

ДО

НАУЧНОТО ЖУРИ НА МФ ПРИ МУ - ПЛОВДИВ
ПО ПРОЦЕДУРА ЗА ЗАЩИТА НА ДИСЕРТАЦИОНЕН
ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР НА НАУКИТЕ”

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Румен Малинов Стоилов, дм

МУ – София, МФ, Катедра по ревматология

УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ - София, Клиника по ревматология

На основание заповед № Р-1843/22 Октомври 2020 г. на Ректора на МУ - Пловдив съм назначен за член на Научното жури за присъждане на научна степен "Доктор на науките" в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1. Медицина, шифър на специалността Ревматология: 03.01.18

Автор: д-р Росица Валериева Каралилова, дм

Катедра: Пропедевтика на вътрешните болести, МФ, МУ - Пловдив

Тема на дисертационния труд:

**ОБРАЗНИ И СЕРУМНИ БИОМАРКЕРИ ЗА БЕЛОДРОБНО И СТАВНО
ВКЛЮЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА**

Научни консултанти:

Проф. д-р Марко Матучи-Черинич

Проф. д-р Анастас Згуров Баталов

1. Общо представяне на процедурата

Представеният ми комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Чл. 123 (1) от Процедура за придобиване на НС “Доктор на науките“ в МУ – Пловдив и включва всички необходими документи: заявление до Ректора на МУ - Пловдив, автобиография в европейски формат, диплома за ОНС "Доктор", дисертационен труд за НС "Доктор на науките", автореферат, списък и ксерокопия на научните публикации и съобщения по темата на дисертацията, списък на забелязаните цитирания, информационна карта на НАЦИД.

Документите отговарят на изискванията за изпълнение на процедура по защита на дисертационен труд.

2. Кратки биографични данни за дисертанта

Д-р Росица Валериева Каралилова е родена на 10.10.1979г. в Пловдив. Завършва висше образование по медицина в Пловдив през 2005 година. През същата година е назначена като лекар-ординатор в Клиника по Ревматология, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив. От 2013г. е асистент, а от 2018 е главен асистент в Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести, МУ, Пловдив. През 2018 година, след успешно защитен дисертационен труд придобива ОНС "Доктор"

Д-р Каралилова има придобита специалност по Ревматология през 2014г. Преминала е обучение в национални и международни курсове по ставна ехография: София 2008г.; курсове на EULAR (European League Against Rheumatism) в Грац 2012г., Рим 2015г., Лийде 2016г., Мадрид 2017г.; капиляроскопия (2016г., Генуа, курс на EULAR); EULAR следдипломно обучение по ревматология (2013г., Прага). От м. юни 2017г. е сертифициран европейски преподавател по Мускулоскелетна ултрасонография.

Д-р Каралилова води занятия по пропедевтика на вътрешните болести и ревматология на български и чуждестранни студенти. Участва в тематични курсове по ревматология, мускулоскелетна ехография за специализанти и специалисти. Участва в квалификационни национални и международни курсове.

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

Системната склероза (SSc) е сериозно предизвикателство за медицинската наука, защото нейната етиология и патогенеза не са достатъчно изучени. Дисертационният труд е посветен на съвременните изследвания за идентифициране на биомаркери за съвременна диагноза и предиктори за органно засягане и влошаване на заболяването, респективно подбирането на най-подходящия терапевтичен режим. Темата е много интересна и актуална, защото през последните години навлязоха много нови лабораторни и инструментални методики и редица изследователи работят интензивно за определяне на биомаркери при SSc. Конкретните задачи, включени в дисертационния труд, също са актуални и иновативни, защото са свързани с разработването на нови аспекти в диагностиката и стадирането на заболяването. Това се потвърждава от факта, че разработките на д-р Каралилова представляват сериозен интерес и са публикувани в редица чуждестранни и български специализирани издания.

4. Познаване на проблема

Дисертантката показва много добро познаване на проблема. Направила е подробен литературен обзор, което показва богатата информираност по темата. В първия раздел на литературния обзор са показани и анализирани известните до този момент данни за молекулярните и клетъчните механизми, изграждащи патогенетичния модел на SSc. Във втория раздел на обзора са представени клиничните аспекти на заболяването, касаещи сърдечно-съдовата система, белите дробове, ставите, кожата и други органи и системи. Посочени са съвременните индекси за оценка на болестната активност и различните терапевтични подходи. В третия раздел са представени инструментални методи за оценка на белите дробове, ставите и кожата.

5. Методика на изследването

Целта и задачите са кратко и ясно формулирани. Целта на дисертационния труд е: "Да се разкрият някои от клиничните и молекулярните механизми за ставно и белодробно ангажиране при SSc и се създаде панел от биомаркери с евентуална органична асоциираност".

Задачите са 5 на брой и тяхното изпълнение позволява постигането на поставената цел.

