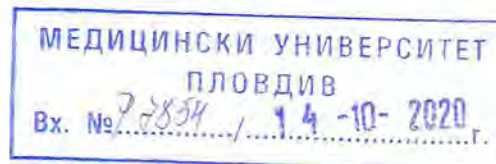


До Зам.Ректор по НИД
на Медицински университет – Пловдив
Проф. д-р Благой Маринов, дм

РЕЦЕНЗИЯ



от

Проф. д-р Снежана Цветанова Цанова, дм
Катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“
Факултет по дентална медицина
Медицински университет - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

в професионално направление „Дентална медицина“
докторска програма „Терапевтична дентална медицина“

Автор: Д-р ТЕОДОРА ГЕОРГИЕВА КЪРТЕВА

Форма на докторантурата: редовна

Катедра: Оперативно зъболечение и ендодонтия

Тема: „Остео-имунологични аспекти за развитие и прогрес на хронични апикални периодонтити“

Научен ръководител: Проф. д-р Нешка Манчорова-Велева, дм

Катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“, Факултет по дентална медицина,
МУ - Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител 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:

- Автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- Нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- Заповед на Ректора за зачисляване в редовна докторантура № Р-135/06.02.2017

Секрет

- Заповед на Ректора за отчисляване с право на защита № P-135/16.07.2020
- Заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план № P-854/04.06.2020 и съответен протокол за издържан изпит по специалността (15.06.2020)
- Протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури (№12/16.07.2020)
- Дисертационен труд
- Автореферат
- Списък на научните публикации по темата на дисертацията
- Копия на научните публикации
- Списък на участията в научни форуми
- Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- Сертификат за преминало обучение в докторантско училище на МУ – Пловдив

Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Теодора Георгиева Къртева е родена на 10.05.1991 г. През 2010 г. е завършила Езикова Гимназия „Пловдив“ в гр.Пловдив с усилено изучаване на английски и немски език, както и информатика и информационни технологии. През 2016 г. се дипломира като магистър „лекар по дентална медицина“ във Факултета по дентална медицина на Медицински университет - Пловдив. От 01.02.2017 г. (Заповед № P-135/06.02.2017) е редовен докторант в Катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“ с научен ръководител проф. д-р Нешка Манчорова-Велева, дм. Наред с научно-изследователската дейност по темата на дисертационния си труд „Остео-имунологични аспекти за развитие и прогрес на хронични апикални периодонтити“, д-р Къртева с голямо желание участва и в учебния процес, като провежда практически упражнения със студенти от III, IV и V курс. На 06.04.2020 г. (Заповед №P-622/06.04.2020) е получила 3-месечно удължаване на докторантурата, а от 16.07.2020 г. е отчислена с право на защита със Заповед № P-1288/23.07.2020.

2. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи
Темата на дисертационния труд на д-р Теодора Къртева с научен ръководител проф. д-р Нешка Манчорова-Велева, дм е актуална и дисертабилна. Тя е фокусирана върху един все още малко изследван, но много важен въпрос в денталната медицина – към изучаване

Стефан

ролята на имунния отговор за развитието и прогреса на хроничните апикални периодонтити. Изходът на ендодонтското лечение зависи до голяма степен от елиминирането на инфекцията в корено-каналната система, което води до повлияване на възпалителния процес в периодонциума. От клинична гледна точка липсват достатъчно обективни доказателства за оздравителния процес в периапикалните тъкани след ендодонтско лечение, а той представлява мрежа от стриктно контролирани междуклетъчни взаимодействия, формиращи организиран отговор на макроорганизма. Имунният отговор в патогенезата на хроничните апикални периодонтити, освен защитна има и деструктивна природа – отделят се проинфламаторни цитокини, които активират патогенетичните механизми на костна резорбция. В търсенето на баланс в динамиката между про- и антиинфламаторната активност в последните години в науката се приема един нов подход - идентификация на специфични и надеждни биомаркери за диагностика и прогноза на оздравителния процес.

3. Познаване на проблема

Дисертационният труд е написан на 225 страници и е онагледен с 47 фигури и 13 таблици.

Задълбоченият литературен обзор, базиран върху проучването на 458 източници, предимно от последните 10 години, показва, че докторантката д-р Теодора Къртева познава състоянието на проблема и се насочва към нерешените, спорни въпроси, а именно:

- Каква е ролята на имунния отговор за развитието и прогреса на асимптоматичните хронични апикални периодонтити?
- Възможно ли е да се използват молекулните техники за анализ на кревикуларната течност за диагностика на хроничен периапикален възпалителен процес?
- В каква степен съставът на кревикуларната течност се модифицира от наличието на хроничен периапикален възпалителен процес?
- Каква е ролята на имунната реактивност на организма в хода на оздравителния процес на хроничните апикални периодонтити?

