интересни.

7. Автореферат

Авторефератът съдържа 82 страници и включва в съкратен вид основните раздели на дисертационния труд. Авторефератът е направен според изискванията. Съдържанието и качеството на автореферата отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

8. Критични бележки

Предлагам да се преработи препоръка №2, така че да включва изразеното в обсъждането становище на дисертанта за мерките, които трябва да бъдат предприети по повод хиподиагностиката на наследствения ангиоедем.

Заклучение

След като се запознах внимателно с представената ми документация за професионалното и научно развитие на д-р Анна Валериева, личните ми впечатления от нейните активности и уменията ѝ да работи в екип, считам, че дисертационният труд на д-р Анна Валериева Димитрова на тема: “АНГИОЕДЕМ И УРТИКАРИЯ:

КЛАСИФИКАЦИЯ, ИМУНОЛОГИЧНА И ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКИ” съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - София.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на д-р Анна Валериева Димитрова.

22.12. 2018 г.

Изготвил становището:

Доц. Д-р Жана Казанджиева, дм

