

## РЕЦЕНЗИЯ

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

ПЛОВДИВ

Вх. № Р-130 / 06-01-2017 г.

от проф. д-р Христо Петров Добрев, дм  
Ръководител на Катедра по дерматология и венерология,  
Медицински университет - Пловдив  
Началник на Клиника по кожни и венерически болести,  
УМБАЛ "Св. Георги" - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен  
"доктор"  
професионално направление 7.1. Медицина  
докторска програма "Дерматология и венерология"

Автор: д-р Донка Ангелова Бръмбарова

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Дерматология и венерология, МУ - Пловдив

Тема: ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ КОЖНАТА СЕНЗИТИВНОСТИ ФОТОСЕНЗИТИВНОСТ  
СПРЯМО ДЕПИГМЕНТИРАЩИ И ФОТОПРОТЕКТИВНИ ПРЕПАРАТИ

Научен ръководител: Доц. д-р Румяна Калоферова Янкова, кмн

### 1. Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали е в съответствие с Чл. 115 (1) от Процедура за придобиване на ОНС "доктор" в МУ - Пловдив, Правилник на МУ - Пловдив от 06.11.2014 г. и включва следните документи на хартиен носител:

- Автобиография - европейски формат.
- Диплома за образователно-квалификационна степен „магистър” с приложение (нотариално заверени копия) (1999).
- Списък на публикациите и научните трудове по темата на дисертацията.
- Копия на публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд на докторанта.
- Заповед за зачисляване в докторантура.
- Протокол №3 (изх.№ 24/16.02.2016 г.) от разширен КС за отчисляване с право на защита. Приложено е копие от заповед на зам. Ректор НИД за провеждане на разширен КС.
- Заповед за отчисляване с право на защита.
- Протокол от изпит-докторантски минимум по специалността (по образец).
- Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи (по образец).
- Сертификат за получени кредити от обучението по груповия учебен план.
- Други документи, свързани с хода на процедурата. - Представени са копия на 8 сертификата от участия в научни форуми и курсове за следипломно обучение.
- Опис на документите.

### 2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Донка Бръмбарова е родена на 07.03.1975 год. в гр. Пловдив. Средното си образование завършва през 1993 год. в СОУ "Св. Климент Охридски" гр. Пловдив. През 1999 год. завършва Медицински университет - Пловдив с успех мн. добър 5.40.

От 1991 год. до 2001 год. работи като лекар-ординатор в ЦСМП - гр. Пловдив. От 2001 год. до 2004 год. е медицински представител на Novartis Ph. Services, България, след което до 2005 год. е медицински представител на Pfizer Corp., България. За кратко време работи като лекар в АИППМП в гр. Пловдив, след което отново започва работа като медицински представител на Torrex-Chiesi, България. От 2011 год. е назначена за асистент към Катедрата по дерматология и венерология, МУ - Пловдив. От март 2016 год. е хоноруван асистент към същата катедра. От 2010 до 2014 год. специализира в Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ "Св. Георги" - гр. Пловдив. През 2015 год. придобива специалност по кожни и венерически болести. От 2013 год. е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка към Катедра по дерматология и венерология, МУ - Пловдив. Участвала е в курсове по спешна медицина, педиатрична дерматология, фототерапия и фотодинамична терапия, дерматохистопатология, дерматоалергология и козметична алергология. Участвала е като първи автор и съавтор в общо 6 публикации в научни списания и сборници, от които 2 в чужбина, и 18 устни и постерни предентации, от които 3 в чужбина. Участвала е в реализирането на два вътреуниверситетски научни проекта в МУ - Пловдив. Участвала е активно в националните кампании "Диагностика и профилактика на кожните алергични заболявания", организирани ежегодно от Секцията по Дерматоалергология към Българското дерматологично дружество.