На базата на тези нерешени проблеми изкрystalизира ЦЕЛТА на дисертационния труд: *Да се проучат остео-имунологичните аспекти за развитие и прогрес на хроничните апикални периодонтити и да се оцени диагностичната и прогностична стойност на ключови биомаркери.*

За реализирането на тази цел докторантката и нейният научен ръководител са планирали изпълнението на **5 основни задачи с 3 подзадачи**. В първата задача за оценка на социалната значимост на проблема се проучват честотата и детерминантите за развитие на хронични апикални периодонтити. Във втората задача се апробира нова, клинично насочена индексна система за прецизна диагностика и за постоперативна оценка на зъби с хронични апикални периодонтити. Третата основна задача е да се проучи диагностичната и прогностична стойност на кревикуларната течност за оценка на хронични апикални периодонтити чрез изследване на aMMP-8 и YKL-40, сравнително нови биомаркери в оралната патология, които имат отношение към ремоделирането на костта и могат да служат като прогностични критерии в хода на оздравителния процес на хроничните апикални периодонтити. В четвъртата задача се проучва ролята на общата реактивност в развитието и прогреса на хроничните апикални периодонтити, като се определя нивото на секреция на IL-1 β , TNF- α , PGE-2 от изолирани и култивирани периферни кръвни мононуклеарни клетки преди и след лечение на хронични апикални периодонтити при настъпил оздравителен процес. В петата задача клинично се проследява оздравителния процес на излекуваните пациенти и динамиката на имунната реактивност на организма им, като се оценява диагностичната и прогностична стойност на ключови биомаркери.

5. Методика на изследването

За изпълнението на тези пет основни задачи са избрани съвременни високо чувствителни методи, които позволяват обективно интерпретиране на получените резултати и постигане на поставената цел. Те са ясно описани от докторантката и изпълнени лично от нея в колаборация с колеги от Катедра „Медицинска биология“ на Медицински факултет, МУ – Пловдив. Получените резултати са обработени статистически с адекватни съвременни методи, гарантиращи обективност и сравняемост с резултатите на други автори при подобни проучвания.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Всички предварително поставени задачи са изпълнени. От анализа на резултатите мога да направя следните констатации:

1. При проучване честотата и детерминантите за развитие на хронични апикални периодонтити са анализирани триизмерните образи на 2795 зъбни корени, получени с 160 СВСТ рентгенографии. СВСТ е високо чувствителен метод за откриване на периапикални изменения, а приложената от авторите индексна система COP1 позволява да се оцени отношението на лезията към кортикалната кост. Установената висока честота на хронични остеолитични периапикални лезии най-често е резултат от незадоволително ендодонтско лечение.
2. В това научно изследване се апробира нова, клинично насочена индексна система за диагноза и прогноза на зъби с хронични апикални периодонтити. Измерването на диаметъра на лезиите е лесен и възпроизводим метод за оценка на костната деструкция. Автоматичният метод за сегментиране е бърз и точен начин за оценка на хроничните остеолитични периапикални лезии, който авторите предлагат да се използва в клиничната практика за по-прецизна диагностика и определяне плана на лечение. Във втора подзадача е разработена авторска индексна система CAPaVLe за оценка на ендодонтската патология. Очертани са 5 категории с най-голяма клинична приложимост: извивка на кореновия канал; екзогенни и/или ендогенни препятствия в апикалната трета на канала; ширина на апикалното периодонтално пространство; резорбция на апикалния отвор; граници на лезията и обем на лезията. Новата индексна система CAPaVLe се прилага в третата подзадача на 31 пациенти, диагностицирани с *Periodontitis chronica granulomatosa localisata/diffusa*, на базата на предварителна конвенционална рентгенография, без анамнестични данни за екзацербация на процеса. След оценка на предоперативното състояние е извършено ортоградно ендодонтско лечение и след положителна оценка за успешно obtуриране на кореноканалната система, зъбите са възстановени. След 10 месеца всеки зъб е сканиран с апаратура СВСТ и е оценен оздравителния процес. Сравнявайки обема на лезията преди и след лечение, авторите установяват 45,2% напълно оздравели случаи с хронични апикални периодонтити.

3. Изследването на кревикуларната течност е диагностичен и прогностичен неинвазивен метод, заимстван от оралната имунология. Събрани са проби от 31 пациенти с хронични апикални периодонтити преди ендодонтско лечение и 10 месеца след проведено ортоградно ендодонтско лечение, като са изследвани нивата на потенциални биомаркери в кревикуларната течност - aMM-8 и YKL-40. Изборът на тези биомаркери от докторантката и нейния научен ръководител се основава на съвременни литературни данни относно диагностичният им потенциал за установяване на активен възпалителен процес в периапикалната област. Описаният механизъм на дифузия на молекулите в локалното кръвообръщение може да потвърди връзката между хроничните апикални периодонтити и общото състояние на организма.