В изследователската извадка са включени 95 лица, 23 от които са здрави контроли. Болните са 72-ма и са разпределени в 4 групи - dcSSc, lcSSc, OVERLAP и VEDOSS. Участниците в 5-те групи са съпоставими по възраст и пол. Броят на пациентите е сравнително малък, но SSc е рядко заболяване и в България техния брой едва ли е по-голям от 1500 - 2000 души. В изследователския панел дисертантката е включила подходящи имунологични тестове (ANA, Scl-70, ACA, PM/Scl и UIRNP); 6 цитокина, адхезионна молекула и растежен ф-р (YKL-40, IL-6, CXCL-4, ICAM-1, TNF- α , IL-12p40, IL-17A, TGF- β 1); 5 микро-РНК (miR-24, miR-30c, miR-125a, miR-153, miR-214); определяне нивата на генна експресия на свързаните с възпалителния отговор гени за YKL-40, IL-6, TNF- α , IL-12p40, IL-17A; ултрасонография за оценка на кожата, ставите и сухожилията, белите дробове; капиляроскопия; рентгенография на бели дробове.

Използваните методики са съвременни, протокола на изследванията и статистическите анализи са подходящи и допринасят за постигането на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

Въвеждането на някои от методиките е новаторско и ще подобри прецизността на диагнозата и проследяването на ефекта от лечението.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 200 страници, 34 таблици, 34 фигури и 15 приложения. Структуриран е съобразно изискванията на МУ - Пловдив и съдържа следните раздели: въведение (2 стр.), литературен обзор (69 стр.), цел и задачи на проучването (1 стр.), материал и методи (11 стр.), резултати (37 стр.), обсъждане (21 стр.), заключение (1 стр.), изводи (1 стр.), приноси (1 стр.), библиография (40 стр.) съдържа 917 източника, приложения (9 стр.). Фигурите, таблиците и приложенията са с високо качество.

Въведението е ясно формулирано и отразява насоките на разглеждания проблем и необходимостта от неговото разработване.

Литературният обзор е изчерпателен, актуален и насочва към целите и задачите на дисертационния труд. Написан е в голям обем и показва много добра осведоменост на дисертантката.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и отговаря на поставените задачи.

Разделът "Материали и методи" е подробен и последователно разработен. Изследвани са общо 95 участника, от които 72 пациенти със SSc и 23 здрави доброволци. Подробностите са посочени в раздел 5 на рецензията.

В оригиналната част на дисертационния труд са представени резултатите от изследването на планираните цитокини/хемокини (YKL-40, IL-6, CXCL-4, ICAM-1, TNF- α , IL-12p40, IL-17A, TGF- β 1); микро-РНК (miR-24, miR-30c, miR-125a, miR-153, miR-214); нивата на генна експресия на свързаните с възпалителния отговор гени за YKL-40, IL-6, TNF- α , IL-12p40, IL-17A; ултрасонографската оценка на кожата, ставите, сухожилията и белите дробове. Съпоставени са клиничните данни при пациентите с различни форми на SSc. Определени са честотата, медианата и средната стойност на различните цитокини/хемокини при пациенти и здрави контроли. Определена е прогностичната роля на изследваните цитокини/хемокини по отношение ангажирането на определени органи и системи. Изследвани са нивата на генна експресия на свързаните с имунния отговор гени. Определени са експресионните нива на микро-РНК-и, участващи в регулацията на експресията на YKL-40.

Установени са значими корелации между: **IL-6** и US10SSc score, LUS, mRSS, кожна дебелина; **YKL-40** и LUS, US10SSc score, PAH; **ICAM-1** и US10SSc score,

белодробна фиброза; **CXCL-4** и **DUs**; **IL-12p40** и **GUESS score**, **SEC**, **US10SSc score**. Д-р Каралилова доказва, че повишените серумни нива на **IL-6** при пациенти със **SSc** се асоциират с разпространено кожно, ставно и белодробно засягане, а **YKL-40** с повишено налягане в белодробната артерия, **ILD** и синовит/теносиновит. **ICAM-1** се явява биомаркер за белодробна фиброза, ставно и периставно засягане, а **IL-12p40** се асоциира със засягане на ентезите и ставите. **IL-17A** и **TGF-β1** не показват потенциал за биомаркери. Само някои от изследваните биомаркери (**IL-6**, **YKL-40**, **ICAM-1**, **IL-12p40**) имат предиктивна роля по отношение на степента на ангажиране на таргетните органи. Липсва промяна в нивата на генна експресия на свързаните с възпалителния отговор изследвани гени при пациенти със **SSc**. Липсва разлика в експресионните нива на микро-РНК-и, участващи в регулацията на експресията на **YKL-40**.

Заслужава да се отбележи, че д-р Каралилова е изследователят, който за първи път в България: изследва серумните нива на **YKL-40**, **ICAM-1**, **IL-12p40**, **CXCL-4** и **TNF-α** при пациенти със **SSc**; проучва ролята на биомаркерите **YKL-40**, **IL-6**, **CXCL-4**, **ICAM-1**, **TNF-α**, **IL-12p40**, **IL-17A**, **TGF-β1** при различното органно засягане при пациенти със **SSc** и изследва тяхната корелация с образни биомаркери (**УЗ**) за белодробно и ставно засягане; оценява предиктивната роля на някои серумни биомаркери при ставно и белодробно включване при болни от **SSc**; изследва нивата на генна експресия на свързаните с възпалителния отговор гени за **YKL-40**, **IL-6**, **TNF-α**, **IL-12p40**, **IL-17A** при пациенти със **SSc**; проучва експресионните нива на микро-РНК (**miR-24**, **miR-30c**, **miR-125a**, **miR-153**, **miR-214**) за оценка на участието им в регулацията на експресията **YKL-40** при пациенти със **SSc**.

