

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Златимир Господинов Коларов, д.м.н.,

УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“,

Медицински университет-София

на дисертационния труд за придобиване на научно-образователна степен

„доктор“ на Мария Благоева Костуркова, асистент към Катедра по

пропедевтика на вътрешните болести при МУ-Варна

на тема:

„Честота и клинично-имунологични корелации на някои С1q-SNPs при
пациенти с РА и СЛЕ“ с

научни ръководители доц. Таня Кирилова Шивачева, д.м.

доц. Мария Атанасова Раданова, д.м.,

научна специалност Ревматология в професионално направление 7.1.

Медицина, 7. Здравеопазване

Ревматоидният артрит (РА) продължава да е най-честата инвалидизираща възпалителна ставна болест, въпреки по-слабото инвалидизиране сега, в сравнение с „добиологичната ера“. Сред системните заболявания на съединителната тъкан системният еритемен лупус (СЕЛ) е най-честата, най-тежко протичащата и най-инвалидизиращата болест. Въпреки безспорните научни и терапевтични достижения в последните двадесет години, двете болести продължават да са сериозен медико-социален проблем поради липсата на дефинитивно лечение. Това е основанието за провеждане на огромен брой етиопатогенетични проучвания в световен мащаб. Общото между двете, безспорно различни клинично-патогенетични, заболявания е техният полигенен характер – съчетанието и комбинирането на различни гени, генни полиморфизми и алели, надскочили „прага на генетичното предразположение“ и довели до клиничната изява на съответната болест. Търсят се връзки между доказани рискови гени и алели и клиничната изява, хода, тежестта и агресивността на съответните болести и на терапевтичния ефект при отделните болни. В сложната патогенеза на РА и СЕЛ недостатъчно е изяснена ролята на С1q компонента на класическия път за активиране на комплемента, който изпълнява съществена роля на връзка между вродения и придобития имунитет, с чиито недостатъчно изяснена патогенетична роля се развиват и прогресират двете болести.

Казаното до тук определя темата на настоящия дисертационен труд като изключително актуална, съвременна, значима, бих казал – авангардна не само в областта на ревматологията и генетиката, но и в областта на клиничната и теоретична медицина изобщо. Получаването на каквито и да са резултати, ще са с безспорна научна и клинична стойност поради недостатъчно изяснената патогенетична роля на С1q и всеки

резултат в тази насока е с безспорен теоретичен и потенциален клиничен принос.

Дисертационният труд е написан на 202 страници, онагледен е с 31 таблици и 88 фигури.

Уводът от 2 стр. е конкретен, ясен, точен, стегнат. Отражава съвременните схващания за същността на двете заболявания, обект на труда, основните автоимунни патогенетични механизми и ролята на генетичните фактори за тяхната поява, изява и развитие с акцент върху недостатъчно изяснената потогенетична роля на С1q компонента на класическия път за активиране на комплемента. Очертава ясно и нагледно основанията за провеждане на замислените проучвания.

Литературният обзор от 56 страници е изчерпателен, конкретен, ясен. Показва доброто познаване на проблема от докторантка, умението ѝ да подбира, цитира и анализира обективно и критично чуждия научен и лабораторен опит. В пет отделни части са разгледани подробно основните характеристики на системата на комплемента, на системния еритемен лупус, ревматоидния артрит, ролята на комплемента с акцент върху С1q за развитието на двете заболявания и генетичните аспекти на връзката между С1q и проучваните болести. Литературният обзор завършва с три обобщаващи изводи, които са логичен, плавен и елегантен преход към следващата глава от дисертационния труд и обосновават основанията за замислените и проведени клиничко-генетични проучвания.

Целта на труда е конкретно, точно и ясно дефинирана. Задачите 7 на брой произтичат от поставената цел.

Разделът „Материал и методи“ е отразен върху 22 страници. Подробно и изчерпателно са описани демографската характеристика на болните, включващите и изключващите критерии при подбора на болните от РА и СЕЛ и контролната група здрави лица, класификационните критерии, чрез които е поставена диагнозата и стадираните болните и индексите, с които е оценена болестната активност. Те са актуални, съвременни, общоприети. Представени са стандартните лабораторни, имунологични и генетични изследвания, проведени адекватно и в пълен обем при проследените групи болни от РА и СЕЛ и контролната група здрави лица.

Подборът на болните от изследваната и контролната група и набелязаните клинични, лабораторни и генетични методи, съответстват на общоприетите световни стандарти за подобен род проучвания. Това ги определя като надеждна основа за получаване на обективни резултати в отговор на поставените цел и задачи на дисертационния труд. Статистическите методи са надеждни, дават възможност за пълноценна обработка на резултатите и получаване на обективни изводи. Не е нужно подробното описание на индексите за клиничната и хистологична оценка

на СЕЛ, би могло да се посочи само името на съответния индекс и номера на труда от литературната справка, посветен на дадения индекс.