### **3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Нарасналото през последните години в световен мащаб производство и употреба на разнообразни козметични продукти, в това число с депигментиращо и фотопротективно действие, е съпроводено със съобщения за наблюдавани след тяхното приложение странични реакции. Проучванията обаче показват, че честотата на истинските алергични реакции е минимална и неотговаряща на тази, съобщавана субективно от потребителите. В достъпната литература се откриват казуистични съобщения на контактен дерматит, провокиран от някои активни съставки на депигментиращи продукти, като licorice extract и 3-o-ethyl-ascorbic acid (Numata T. et al, 2015; Ref. 7), arbutin (Matsuo Y. et al, 2015), phenylethyl resorcinol (Pastor-Nieto M. et al, 2016). Подобни са и резултатите по отношение на активните съставки, включвани във фотопротективни продукти (Shaw T. et al, 2010).

Предмет на настоящия дисертационен труд са проучванията върху кожната сензитивност и фотосензитивност както на здрави индивиди с помощта на Европейски серии алергени и фотоалергени, така и към локални депигментиращи и фотопротективни препарати. За целта са тествани 5 търговско налични депигментиращи продукти на фирмите Avene, Uriage, Ducrey, Shering-Plough и SVR, и 10 търговско налични фотозащитни продукти на фирмите Avene, Uriage, Bioderma (неоцветен, оцветен и спот крем), La Roche Posay (неоцветен и оцветен крем), SVR (неоцветен и оцветен крем) и Eucerin. Посочените продукти са достъпни не само на българския, но и на чуждестранния пазар. Те са произведени от известни фирми, което подсказва, че преди да бъдат допуснати до масова употреба са преминали успешни тестове за безопасност и ефикасност, в това число и тестове за кожна сензитивност и фотосензитивност, поради което и всички фирми-производителки са декларирали, че техните продукти са хипоалергенни. Този факт ограничава степента на актуалност и оригиналност на тематиката на дисертационния труд. Извършеното проучване би могло да се определи като "постмаркетингово" относно безопасността на тестваните готови козметични продукти. Макар и с логично очаквани отрицателни резултати, т.е. липса на откриване на алергичен и

фотоалергичен потенциал на тестваните търговски продукти, то има своята стойност за внасяне на спокойствие сред потребителите на родния козметичен пазар.

#### **4. Познание на проблема**

В направения обзор докторантката е разгледала различни теми, свързани с дисертацията, основни от които са кожна сензитивност и фотосензитивност, депигментиращи и фотопротективни средства. Той е в достатъчен обем, което показва, че д-р Бръмбарова има осведоменост по проблемите на дисертацията.

#### **5. Методика на изследването**

Докторантката използва съвременни Европейски серии за алергично и фотоалергично тестване, които са подходящи за постигане на целта и получаване на адекватен отговор на задачите, поставени за решаване в дисертационния труд.

#### **6. Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Представеният за рецензиране дисертационен труд е отпечатан на общо 130 стандартни страници формат А4, в които се включват текст 230 стр. и фигури 46 стр. Той съдържа следните раздели: съдържание (1 стр.), използвани съкращения (2 стр.), литературен обзор (40 стр.), цел и задачи (1 стр.), материал и методи (5 стр.), собствени резултати (30), обсъждане (28 стр.), изводи (2 стр.), приноси (1 стр.), списък на научни публикации и съобщения (4 стр.), приложения (6 стр.), библиография (13 стр.). Онагледен е с 15 фигури, 31 таблици, 5 клинични снимки. Липсват въведение и резюме на български и на английски език.

Съдържанието отговаря на основния текст. То е представено само в главни точки и не е структурирано в подточки за по-голяма прегледност.

Използваните съкращения са подредени по азбучен ред, съответно на кирилица и латиница. От техния списък биха могли да отпаднат тези на общоприети мерни единици като година, час, килограм, грам, милиграм, метър, сантиметър, нанометър.

