



СТАНОВИЩЕ

От професор д-р Искра Георгиева Райнова, „доктор на науките“,

Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ)

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен

“ДОКТОР”

Професионално направление: 7.1 „Медицина“

Научна специалност: „Имунопатология и алергология“

Автор: д-р Диана Миткова Христова

Форма на докторантурата: задочна

Отдел: Имунология, НЦЗПБ

ТЕМА: “ПРОУЧВАНЕ НА ФУНГИАЛНАТА АЛЕРГИЯ И ОПТИМИЗАЦИЯ НА НЕЙНАТА ДИАГНОСТИКА И СПЕЦИФИЧНА ТЕРАПИЯ“

Научен ръководител: доцент д-р Георги Стоянов Николов, дм

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Чл. 31 (2) от правилника за приложение на ЗРАСРБ в НЦЗПБ и включва всички изисквани документи. Изготвянето и подреждането на необходимите документи е коректно и прецизно.

2. Актуалност на тематиката

През последните двадесет години е установена тенденция за епидемично нарастване на алергичните заболявания в световен мащаб. Големият спектър от фунгиални видове и трудността при тяхното идентифициране затруднява оценката и значението на тези алергени. Сенсibiliзацията към плесени е зависима както от климатичните характеристики, така и от денонощните колебания на времето. Освен това пикът на клинична изява при такива пациенти съвпада с този на поленовата алергия. Затова за индивидуализирането на терапевтичното поведение при пациентите с алергичен ринит и/или астма е важно определянето на водещата клинична сенсibiliзация.

Актуалността на темата се обуславя от затрудненията при диагностиката на плесенните алергии, несъвършенствата на фунгиалните екстракти, използвани при кожните тестове и поради това тяхното negliжиране като алергичен източник.

3. Познаване на проблема

В дисертационния труд на д-р Христова са реферирани общо 205 авторски заглавия повечето от които на латиница, като включените публикации са както на български, така и на водещи автори от чужбина. През последните 10 години са отпечатани 43% от реферираните публикации. Докторантката е много добре запозната с постиженията на световната наука и практика по различните въпроси, касаещи плесенната алергия. Целта на дисертационния труд е ясно и точна формулирана, като за нейното изпълнение са поставени пет задачи, свързани с разпространението, тежестта на клиничните симптоми и тяхното детайлизиране, както и създаването на алгоритъм за комплексна *in vivo* и *in vitro* диагностика на плесенната алергия. Съдържанието на целта и задачите показват добре обоснован подход за реализация.

4. Методика на изследването

За периода между 2017-2019 г. са изследвани 346 пациенти на възраст от 5 до 70 години, с показания за провеждане на кожно-алергично тестване с респираторни алергени, насочени за неговото провеждане от ОПЛ, специалисти УНГ и пулмолози. По местоживееие пациентите са от гр. София, Стара Загора и Крумовград. Дизайнът на проучването на д-р Христова включва няколко етапа, които са съобразени с поставените задачи. За статистическа обработка на резултатите е използван вариационен анализ, като групите от сенсibiliзирани лица са селектирани по различни критерии. На всеки пациент, насочен за кожно-алергично тестване, е снета подробна анамнеза съобразно с изработения за целите на изследването въпросник. В него е включена информация за: демографските данни, давността и тежестта на тревожещите пациента симптоми, прилаганата до момента терапия и придружаващи заболявания. Използването на този значителен асортимент от методи обективизира получените резултати и техния анализ.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Собствените данни от проведените проучвания са представени в два раздела от дисертационния труд – Резултати и Обсъждане и заемат 1/3 от неговия обем. В отлично оформен табличен вид и фигури са описани резултатите от изпълнението на всяка от 5-те задачи, заложи в тезата на д-р Христова.

По първата задача анализът на резултатите показва наличието на статистически значима зависимост по отношение на населеното място и сенсibiliзацията към фунгиални

алергени в изследваните от София и Крумовград, като основен индивидуален плесенен сенсibiliзиращ вид е *Alternaria alternata*.

Във втората задача е извършена оценка на тежестта на клиничното протичане при сенсibiliзирани към плесенните алергени пациенти. Данните от получените резултати показват, че водещ симптом е назалната конгестия, която до голяма степен се дължи на нарушеното качество на живот на пациентите.

Третата задача е свързана с характеристиката *in vivo* на сенсibiliзацията към груповите фунгиални алергени Д I и Д II, като преимуществено тя е отчетена към Д I. Освен това е проведено кожно-алергичното тестване с индивидуалните алергени от групата на Д I, като според резултатите преобладаващ вид е отново *Alternaria alternata*. При 16 от изследваните (30%) е отчетена моносенсибилизация към този фунгиален вид.

В четвъртата задача с помощта на системата ImmunoCAP е определено нивото на серум-специфични IgE антитела към аналогичния групов фунгиален алерген mx1 при пациенти с доказана *in vivo* сенсibiliзация към Д I. Сравнителният анализ на резултатите от тестовете, проведени *in vivo* и *in vitro* показва 68% съвпадение, като извода на д-р Христова е, че те могат да се прилагат успоредно при диагностиката на плесенната алергия.

Заслуга на докторантката е и използването на видово-специфични рекомбинантни фунгиални алергени, което ще оптимизира провеждането на специфична хипосенсибилизация. От голямо практическо значение е разработването в петата задача на много подробен съвременен алгоритъм за комплексна *in vivo* и *in vitro* диагностика на плесенната алергия. Неговото приложение също ще допринесе за подобряване и индивидуализиране на терапията при тези състояния.

Напълно одобрявам предложените от дисертантката 11 приноси, от които 3 са научно-теоретични с оригинален характер, 3 са с приложен и 5 са с потвърдителен характер. Според мен значителен научен принос имат: а) Извършеното мащабно проучване на честотата и значимостта на фунгиалната сенсibiliзация в няколко града на страната; б) Определянето на доминиращия за България плесенен вид (*Alternaria alternata*) при изследванията, проведени *in vivo* и *in vitro*; в) Утвърждаването на метода на молекулярна диагностика чрез определяне на стойностите на алерген-специфични IgE към рекомбинантни алергени (rAlt a1); г) Създаването на съвременен диагностичен алгоритъм за диагностика на фунгиална алергия, приложим в рутинната клинична практика

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертационния си труд д-р Христова е приложила **9** публикации (от които **2** в чуждестранни списания), като на осем от тях тя е първи автор. Освен това е представила и **5** резюмета от участия с доклади и постери в научни форуми по темата, на три от които е първи автор и три са изнесени в чужбина.

Авторефератът е структуриран в **66** страници, включва всички резултати от дисертационния труд и тяхното обсъждане.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на НЦЗПБ. Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Диана Миткова Христова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Имунопатология и алергология“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за присъждането на образователната и научна степен **‘ДОКТОР’** на д-р **Диана Миткова Христова** в докторска програма по „Имунопатология и алергология“.

02.06.2021 г.

Изготвил становището:



Професор д-р Искра Георгиева Райнова, дн