4. Проучена е ролята на общата реактивност за развитието и прогреса на хроничните апикални периодонтити чрез определяне нивото на секреция на IL-1 β , TNF- α и PGE2 от изолирани и култивирани периферни кръвни мононуклеарни клетки преди и след лечението на хроничните апикални периодонтити при настъпил оздравителен процес. Основание за избора на този метод авторите намират в съвременни литературни източници, които описват регулаторната роля на техните тъканни аналози (макрофагите) във възпалителния отговор при хронични апикални лезии и за активирането на процесите на оздравяване и регенерация. За получаването на клетъчни култури от периферни мононуклеарни клетки (PBMC), съдържащи лимфоцити и моноцити, е събрана венозна кръв от 20 пациенти. Нивата на IL-1 β , TNF- α и PGE2 са установени чрез ELISA метод в катедра „Медицинска биология“, МУ – Пловдив. IL-1 β е един от първите цитокини, който според резултатите от това изследване има най-високи стойности в първите 24 часа. TNF- α е проинфламаторен цитокин, който е свързан с процесите на клетъчна миграция и тъканна деструкция и в това проучване показва тенденция за намаляване на медиаторните нива след 24 час. PGE2 е ключов фактор на костната резорбция и се секретира основно от клетките на мононуклеарната фагоцитна система в резултат на стимулация от бактериални продукти. В рамките на това проучване се установяват по-ниски нива за него на 48 час и се потвърждават литературните данни за динамиката на оздравителния процес, в който основна регулаторна функция притежават тъканните макрофаги. Изследването е повторено 10 месеца след рутинно ендодонтско лечение и получените данни са подложени

на сравнителен анализ, който дава основание на авторите да направят следните заключения:

- Нивата на IL-1 β , TNF- α , PGE2 са по-високи на 48 час след ортоградно ендодонтско лечение;

- Нестимулираните клетки отделят най-високи нива на IL-1 β , TNF- α , PGE2;

- Липополизахаридното стимулиране не води до повишени нива на IL-1 β и PGE2, с което се доказва инхибиторния ефект на липополизахаридите върху клетъчната пролиферация.

5. За оценка на динамиката на имунната реактивност на организма в хода на оздравителния процес на хроничните апикални периодонтити се проследяват 31 случая преди и след ендодонтско лечение чрез определяне на митогенна и липополизахаридна реактивност. Реактивността на вродения имунен отговор на всеки пациент е определена като процентна разлика между нивата на биомолекулите, продуцирани от стимулирани и нестимулирани клетки. Наблюдава се тенденция за намаляване нивата на секретиранияте молекули след лечение. Според авторите големината на костната деструкция се определя от секретиранияте проинфламаторни медиатори, които активират механизмите на костната резорбция. Потърсена е връзка между липополизахаридната и митогенна реактивност, обема и диаметъра на хроничните остеолитични периапикални лезии на съответните пациенти. Резултатите от това изследване показват положителни корелации между липополизахаридната и митогенната реактивност за всяка една молекула, т.е. постоянство в реактивността на всеки един пациент, независимо от използвания стимулант. IL-1 β и TNF- α действат синергично и потенцират секрецията на PGE2. На базата на наблюдаваните резултати авторите изказват хипотезата, че периапикалната костна деструкция е в резултат на защитната реакция на макроорганизма. В началото микробната корено-канална инфекция има значение за развитието и поддържането на периапикален възпалителен процес, но степента на разрушение на костната структура се определя от количеството секретирани проинфламаторни медиатори. Потърсена е корелация между костната деструкция на хроничните периапикални лезии, изразена с техния диаметър и обем, и реактивността на вродения имунитет. Установена е слаба до средна положителна корелация между обема на лезиите и различните видове реактивност. В този смисъл съвсем логичен въпрос си поставя д-р Къртева – дали реактивността на пациентите

определя костната деструкция, или тя е функция на хроничния възпалителен процес? Все още в литературата няма консенсус по този въпрос поради мултифакторната природа на цитокиновата и простагландиновата секреция, липсват и категорични доказателства за връзка между тях. Отдавайки приоритет на защитната функция на макрофагите за разпознаване и елиминиране на бактериалните продукти, на фона на резултатите от това задълбочено научно проучване, може да се направи заключението, че оздравителният процес при хронични апикални периодонтити може да се разглежда вече не като пасивен, а като динамичен, активен, регулиран процес.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Изследванията в настоящия дисертационен труд показват, че хроничните апикални периодонтити са възпалителна реакция с ендодонтски произход, която ангажира апикалния периодонциум, алвеоларната кост и цимента. Конвенционалните критерии за успешно ендодонтско лечение включват липсата на периапикална сянка и възстановена ширина на апикалното периодонтално пространство. Триизмерните образи, получени чрез СВСТ, дават възможност за по-прецизна диагностика и авторите разработват нова индексна система за предоперативна оценка и лесно проследяване на резултата от ендодонтското лечение. Използването на специфични биомаркери в кривикларната течност е иновативен метод за оценка на заболяването и за индивидуална преценка на неговата динамика. Изследването на имунния отговор на макроорганизма преди и след ендодонтско лечение показва съществуването на връзка между реактивността на вродения имунен отговор и степента на костна деструкция при хроничните периапикални лезии.