Резултатите са представени на 78 страници. Те са логично систематизирани и богато онагледени в добре оформени цветни и черно-бели таблици и фигури. Включват демографските и клиничните характеристики на болните и здравите от изследваните групи, посочени са и базовите характеристики и хистоморфологичните промени при подгрупата болни с лупусен нефрит – обект на подчертан интерес от страна на докторантката. С безспорен научен интерес са резултатите, отразени в глави с номер 5.2 до 5.7, в които подробно, аналитично и систематично подредено и онагледено са представени алелните и генотипни честоти на изследваните гени и асоциацията им с РА и СЕЛ, както и разликата им между двете болести, нивата на С1q при изследваните индивиди – съответно при болните от РА, СЕЛ и здравите лица от контролната група и определяне на плазмените нива и паралела с клиничните, лабораторните и имунологичните характеристики и терапевтични отговори на болните при двете проучвани болести, генотипните честотни разпределения на изследваните SNPs и нивата на С1q и др., които са същността на труда, изразен в заглавието, целта и задачите. Резултатите на болните са сравнени с резултатите от контролната група здрави лица. Всеки раздел от резултатите завършва с кратко обсъждане и изводи, отразяващи в концентриран вид съществената част от резултатите. В обсъжданията авторката компетентно и задълбочено анализира своите резултати и ги сравнява с резултатите от други автори, проучвали същия и сходни проблеми. Уместно е да отбележа, че някои от изводите по същността и смисъла, всъщност, са обобщение и повторение на цитираните вече резултати, изказано с други думи, а не определяне на патогенетичната им роля при двете заболявания, което би ги определило като конкретни изводи, следствие от съответните резултати.

В главата „Ограничения на проучването“ авторката обективно, компетентно и критично споделя свои виждания за „определени слаби страни“ на проучването, всъщност неизбежни моменти при подобен род клинично-генетични проучвания, като сравнително малкият брой болни, едномоментния крос-секционен дизайн на проучването, стратифициране на болните по активност и тежест на болестта, неизследването на болни в ранен стадий на заболяването и наскоро поставена диагноза и др. Счита, че това не са слабости на труда, те изразяват високата самокритичност и обективност на авторката и това безспорно е една от многото положителни черти на труда. Те са своеобразен критичен поглед и анализ, основа за размисъл и възможност за надграждане и разширяване на обхвата на изследванията в един следващ етап.

Обобщено - резултатите несъмнено са интересни и оригинални от научна и практическа гледна точка, недостатъчно изяснена сфера не само в национален, но и в световен мащаб, етап в проучването на тези две многофакторни заболявания със сложна и все още неизяснена напълно полигенна патогенеза.

Изводите, 7 на брой, някои с по няколко подточки, са ясно и точно дефинирани. Произтичат от резултатите и отговарят на поставените цел и задачи на труда. Казаното по-горе за изводите, важи и за някои от изводите от тази част на дисертацията.

Споделям напълно приносите на труда – 5 с теоретичен характер, 6 с практически характер – 2 касаещи РА и 4 – СЕЛ, 4 с оригинален характер и 3 с потвърдителен характер. Те са с безспорна научно-теоретична и практическа стойност, касаеща фундаментални генетични проучвания при най-инвалидизиращите ревматични болести – РА и СЕЛ, с принос и към ежедневната клинична ревматологична практика.

Във връзка с дисертационния труд са направени 3 научни публикации, от които 2 в български списания и 1 в *Annals of Rheumatic Diseases* през 2021 г. Считаю, че резултатите от проучването дават възможност за още няколко публикации, което е и една от препоръките ми към авторката и екипа, с който е реализирала изследванията.

Литературната справка включва значителен 452 литературни източници, от които 447 на латиница и 5 на кирилица. Болшинството от цитираните трудове са публикувани в последните години. Подбрани са тематично според целта на настоящия дисертационен труд. При подбора им проличава умението на дисертантката да селектира, оценява и цитира натрупания чужд научен опит. Относително малък е броят на цитираните български автори. Това е обяснимо с оглед малкият брой на подобни проучвания в България. Броят на литературните източници е напълно достатъчен за разработването на дисертационен труд за присъждане на научната и образователна степен „доктор“.

Авторефератът отговаря на изискванията. Отразява в синтезиран вид най-съществените моменти от дисертационния труд във всичките му раздели и аспекти и отразява пълноценно обемът на проучването и същността на резултатите и изводите от тях.

Освен констатацията, че някои от изводите всъщност са повторение на резултатите и препоръката за още няколко публикации по темата, нямам други препоръки или забележки.

В заключение – дисертационният труд е задълбочено, прецизно и детайлно разработен с много добро познаване на проблема и възможностите на лабораторните и генетични диагностични методи, със задълбочено и критично интерпретиране на собствените резултати и обективното им съпоставяне и сравняване с резултатите на други автори на сходни проучвания и с формулиране на балансиран и реални изводи.

Впечатлен съм от прецизността на авторката при подбора и изследването на болните, при извършването на лабораторните изследвания, при обработката на резултатите и изобщо при цялостното разработване на дисертационния труд. Резултатите и изводите са с безспорен научен и практичен принос. Безспорно качество на дисертационния труд е доброто онагледяване с цветни фигури и таблици и ясният и точен български език.

Това ми дава основание да препоръчам на уважаемите членове на журито, назначено със заповед № Р-109-39/20.01.2022 г. на Ректора на Медицински университет-Варна да гласуват положителна оценка на дисертационен труд за придобиване на научно-образователната степен „доктор“ на Мария Благоева Костуркова, въз основа на дисертационен труд: „Честота и клинично-имунологични корелации на някои С1q-SNPs при пациенти с РА и СЛЕ“ с научни ръководители доц. Таня Кирилова Шивачева, д.м. и доц. Мария Атанасова Раданова, д.б. по научна специалност Ревматология в професионално направление 7.1. Медицина, 7. Здравеопазване

07.03.2022 г.

проф. Златимир Коларов, д.м.н.