Резултатите са обективни, онагледени и добре интерпретирани. Приложен е съвременен статистически метод. Анализът на данните е задълбочен. Получените практически резултати са основа за изработване на алгоритъм за диагностичен подход посредством съвременни диагностични методики при пациенти със системна склероза, за оценка на моментното състояние, за прогнозиране хода на заболяването и мониториране на лечението.

В раздела "Обсъждане" точно и задълбочено са сравнени резултатите от световната литература и от собствената разработка. Анализът на данните показва научно-практическия принос на дисертантката.

Накрая е направено кратко заключение и са формулирани 10 изводи, които съответстват на поставените цел и задачи.

Приемам приносите на дисертационния труд – с оригинален, потвърдителен и научно-приложен характер.

Литературната справка включва 917 заглавия, 7 от които са на кирилица. Това още веднъж подчертава важността и актуалността на разглеждания проблем на световно ниво и необходимостта от разработването му у нас.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертантката е посочила 5 оригинални научни приноси, 2 - с потвърдителен характер и 2 - с научно-приложен характер. Приемам приносите, още повече, че някои от тях са публикувани в български и чуждестранни научни списания. Освен научна, изследванията имат и практическа стойност, защото някои от тях притежават диагностична и прогностична стойност.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертацията са представени 15 публикации (5 в международни и 10 в национални списания). Четири от списанията имат IF. Шест от трудовете на д-р Каралилова са цитирани 23 пъти в различни чуждестранни издания. В 6 от публикациите е първи автор. За периода 2018-2020 г. д-р Каралилова е рецензираща 16 статии за списание Rheumatology International. Броят на научните трудове покрива количествените критерии, заложи в Правилника на МУ-Пловдив.

Таблица 1. Минимални изисквани точки по групи показатели

Група показатели	Съдържание	ДН	Д-р Каралилова
А	Показател 1	50	50
Б	Показател 2	100	100
В	Показатели 3 и 4	-	-
Г	Сума от показателите 5 - 9	100	157.17
Д	Сума от показателите 10 - 12	100	430
Е	Сума от показателите 13 до края	-	-

По група от показатели Г:

т. 7 Публикации и доклади, публикувани в научни издания, **реферирани и индексирани** в световно известни бази данни с научна информация - **88.57 т.**

т. 8 Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове - 68.6 т.

Общо 157.17 точки

По група от показатели Д:

т.10 Цитирания в научни издания, **реферирани и индексирани** в световни база данни с научна информация или монографии и колективни томове - 12 броя x 15 т. = **180 т**

т. 10 Рецензии в научни издания, **реферирани и индексирани** в световни база данни с научна информация или монографии и колективни томове - **16 броя x 15 т. = 240 т**

т. 11 Цитирания в монографии и колективни томове с научно рецензиране - **10 т**

Общо 430 точки

Броят и качеството на дисертационния труд и останалите наукометрични показатели напълно отговарят на изискванията на МУ - Пловдив за присъждане на научната степен "Доктор на науките"

9. Лично участие на докторантката

Дисертантката е участвала лично в извършването на проучванията, свързани с дисертационния труд, тяхното обобщаване и анализиране.

10. Автореферат

Авторефератът, написан на 75 страници, представлява обобщение на дисертационния труд и дава възможност за нагледно и достатъчно пълно запознаване с целите, задачите, резултатите, дискусиата, изводите и приносите на труда. Отражава основните резултати, постигнати в дисертацията. Онагледен е добре със снимки, таблици и графики.

11. Критични забележки и препоръки

Литературният обзор е доста обемен и не съответства на останалите раздели от дисертацията. След известно преработване може да послужи като добра основа за бъдеща монография.

12. Заключение

Представеният дисертационен труд на тема "Образни и серумни биомаркери за белодробно и ставно включване при пациенти със системна склероза" е задълбочено комплексно клинично проучване с ясно формулирана цел, задачи и резултати с оригинален принос в съвременната ревматология. Темата на дисертацията е

неизследвана в България, а получените резултати са с научни и практически приноси в ревматологията у нас и в чужбина.

Д-р Каралилова е изграден ревматолог с богат клиничен опит и висока публицистична активност. Притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения. Владее редица инструментални методики с приложение в ревматологията.

Дисертационният труд отговаря напълно на Закона за развитие на академичния състав в Р. България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Пловдив.

Поради гореизложеното давам своята положителна оценка за присъждането на научната степен "Доктор на науките" на д-р Росица Валериева Каралилова дм в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1. Медицина, шифър на специалността Ревматология: 03.01.18

16.12.2020 г.
София

Рецензент:
Проф. Р. Стоилов, дм