Считам, че дисертационният труд на д-р Теодора Къртева с научен ръководител проф. Д-р Нешка Манчорова-Велева, дм на тема „Остео-имунологични аспекти за развитие и прогрес на хронични апикални периодонтити“ има следните **ОСНОВНИ ПРИНОСИ**:

Приноси с оригинален характер:

1. За първи път в България е извършено ретроспективно проучване за честотата на хроничните остеолитични периапикални лезии върху образи, получени чрез конусно-лъчева компютърна томография.

2. Апробирана е нова индексна система CAPaBLe за ендодонтска пред- и постоперативна оценка на триизмерни образи.
3. За първи път в България е изследван диагностичният потенциал на нивата на aMMP-8 и YKL-40 в гингивалната кревикуларна течност на зъби с хронични апикални периодонтити.
4. За първи път е изследвана динамиката на биомаркери в кревикуларната течност в хода на оздравителния процес на хронични апикални периодонтити.
5. За първи път е изследвана пред- и постоперативната динамика на биомаркери, секретирани от изолирани периферни кръвни мононуклеарни клетки при пациенти с хроничен апикален периодонтит.
6. Предложен е нов модел за изследване на реактивността на вродения имунен отговор при ендодонтски патологии.

Приноси с потвърдителен характер:

1. Оценено е влиянието на незадоволителното ендодонтско лечение върху честотата на хроничните остеолитични периапикални лезии.
2. Оценено е влиянието на хроничния апикален периодонтит върху нивата на ключови медиатори в гингивалната кревикуларна течност.
3. Оценена е ролята на нивата секретирани проинфламаторни медиатори върху степента на периодонталната костна деструкция.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторантката д-р Теодора Къртева има 4 пълнотекстови публикации, свързани с дисертацията (2 от тях в реферирани и индексирани в световно известни бази данни научна информация) и 10 научни съобщения пред 9 международни и 1 национален научни форуми. Във всички статии и в 9 научни съобщения докторантката е първи автор.

Д-р Къртева е носител на 2 награди за постери от международни научни конгреси на IADR - 2018 и 2019 г. и на една награда за орална презентация от Научна сесия на МУ – Пловдив, 2018 г.

9. Лично участие на докторантката

Високо оценявам личното участие на докторантката в реализирането на този дисертационен труд. Колаборацията с Катедра „Медицинска биология“ на МУ – Пловдив е успешна.

Проучванията в дисертационния труд са финансирани от Фонд „Научни изследвания“ в рамките на Конкурс за финансиране на научни изследвания на млади учени и постдокторанти – 2017 г. и от МУ – Пловдив по Вътреуниверситетски конкурс за научни проекти 2018/2019 г. и Конкурс „Докторантски и постдокторантски проекти – 2018“.

10. Автореферат

Авторефератът е много добре структуриран и онагледен според изискванията за разработване и защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“. Като съдържание и качество той отразява по най-добрия начин основните резултати, постигнати в дисертацията.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки към проведеното изследване и към предоставените ми за рецензиране материали.

12. Лични впечатления

Познавам д-р Теодора Къртева от приемането ѝ за редовен докторант в катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“ на ФДМ, МУ – Пловдив през 2017 г. Според мен тя е много старателна, талантлива, амбициозна и с невероятната си усмивка завладява колегите си и им предава положителен заряд.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Постигнатите резултати в този дисертационен труд могат да бъдат използвани в бъдеще в следдипломното обучение на лекарите по дентална медицина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на редовната докторантка д-р Теодора Георгиева Къртева с научен ръководител проф. д-р Нешка Манчорова-Велева, дм на тема „Остео-имунологични аспекти за развитие и прогрес на хронични апикални периодонтити“ *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 МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив за присъждане на образователната и научна степен „доктор“.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Теодора Георгиева Къртева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Терапевтична дентална медицина“, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното научно изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“* на д-р Теодора Георгиева Къртева в докторска програма по Терапевтична дентална медицина.

12.10.2020 г.

Рецензент: 

/ Проф. д-р Снежана Цанова, дм /