Обзорът е изложен общо, без да е структуриран в подточки. Ненужно голямо внимание е отделено на някои теми като меланогенеза (7 стр.), биологични ефекти на слънчевата светлина (8 стр.), системни фотопротективни средства и солариуми. Би било уместно включването на информация за механизъм на действие и класификация на депигментиращите средства, както и за съобщени до момента в литературата случаи на алергични и фотоалергични реакции към активни съставки с депигментиращо и фотопротективно действие.

Целта на дисертационния труд е дефинирана ясно, но свързаните с нея задачи не са добре дефинирани. Пример за това са задачи 1, 2 и 5, според които трябва да се снесе подробна лична и фамилна анамнеза, да се снесе физикален статус и да се направи статистическа обработка и анализ на получените резултати. Изброеното не представлява задачи, а методи за постигане на поставените задачи.

Информацията в раздел Материал и методи е представена неструктурирано, непоследователно и непълно. Би било уместно дисертантката да уточни следната информация:

1. Доброволци - едни и същи лица ли са били изследвани в двете изследователски групи от 145 и 73 доброволци. Ако на един и същ индивид са правени алергични и фотоалергични тестове, какъв е бил интервала между двете тестувания? Как е определян типа на кожата на доброволците? Как е бил определян фототипа на кожата на доброволците? Каква е била професията на доброволците?

2. Тестувани продукти - какви са техните активни съставки?

3. Фототестуване - Определяна ли е МЕД на доброволците? Ако да - с каква УВ светлина и на колко от тях? Какви стойности на МЕД са били получени?

4. Фототестуване - Еднаква или различна доза на облъчване с УВ лъчи ли е била прилагана при отделните доброволци, т.е. дали тя е била съобразена с индивидуалната МЕД?

Получените резултати се базират на изследване на две групи доброволци, 40% от които са мъже.

В първата група от 145 лица е извършено епикутанно тестуване с Европейската стандартна серия алергени, както и с 5 търговско налични депигментиращи и 10 фотопротективни продукти.

При 88 (61%) от лицата са наблюдавани положителни епикутанни проби към алергени от Европейската серия, чийто общ брой е 241. Най-чести са положителните реакции към никел - 32 (13.3%) и кобалт - 20 (8.3%) реакции. На табл. 9 се вижда, че към лепенка са отчетени абсолютен брой (1+) положителни реакции, толкова колкото и към кобалт и никел. Този факт не е посочен в раздел Резултати и не е дискутиран в раздел Обсъждане.

Наблюдаваната честота на положителни проби към тестуваните депигентиращи и фотопротективни продукти спрямо всички отчетени проби е съответно 0.02-0.03% и 0.00-0.03%. Тези резултати подсказват, че тестуваните търговски продукти са практически безопасни.

Във втората група от 73 лица е извършено фототестуване с Европейската стандартна фотосерия алергени, както и с 5 търговско налични депигментиращи и 10 фотопротективни продукти.

При 21 (29%) от лицата са наблюдавани положителни фотоепикутанни проби към фотоалергени от Европейската серия, чийто общ брой е 47.

Наблюдаваната честота на положителните фотопроби към тестуваните депигентиращи и фотопротективни продукти спрямо всички отчетени проби е съответно 0.00-0.15% и 0.00-0.08%. Тези резултати подсказват, че тестуваните търговски продукти са практически безопасни.

В раздел Резултати е дадена пояснителна информация по отношение на извършването на алергичните и фотоалергични тестувания, която е по-уместно да бъде съобщена в раздел Материал и методи.

Изложението в раздел Обсъждане е представено общо, неструктурирано и непоследователно. Дисертанката посочва, че не са установени корелации между отделните параметри, но в същото време в раздел Резултати липсва информация за извършен корелационен анализ.

В раздел Обсъждане на стр. 94 и табл. 32 са дадени резултати, които е уместно да бъдат съобщени в раздел Резултати.

Получените резултати са онагледени с 15 фигури и 31 таблици. На нито една от тях не са показани резултати от извършена статистическа обработка.

