

СТАНОВИЩЕ

От Доц. Д-р Кирил Надков Яблански, д.м.
Ръководител Клиника по ревматология,
МБАЛ „Св. Панталеймон“ ООД – Плевен.

Член на Научното жури определено със заповед Р-109-39 от 20. 01. 2022 г., за защита на дисертационния труд по процедура за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ на Д-р Мария Благоева Костуркова, докторант в самостоятелна форма на обучение, в докторска програма „Вътрешни болести“, в професионално направление 7.1 Медицина на тема: **„Честота и клинично-имунологични корелации на някои C1q-SNPs при пациенти с РА и СЛЕ“**.

Комплементарната система е един от най-важните компоненти, контролиращи имунният отговор. Класическият път на комплементарно активиране има подчертано значение за апоптозата, супресията на антигеновата синтеза и клирънса на имунни комплекси. Това, в своята съвкупност, намалява риска от автоагресивни процеси. Същевременно фракциите на комплемента имат и цитопатогенно действие с подчертан проинфламаторен ефект, което се потвърждава от комплементарното изчерпване при активност на автоимунното възпаление. Дефектното почистване на автоантигени, изявиени в процесите на апоптоза е една от най-значимите предпоставки за отключване на автоимунен процес.

Работата на д-р Костуркова е посветена на един от значимите проблеми на съвременната ревматология – изследването на рискови гени. То е от съществено значение при заболяванията, т.к. дава представа за разнородността на съответната нозологична форма, респективно има отношение към прогнозата, хода на заболяването и терапевтичния отговор.

Съществен мотив за проучването е, че докато при системният еритематоден лупус (СЕЛ) изучаването на комплемента датира от години, то при ревматоидния артрит липсват достатъчно подробни изследвания. Вроденият дефицит на някои от компонентите или непълноценността на комплементарната каскада е доказан факт при немалка част от случаите със СЕЛ. Установяването на различни групи пациенти със СЕЛ и РА по отношение на комплемента би било полезно от теоритична гледна точка, а би имало и практическа полза, т.к. ще позволи по-наддрешното проследяване на пациентите както по отношение на автоимунното възпаление, така и по отношение на терапевтичното поведение.

Проучването на д-р М. Костуркова е проведено в УМБАЛ „Св. Марина“ – гр. Варна (Клиника по ревматология и Клиника по вътрешни болести) и Клиника по нефрология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – София. Обхванат е контингент от 111 болни – 58 с РА и 53 със СЕЛ, като резултатите са съпоставени с тези на 67 здрави контроли. Дисертационната работа е написана в обем от 202 стандартни машинописни страници, онагледен с 31 таблици и 88 фигури. Авторефератът е от 96 страници и е концентрирано представяне на материала, изложен в дисертацията. Представени са три публикации във връзка с разработвания проблем.

Литературният обзор е изчерпателен, изключително задълбочен и обхваща 440 заглавия – 5 на кирилица и 435 на латиница.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана. Задачите са 7, точно дефинирани и отговарят на поставената цел. Контингентът пациенти е непреднамерено подбран, заболяването е диагностицирано съобразно утвърдените понастоящем диагностични критерии. Изключени са случаите с припокриващи форми на заболяванията. Пациентите с РА са със средна продължителност на заболяването 9 години, като преобладават тези от II и III рентгенов стадий. Пациентите със СЕЛ са със средна продължителност на заболяването 11,6 години, равномерно разпределени по BILAG-score. Добрият пациентен подбор изключва неадекватна интерпретация и погрешни заключения от получените резултати.

Методологията е съвременна и включва прилагането на социо-демографски, клинични, лабораторни, стандартни имунологични изследвания, хистоморфологични изследвания от бъбречни биопсии, ELISA методика за определяне на С1q в плазма, генетични изследвания за идентифициране на полиморфизма. Резултатите са обработени статистически със съвременни софтуерни пакети. Приложен е вариационен анализ.

От получените резултати прави впечатление, че при РА нивото на С1q е в референтната зона, а при 26% от болните със СЕЛ намалено, като при тях нивата на С1q корелират обратнопропорционално с бъбречното ангажиране. Като цяло нивата на С1q са по-ниски при пациентите и с РА и със СЕЛ в сравнение със здравите контроли. Нивата на С1q не корелират с нито един от останалите параметри в подгрупите, вкл. с активност и увреда и не се променят под влияние на терапията. При РА 3 от изследваните 5 SNPs показват различия в нивата на С1q между носителството на различни генотипове. При СЕЛ не са установени разлики между плазмените нива на С1q у носителите на различни генотипове. Интересна находка е, че при СЕЛ понижените нива на С3 и С4 не демонстрира нито едно от изследваните SNPs. Определени полиморфизми се асоциират и с двете заболявания, някои са по-чести при РА в сравнение със СЕЛ. При СЕЛ има връзка с по-тежко протичане на заболяването. При РА определени алели показват корелация с носителството на антитела към цитрулинови пептиди.

Работата има определени теоритични и практико-приложни приноси. Определена е честотата на пет SNPs в C1q генен клъстер при пациенти с РА и СЕЛ и при здрави контроли. Анализирана е асоциацията им с определени клинични прояви и биохимични характеристики, определено е количеството на C1q и са сравнени плазмените нива при трите изследвани групи. Изследвана е връзката между алелите и генотипното разпределение в петте изследвани SNPs и нивата на C1q. Установява се разнородност на РА по отношение SNPs в гена за C1q. За първи път се съпоставят нивата на C1q при две системни ревматични заболявания – СЕЛ и РА, както и за първи път се търси връзка с различни характеристики на заболяванията.

Дисертационният труд завършва със 7 основни извода и обобщения от резултатите и наблюденията. Очертани са 5 приноса с теоритичен характер и 4 с практически, коректно дефинирани. Четири от приносите са с оригинален характер и 3 с потвърдителен. Представени са и ограниченията на проучването, очертаващи възможността за по-нататъшна разработка и допълване на тематиката.

В заключение може да се обобщи, че от д-р Мария Костуркова е извършен задълбочен и прецизно проведен анализ на резултатите, както и съпоставянето им с тези от наличните до момента данни от световната литература. Представени са нови изследвания за българската популация, което заедно с оригиналната методология и с актуалността на проблема ми дават основание да дам висока оценка на дисертационния труд и предлагам на Уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Мария Костуркова.

28.03.2022 г.
Гр. Плевен

С уважение:
Доц. Д-р К. Яблански, д.м.