

**СТАНОВИЩЕ**

**“Проучване на фунгиалната алергия и оптимизация на нейната диагностика и специфична терапия”**

представен за публична защита пред научно жури за присъждане на образователна и научна степен “доктор”.

Професионално направление 7.1 Медицина

Научна специалност “Имунопатология и Алергология”

**Автор на дисертационния труд:**

**Д-р Диана Христова,**

задочен докторант към Отдел „Имунология”, НЦЗПБ

**Научен ръководител:**

**Доц. д-р Георги Стоянов Николов, дм, НЦЗПБ**

**Рецензент:**

Доц. д-р Мария Тончева Стаевска,

Клиничен център по Алергология, Медицински факултет,

Медицински университет – София.

Назначена съм за член на Научното жури (Заповед 46/12.04.2021 г. на Директора на НЦЗПБ-София) и определена за изготвяне на становище на първото заседание на Журито. Представеният комплект материали на електронен носител отговаря на изискванията на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на НЦЗПБ и включва задължителните документи.

Декларирам, че нямам общи публикации с докторанта както и конфликт на интереси от друг характер по смисъла на ал. 1, т.3 и 5 от ДР на ЗРАСРБ с докторанта.

**Преценка на представения дисертационен труд**

**1) Актуалност на проблема**

Дисертационният труд на д-р Диана Христова е посветен на проблема фунгиална алергия. Диагностиката е затруднена, поради факта, че фунгиалните екстракти са силно променливи по своя състав и трудно могат да бъдат стандартизирани. Това от една страна влошава диагностиката на този социално значим проблем, а от друга страна и лечението – поради трудности в създаването на алергенни екстракти за

имунотерапия. В допълнение най-голямото разпространение на плесените съвпада с полените, което допълнително затруднява разграничаването на причината за респираторните симптоми и води до negliжиране на този проблем. С този труден проблем се е заела докторантката.

Алергенната диагностика чрез използването на чисти, охарактеризирани или рекомбинантни алергени на мястото на използването от години стандартни алергенни екстракти, известна като component-resolved diagnostic (CRD) е нова методология, която се развива през последните години. Именно това съвременно направление използва в дисертационния си труд докторантката. Използването на рекомбинантен алерген Alt a1 (m229) чрез автоматизираната система ImmunoCAP в in vitro диагностиката е особен принос на този труд. Има данни, че определянето на алерген специфични IgE към главния алерген Alt a1 може да се използва за диагностициране на 98% от пациентите с алергия към *Alternaria alternata*. Докторантката създава диагностичен алгоритъм, който започва с кожни проби към набор респираторни алергени, преминава през индивидуален фунгиален алерген Д1 и завършва с изследване на Alt a1. Корелационният коефициент на Спирмън  $r_s=0.9152$  отчита силна положителна линейна зависимост между нивата на алерген специфичните IgE антитела към натуралния екстракт (m6) и главния алерген от *Alternaria alternata* (Alt a1 - m229). Добрата корелация с пълния екстракт (m6) вероятно позволява и неговото използване в рутинната клинична практика, в случаите, когато не може да бъде приложена компонентна диагностика.

## 2) Структура и оформление

Представеният дисертационен труд е структуриран по възприетите у нас правила. Той включва въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, онагледени с 8 таблици и 26 фигури, обсъждане, заключение, изводи, 1 приложение и книгопис от 205 литературни източника в обем от 149 страници. Авторефератът е правилно структуриран и отразява точно целта, задачите и получените резултати на дисертационния труд.

**Въведението** е написано в обем от една страница и в него е направен ситуационен анализ и е изразена същността на проблема, който проучва дисертанта.

**Обзорът** е написан в обем от 71 страници, като съставлява 48% от дисертационния труд, което надхвърля изискванията от 30%. В него са представени най-важните въпроси свързани с разработвания проблем. Представени са всички съвременни аспекти на проблема в своята обвързаност: от характеристика на

плесените, защитни механизми на имунната система спрямо тях, сенсibiliзация, клетки на имунната система участващи в алергичния отговор, клиничната изява – респираторна алергия и атопичен дерматит. Прави много добро впечатление включването в обзора на предварителните аеробиологични проучвания на колектива на лаборатория по „Алергия“ към НЦЗПБ, показват разпространението на плесенните алергени в околната среда през различните месеци на годината и в домовете. Като цяло литературният обзор показва задълбочената предварителна подготовка на автора по проучвания проблем, като написан е на добър български език.

### **3) Научна хипотеза, цел и задачи на дисертацията**

Целта и задачите на дисертационния труд са формулирани точно и отговарят на заглавието. Включени са 5 задачи с конкретен характер, изпълнението, на които съответства на поставената основна цел на дисертационния труд. Поставените задачи изискват за осъществяването им собствен принос от страна на дисертанта.

### **4) Проучени болни и ползвани методи за изследване**

Разделът материали и методи е представен добре от д-р Диана Христова в обем от 10 страници, като са обособени в отделни подраздели. Използвани са всички съвременни *in vivo* и *in vitro* алергологични методи, включително и използвания за пръв път *in vitro* метод за молекулярна диагностика на алергенната сенсibiliзация. Изследвани са 346 пациента. Използвани са съвременни методи за статистически анализ.

### **5) Резултати и обсъждане**

Получените резултати са представени и онагледени добре в обем от 30 страници, като напълно обхващат всички поставени задачи от дисертанта. В този раздел резултатите са добре онагледени в таблици и фигури, с добре подчертани статистически зависимости. Получените резултати са обсъдени подробно в отделен раздел от дисертационния труд. Обсъждането е написано добре и професионално в обем от 14 страници. Направен е анализ установената разлика във фунгиалната сенсibiliзацията в градовете София, Стара Загора и Крумовград, които са съпоставени с разликата в годишното разпределение на валежите и температурата. За съжаление липсва характеристика на пациентите от трите града по пол и възраст, които би трябвало да са съпоставими за да могат да се правят изводи.

### **6) Изводи, научни приноси и препоръки**

Представените 6 основни извода от дисертанта характеризират получените

резултати. Основните приноси на дисертационния труд са: мащабно проучване на честотата и значимостта на фунгиалната сенсibiliзация в три града в България, като при два от тях има значителна разлика в климатичната характеристика и са оценени възможностите на компонентната диагностика. За съжаление липсва потвърждение на клиничната изява на фунгиалната сенсibiliзация (напр. назална провокационна проба), особено в условия на полисенсibiliзация, но не може да не се подчертае, че това е трудно осъществимо. Представеният автореферат отговаря на изискванията.

Във връзка с дисертационния труд д-р Диана Христова има 9 научни публикации - 9 публикации – 6 в България и 3 в Русия, като 1 е на английски език. В 8 от публикациите тя е първи автор. Докторантката представя и 5 резюмета на научни съобщения, изнесени на национални и международни научни форуми.

#### **7) Заключение**

Дисертационният труд на д-р Диана Христова на тема „Проучване на фунгиалната алергия и оптимизация на нейната диагностика и специфична терапия” е научна разработка с добре планирана и изпълнена програма. Дисертационният труд е напълно завършен и е написан на професионален медицински език. Докторската дисертация изпълнява напълно изискванията на ЗРАСРБ, Правилника към него и Правилника на НЦЗПБ.

Представям положителната си оценка на дисертационния труд на д-р Диана Христова, въз основа на която предлагам на членовете на Научното жури да й присъдят образователната и научна степен „Доктор” по Научната специалност “Имунопатология и алергология”.

08.06.2017 г.

Рецензент:



Доц. Мария Стаевска