Дисертанката е направила 12 извода. Изводи 1, 2 и 7 не са подкрепени от извършен корелационен анализ на данните. Изводи 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12 също не са подкрепени със статистически анализ на данните. Изводи 3 и 9 представляват по-скоро резултати.

Считам, че е по-уместно изводите да бъдат формулирани по следния начин:

1. Положителни епикутанни проби към Европейската стандартна серия са установени при 61% (88) от изследваните здрави лица. Най-висока честота на положителни алергични реакции е установена към *nickel sulfate* - 14.3% (32 положителни проби), *cobalt chloride* - 9.0% (20 положителни проби) и *Balsam Peru* - 5.4% (12 положителни проби).

2. Положителни фотоепикутанни проби към Европейската стандартна серия са установени при 28% (21) от изследваните лица. Най-висока честота на положителни фотоалергични реакции е установена към *benzophenone-3* - 28.5% (4 положителни проби).

3. Установена е честота на положителни епикутанни проби 0.02-0.03% от всички проби към тестваните депигментиращи продукти и 0.00-0.03% от всички проби към тестваните фотопротективни продукти.

4. Установена е честота на положителни фотоепикутанни проби 0.00-0.15% от всички проби към тестваните депигментиращи продукти и 0.00-0.08% от всички проби към тестваните фотопротективни продукти.

5. Рискът от развитие на алергични и фотоалергични реакции към тестваните депигментиращи и фотопротективни продукти е под 0.15%, което прави тяхното приложение практически безопасно.

Дисертанката е включила също едно Приложение, което се състои от фигура, повтаряща резултатите изложени в табл. 10, и клинични фотоси на положителни реакции при 5 доброволци. Посочената информация би могла да се представи на подходящи места в раздел Резултати.

Книгописът съдържа 136 литературни източници, от които 26 на кирилица и 110 на латиница. 63% (86) от източниците са отпечатани през последните 5 години (2011-2016 год), а останалите 50 (37%) - между 1997-2010 год. Библиографските източници са подредени по ред на първо цитиране в текста. Тяхното цитиране обаче е твърде обобщено - напр. 1-10, 11-39, 40-54, 55-62, 63-73 и т.н., с което не става достатъчно ясно кое твърдение с кой литературен източник е подкрепено. В обзора съществуват цели раздели, изложението в които не е конкретно подкрепено с литературни източници, напр. меланогенеза и нейния контрол, фотосенсибилизатори, хидрохинон, азелаинова киселина, ретиноиди, химичен пилинг, слънчева светлина и биологичните ѝ ефекти върху кожата, фотофилтри, общи фотопротективни средства. Уместно е към книгописа да бъдат допълнени важни за дисертационното проучване източници, като:

- Bruynzeel D. et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004, 18 (6): 679-82.

- Goncalo M. et al. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. *Contact Dermatitis*. 2013, 68 (4): 239-43.

Липсва представено резюме на български и английски език.

Дисертацията е написана на правилен български език, с разбираем стил.

## 7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертантката е дефинирала 3 приноса с оригинален и 4 приноса с научно-приложен характер. Всички приноси могат да бъдат приети с изключение на третия оригинален принос, състоящ се от две части, първата от които не отговаря на реалността (това не е първото и единствено приложение в страната на стандартните Европейски епикутанна и фотоепикутанна серия), а втората част е идентична и повтаря оригинални приноси 1 и 2.

## 8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Дисертантката е представила списък на 11 научни публикации в научни списания и 14 участия в национални и международни научни форуми - 5 постера и 9 научни съобщения.

