

## СТАНОВИЩЕ

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
ПЛОВДИВ  
Вх. № Р-180 / 04 / 12 / 2020 г.

от д-р **Виктория Сарафян-Озанян, дм, дмн,**  
професор по имунология в Медицински университет – Пловдив,  
ръководител на катедра „Медицинска биология”  
на дисертационен труд за присъждане на научна степен “**Доктор на науките**”  
по научна специалност “**Ревматология**”

**Автор: Росица Валериева Каралилова, дм**

**Тема: “ОБРАЗНИ И СЕРУМНИ БИОМАРКЕРИ ЗА БЕЛОДРОБНО И СТАВНО  
ВКЛЮЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА”**

### **Общи данни**

Рецензията е изготвена в изпълнение на Заповед № Р-1843/22.10.2020 на ректора на МУ-Пловдив, въз основа на представен на хартиен и електронен носител дисертационен труд в обем от 150 страници, 40 страници книгопис и 19 страници приложения. Прочитът на дисертацията оставя цялостното впечатление за добросъвестно изработена и компетентно написана дисертация.

Тя е структурирана по правилата за изготвяне на дисертационен труд с известно изместване на баланса между отделните ѝ части. Основните раздели са представени, както следва: въведение – 2 стр.; литературен обзор – 68 стр.; цел и задачи – 1 стр.; материал и методи – 10 стр.; резултати – 36 стр.; дискусия – 20 стр.; изводи и приноси – 2 стр. и цитирани литературни източници на 40 стр. Литературният обзор по обем надхвърля резултатите и дискусията, взети заедно, което е смущаващо, особено за голяма докторска теза. Наличието на списък от 98 съкращения определно затруднява не само четенето, но и на места в текста осмислянето на информацията.

### **Актуалност на тематиката**

Изборът на тема за дисертационен труд – биомаркери при системната склероза (SSc), е обоснован и логичен с оглед на професионалния профил на докторанта като ревматолог-клинист и изследовател. Мултифакторната етиология, неизяснената в детайли патогенеза, мултиорганното засягане и липсата на ефективна терапия поставят това заболяване във фокуса на научните търсения на редица екипи. Иmunната дисфункция, тъканното ремоделиране, фиброзата и съдовата патология предполагат наличие на молекулни и клетъчни механизми, които биха очертали нови биомаркери за диагноза, прогноза и мониторинг, а защо не и като прицелни молекули за бъдеща терапия.

Именно в тази насока е тръгнало изследването на д-р Каралилова, като то е насочено към комбинация от клетъчни и молекулни биомаркери с евентуална клинична значимост.

### **Познаване на проблема**

В литературния обзор личи задълбочен и разностранен поглед върху проблема. Разгледани са подробно патогенезата и патофизиологията на SSc, молекулните механизми и клиничните аспекти на заболяването. Представени са инструменталните методи за оценка на белодробното и ставно засягане, които са обект на дисертационния труд.

Литературният обзор е на места ненужно детайлен и измества фокуса на анализа по отношение на конкретните цели и изследвания на докторантката. Разглеждат се подробно имунологични и молекулни механизми, клетки, молекули и рецептори, които не са обект впоследствие на самата работа и представянето им изглежда самоцелно. Още повече, че на много места има неточности в превода и във формулировките, които звучат озадачаващо и неразбираемо – напр. високопроизводителна ДНК (стр.10), пневмония (стр.132) и др.

Ако обзорът беше по-кратък, изчистен като изказ и терминология и по-конкретно насочен към целта на изследването, би бил много по-информативен. В този си вид той е по-скоро подходящ за монографичен труд. Стилът е тежък за четене, изреченията дълги, с много съкращения и понякога трудни за осмисляне.

Изводите от литературния обзор систематизират данните, но някои от тях са отдавна известни факти или азбучни дефиниции (напр. 2, 3, 8).

**Целта** звучи ясно, но частично съответства на съдържанието на работата. В заглавието е посочено на първо място образното изследване, а то не се открива в целта.

**Задачите** са формулирани прекалено конкретно, като за дисертация за ОНС „доктор“. В тях липсва търсенето на решение на научен проблем, а се изброяват само анализи на отделни цитокини, хемокини, адхезионни молекули, гликопротеини.

### **Материали и методи на изследването**

В проучването са включени 72 пациенти и 23 здрави контроли. Единиците на наблюдение са коректно дефинирани и броят им общо и по групи е достатъчен за статистически значими изводи, макар и за дисертация на това ниво да се очаква много по-мощно проучване. Очевидно лимитацията идва от избраната нозология, която е с по-ниска честота на разпространение. Включващите и изключващи критерии са точно определени. Клиничното изследване включва както стандартните за поставянето на диагнозата SSc подходи, така и високоспециализирани методи. Лабораторните анализи покриват рутинните хематологични и биохимични тестове, някои общи и специфични

автоантитела и осем съвременни и иновативни биомаркери, изследвани чрез ELISA. Експресията на гените, свързани с възпалителния отговор, е детектирана чрез количествен PCR. За клинична оценка на състоянието на пациентите са приложени шест високоинформативни инструментални метода, които проследяват състоянието на опорнодвигателния апарат, кожата и белия дроб.

