

СТАНОВИЩЕ

Относно дисертационния труд на *Д-р Анна Валериева Димитрова* представен за присъждане на образователната и научната степен „Доктор“ на тема „*Ангиоедем и уртикария: класификация, имунологична и генетична характеристика*“ по научната специалност „*Имунопатология и алергология*“

От Академик Д-р Богдан Петрунов

Дисертационният труд на Д-р Валериева е посветен на един от нерешените в патогенетичен и особено в терапевтичен план въпроси на съвременната алергология – ангиоедемът и по-специално наследственият ангиоедем /НАЕ / и уртикарията. Огромна е литературата въз основа на разностранни експериментални и клинични проучвания свързани с етиологията, патогенетичните механизми, ролята на генетичните фактори, диагностиката, лечението и профилактиката на тези много често тежко протичащи и с голяма не само медицинска, но и социална и икономическа значимост заболявания. Това е мотивирало авторката да подготви много задълбочен и информативен обзор в който много компетентно се разглеждат историческото развитие на знанията в тази област, патофизиологичните механизми на възникването на изучаваните заболявания, тяхната класификация, разнообразното им клинично проявление, фенотипове, диагноза, лечение и превенция. Специално внимание, съобразно със съвременните постижения на науката, е обърнато на ролята на С1-естеразния инхибитор, брадикинина, на имунната дисрегулация при уртикарията, на водещото значение на генетичните фактори, на появата на различни фенотипове обусловени от разнообразните „взаимодействия“ между хистаминергичния и брадикининовия механизъм. За целта авторката се е запознала с голям брой литературни източници - 346 коректно цитирани в приложената литературна справка. Много добрата теоретична подготовка на Д-р Валериева и личния ѝ опит, обогатен значително от едногодишната ѝ специализация при едни от най-изявените специалисти в областта на НАЕ – проф. Чикарди в Милано са ѝ позволили, да формулира ясно целите и задачите на проучването. Те са свързани с провеждането на широко изследване на клиничните, имунологичните и генетични особености на ангиоедема и уртикарията в български пациенти с насоченост към търсене и характеризиране на редки форми на ангиоедем и се предложи диагностичен алгоритъм за целта. В проучването са включени пациенти преминали през Клиниката по алергология към УМБАЛ „Александровска“ разделени в

две основни групи с хистаминергични и брадикин-медиран ангиоедем с много добре формулирани критерии за включване. Пациентите от 1972г до 2012г са анализирани ретроспективно, а тези след 2013г са със събрана анамнеза, клиничен статус, лабораторни изследвания включващи ПКК с диференциално броене, ЦРП, С1 инхибитор, фракциите на С₃, някои цитокини ИЛ-6, 10,33, генетични изследвания на базата на изолирана ядрена ДНК.Получените данни са много добре анализирани със съвременен арсенал от статистически методи, което показва тяхната надеждност.

Резултатите от проучването кандидатката излага последователно, съгласно поставените за разрешаване задачи, което позволява лесно да се проследи обема и характера на извършената работа. Специално искам да обърна внимание на резултатите представени в глава 3, свързани оценката на пациентите с редки форми на брадикин-медиран ангиоедем, които според мен имат най-голяма тежест в цялото проучване. Проучените ретроспективно 202 пациенти в периода 1972-2012г и представените данни след 2013г до 2018г въз основа на 85 болни с наследствен ангиоедем разкриват много интересни зависимости по отношение на смъртност, фамилна принадлежност по полово разпределение, време за поставяне на диагнозата, ниво на С1-естеразния инхибитор, клинична изява на заболяването – локализация и тежест, начини на лечение, коморбидност, други фактори влияещи върху проявите и хода на болестта и др. Въобще представена е богата информация, голяма част от която е нова за нашата страна и обогатява знанията ни. Към това трябва да се прибави и проведеното за първи път мащабно генетично изследване на 19 от 26 –те фамилии с НАЕ и дефицит на С1-естеразния инхибитор, като част от голям международен изследователски проект.

Запознаването ми с дисертационния труд на Д-р Валериева ми позволява да изтъкна следните приноси от неговото разработване.

- Безспорно това е първото проучване в България върху редките форми на НАЕ въз основа на голям ретроспективен и проспективен анализ.Това е позволило на авторката да направи и следващия принос
- Предложение на нова класификация на различните типове ангиоедем основана на припокриването и различната степен на изява на двата основни механизма при тяхното проявление – хистаминоергичния брадикинино –медирания.
- Оригинален принос са и описаните за първи път 3 нови мутации в SERPING1 при пациенти с НАЕ.

- Оригинален теоретичен и с практическо значение принос е създаването на карта за географското разпределение на НАЕ в страната.
- Важен практически принос е предложения алгоритъм за диагностициране на различните видове ангиоедеми, който ще допринесе за по-доброто им разпознаване и съответно – лечение.

Във връзка с дисертационния труд кандидатката има 5 научни публикации, от които едната в списание с импакт фактор и участия в 10 международни и 3 национални научни срещи с изнасяне на доклади, с което е направила широко достояние резултатите от изследователската си работа всред националната и международна научна общности.

Всички процедури по разкриването, провеждането, обсъждането на дисертационния труд са преминали съгласно ЗРАС, правилника за неговото приложение и Правилника на МУ,София.

Като забележка към дисертационния труд бих споменал не добре формулираното заглавие – то прилича на глава от учебник или обзор и не става ясно каква е основната цел/идея на кандидатката. Необходимо е било да се даде и по-добра обосновка защо са избрани за изследване точно ИЛ-6,10 и 33? В процеса участват много други интерлевкини и биологично активни вещества.

Д-р Анна Валериева е интелигентен, много добре теоретично подготвен и активно практикуващ алерголог, с високо ниво на имунологични знания, целенасочена и организирана в своята работа, ползваща се с уважението на своите колеги, участваща много активно в живота на БДА.

Като имам пред вид всичко изложено си позволявам, да дам висока оценка за дисертационния труд на Д-р Валериева, който достойно представя българската алергологична наука. Предлагам на уважаемите членове на Научното жури да подкрепят кандидатката и да присъдят научната степен „Доктор” на Д-р Анна Валериева Димитрова за нейния дисертационен труд, като аз гласувам с „ДА”.

23 декември 2018г.

Академик Д-р Богдан Петрунов