От списъка на публикациите, като свързани с темата на дисертацията могат да бъдат признати следните трудове:

1. *Brambarova D, Yankova R. Skin sensitivity - extremely positive reaction for nickelsulfate hexahydrate in association with occupational allergens. Our Dermatology Online Journal 2017 (приета за отпечатване).*

2. *Бръмбарова Д, Янкова Р. Локални фотопротектори. Медицинска 2016, 4: 16-22.*

3. *Бръмбарова Д, Янкова Р. Кожни депигментиращи средства - приложение в клиничната практика. Медицинска 2016, 2: 25-29.*

4. *Бръмбарова Д, Абаджиева Цв, Янкова Р. Кожна сензитивност и фотосензитивност към алергени от стандартна епикутанна и фотоепикутанна серия. Научен сборник "Наука и младост" 2016: 49-52. (МУ - Пловдив)*

Останалите заглавия включват 2 публикации без връзка с темата на дисертацията и няколко резюме на научни съобщения.

От списъка на научните съобщения, като свързано с темата на дисертацията може да бъде признато следното:

1. *Бръмбарова Д, Абаджиева Цв, Янкова Р. Кожна сензитивност и фотосензитивност към алергени от стандартна епикутанна и фотоепикутанна серия. Научна конференция "Наука и младост" 2016, МУ - Пловдив. (Резюмета на български и английски)*

Останалите резюме са на научни съобщения, кито не са свързани с темата на дисертационния труд.

В четирите публикации и научното съобщение по темата на дисертацията д-р Бръмбарова е първи автор. Една от публикациите е приета за печат в международно списание. Този брой публикации отговаря на минималните изискуеми количествени критерии.

## **9. Лично участие на докторантката**

Считам, че докторантката е участвала лично в извършването на проучванията, свързани с дисертационният труд и тяхното обобщаване и анализиране.

## **10. Автореферат**

Проектът за автореферат е с общ обем от 56 страници, от които 42 страници текст и 14 страници фигури и таблици. Той отразява в резюме представеното в ръкописа на дисертационния труд.

## **11. Критични забележки и препоръки**

Към представения за рецензиране дисертационен труд могат да се направят следните забележки и препоръки:

- Да се добави въведение в началото и мотиви за извършване на дисертационното проучване в края на обзора.
- Да се представят по-прегледно разделите обзор, материал и методи, резултати и обсъждане, като те се структурират на базата на общи опорни точки, базирани на целите на дисертацията и извършените проучвания.
- В списъка на публикациите и научните съобщения да бъдат изброени само тези, свързани пряко с темата на дисертационния труд.
- В библиографската справка източниците да се подредят по азбучен ред, съответно на кирилица и латиница, и да се подобри тяхното цитиране в основния текст.

## **12. Лични впечатления**

В ролята си на Началник клиника от 6 години и Ръководител катедра от 1 година, познавам д-р Бръмбарова като изпълнителен и старателен преподавател.

## **13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати**

Резултатите от дисертационното проучване биха могли да се използват за популяризиране на безопасността на тестваните и предлагани на нашия пазар депигментиращи и фотопротективни продукти.

При проявен интерес и желание, проучванията биха могли да се задълбочат в посока на уточняване с кои активни съставки на тестваните търговски продукти са свързани наблюдаваните положителни алергични и фотоалергични проби.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представеният за рецензиране дисертационен труд съдържа научно-приложни изследвания и резултати, които могат да се приемат за оригинален принос. Дисертантката д-р Донка Бръмбарова е положила усилия и старание, показала е теоретични знания и професионални умения по научната специалност и притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Въпреки допуснатите съществени пропуски в структурата и изложението, може да се приеме, че дисертацията и авторефератът до голяма степен отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Регламента за придобиване на ОНС “доктор” в МУ - Пловдив.

Поради гореизложеното, давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, постигнатите резултати и приноси, представени в рецензираните по-горе дисертационен труд и автореферат и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователна и научна степен “доктор” на д-р Донка Бръмбарова в докторска програма Дерматология и венерология.**

03.01.2017 г.  
гр. Пловдив

Рецензент:

  
.....

(Проф. д-р Христо Добрев, дм)