Избраните имунологични, молекулярно-биологични и инструментални техники позволяват получаване на адекватен отговор на задачите, поставени в дисертационния труд. Статистическите анализи са подбрани в съответствие с типовете изследвания и търсените зависимости.

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Резултатите за всеки изследван показател са представени статистически верифицирано – обикновено със сравнителна таблица, кутийна графика и интервална графика, които показват един и същ резултат по различен начин. Предимство на работата е извеждането на прогностичната роля на показателя.

На места усещането е, че резултатите не са описани от ревматолог, а от статистик. В тях липсва критичният клиничен поглед и интерпретация.

Молекулярно-биологичните анализи, макар да не показват разлика в нивата на генна експресия на проинфламаторните гени, са надеждни и трасират възможност за интересна дискусия и бъдещи проучвания.

Хипотезата за серумния YKL-40 и циркулиращата миРНК-214 като биомаркери при SSc се нуждае от допълнителни доказателства, но сама по себе си е оригинална и иновативна.

В резултатите липсва описание на находките от образните изследвания, които са посочени като основни още в заглавието на дисертацията. В дискусията, обаче, се анализира клиничната значимост на ултрасонографското изследване на стави и сухожилия и ехографската оценка на белия дроб.

Много коректно в края на дискусията са посочени ограниченията на изследването и са очертани бъдещите насоки.

Посочените 917 цитирани литературни източници са респектиращи като бройка и искрено се надявам, че дисертантката реално се е запознала с тях в пълен текст. И една трета от посочения брой би бил достатъчен за аналитична дискусия, ако те са използвани адекватно и креативно.

Би било редно в една клинична дисертация за НС „доктор на науките“ да има предложение за оригинален клинично-лабораторен алгоритъм или за насоки, които да подобрят диагностично-лечебния процес или мониторинга и прогнозата на изследваното заболяване. Сигурна съм, че и с наличните резултати това е възможно да се направи.

Отбелязана е финансовата подкрепа, осигурена от проектно финансиране от МУ-Пловдив и от БАМСУ.

Приемам **изводите** от дисертационния труд като съдържание и като лично дело на докторантката. Като цяло те коректно отразяват резултатите от



разработката. Първият извод за цитокинов/хемокинов дисбаланс като предпоставка за водещата клинична симптоматика, е факт, известен от литературата.

По отношение на приносите считам като постижение на дисертантката разработеният US10SSc score за ставни и сухожилни прояви при SSc.

Съдържанието на **автореферата** отговаря на това на дисертацията. Изготвен е според изискванията за подобен труд. Авторефератът отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

### **Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Д-р Каралилова е представила 15 публикации, свързани с дисертационния труд, съгласно изискванията на Правилника на МУ-Пловдив. На 5 от тях тя е първи автор.

От 4 от публикациите са в сборници от конференции, 1 е разширено резюме от европейски конгрес, 4 са отпечатани в сп. Ревматология, 2 в Medical Magazine и 2 в Folia medica. Най-значителното научно признание, макар да не е свързано директно със системната склероза, е публикацията в Medical Ultrasonography с импакт фактор 1.674, където дисертантката е първи автор. Друга статия върху ревматоидния артрит е отпечатана в Rheumatology International с импакт фактор 1.952.

Резултатите от дисертацията са изнесени на различни национални и международни форуми.

Въпреки критичните бележки и коментари по дисертационния труд, сравнявайки минималните национални наукометрични показатели с тези на д-р Р. Каралилова, считам, че тя формално покрива необходимия брой точки.

Група от показател и	Съдържание	Доктор на науките	Д-р Каралилова
А	Показател 1	50	<b>50</b>
Б	Показател 2	100	<b>100</b>
В	Показатели 3 и 4	-	-
Г	Сума от показателите от 5 до 9	100	<b>157.17</b>
Д	Сума от показателите от 10 до 12	100	<b>430</b>
Общо		350	<b>737.17</b>

Личните ми впечатления от д-р Каралилова са свързани с дългогодишната съвместна работа с екипа на катедрата, която ръководя. В хода на няколко общи проекта тя е показала впечатляваща организираност, ангажирано и компетентно участие. В публикациите се е включвала с професионално авторско участие и е

колаборатор, на когото може да се разчита. По отношение на настоящото проучване нямам съмнения, че е лично нейно дело.

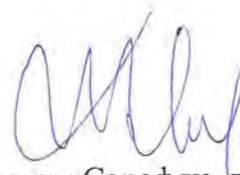
### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на д-р Росица Валериева Каралилова, дм съдържа научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България за придобиване на научната степен “доктор на науките” по научна специалност „Ревматология“

Поради гореизложеното, давам своята положителна оценка за проведеното изследване и предлагам на членовете на научното жури да присъдят научната степен “доктор на науките” по ревматология, в професионално направление „Медицина“ на д-р Росица Валериева Каралилова.

24.11. 2020 г.

Рецензент:



Проф. д-р Виктория Сарафян, дмн