

СТАНОВИЩЕ

от д-р **Виктория Сарафян**, дм, дмн,

професор по имунология в Медицински университет – Пловдив,
специалист по клинична имунология и по медицинска биология

на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен
“доктор”

Професионално направление – *Медицина*

Докторска програма - *Психиатрия*

Автор:

д-р Анна Александрова Тодева-Раднева

Тема: “*Транслационно крос-валидиране на молекулни и невроизобразителни биомаркери при диференциалната диагноза на униполярна и биполярна депресия*”

Научен ръководител : доц. д-р Севдалина Кандиларова, дм

Научен консултант: доц. Роналд Сладки, дм

Общи данни

Рецензията е изготвена на основание Заповед №Р-1756/06.06.2024 на Зам.-Ректор НИД на Медицински университет - Пловдив въз основа на представен на електронен носител дисертационен труд. Прочитът на дисертацията оставя цялостното впечатление за добросъвестно и компетентно написан труд, структуриран по правилата за изготвяне на такъв. Касае се за проучване, разработено в обем и съдържание, отговарящо на изискванията за дисертационен труд, в хода на което докторантката е обогатила своите научни познания не само в областта на психиатрията. Тя е натрупала несъмнен опит в профилираната си подготовка по образна диагностика, анализ на невроизображения и се е запознала с основни принципи в молекулната биология и диагностика.

Дисертацията е структурирана по правилата за изготвяне на дисертационен труд с оптимален баланс между отделните ѝ части. В настоящия ѝ вид отделните раздели са представени, както следва: въведение – 1,5 стр.; литературен обзор – 19 стр.; научна хипотеза – 1 стр.; цел и задачи – 1 стр.; материал и методи – 30,5 стр.; резултати – 32 стр.;

дискусия – 22 стр., изводи – 1 стр.; приноси – 1 стр. и цитирани 246 литературни източници на 2 страници.

Актуалност на тематиката

Научният ръководител и дисертантът са избрали интересна тематика в транслационната невронаука и са си поставили амбициозни задачи с интердисциплинарен характер. Тенденцията за увеличаване честотата на психичните заболявания, вкл. на афективните разстройства, недостатъчно пълно валидираните диагностични подходи, припокриването на симптомите с друга патология и липсата на високо специфични биомаркери определят актуалността на дисертационния труд на д-р Анна Тодева.

Познаване на проблема

В литературния обзор личи добро познаване на етиопатогенетичните механизми и диагностичните подходи при диференциалната диагноза на униполярната и биполярната депресия, което е подкрепено и с анализ на цитираната литература. Написан е ясно, систематизирано и конкретно.

Обърнато е специално внимание и на актуалните епигенетични сигнатури, които наред с невроизобразителните параметри, биха могли да подпомогнат стратифицирането на пациентите и диференциално-диагностичното им уточняване.

Посочено е, че наличните литературни данни са изключително хетерогенни и не са достатъчни, за да доведат до промяна в нозологичната номенклатура и в диагностично-терапевтичния подход при афективни разстройства. Това налага комплексно проучване на етиологичните и патогенетичните механизми чрез мултимодален и мултидисциплинарен подход.

Крайната цел от клинична гледна точка е крос-валидиране между невроизобразителни и молекулно-генетични анализи и транслирането им в клиничната практика.

Научната хипотеза на проучването е разбита на няколко отделни хипотези на базата на мултимодален и трансдисциплинарен подход.

Целта е логично изведена и звучи конкретно и фокусирано.

Задачите като съдържание отговарят на целта и на плануваните собствени проучвания. Те са представени обобщено и предполагат прилагане на нови статистически методи за обработка на вече събрани невроизобразителни данни и внедряване на новосъздадена парадигма за

фМРИ в независима извадка. Иновативният потенциал на дисертацията се съдържа точно в реализирането на тези задачи. Вероятно поради технически проблем с превода дългите некодиращи РНКи (lncRNAs) в задача 3 са записани като днкРНКи, което не отговаря на съдържанието. За улеснение и коректност би могло двата типа молекули да се обозначават с общоприетите им английски наименования – lncRNA и miRNAs.

Материал и методи

Тази глава от дисертацията е написана с необходимата прецизност, точност и подробност и позволява лесна възпроизводимост и повторяемост на резултатите. Етичните аспекти, включващите и изключващите критерии за подбор на пациенти са точно описани.

Проучването е мащабно и включва 103 лица, от които 43 здрави контроли, 35 пациенти с голямо депресивно разстройство и 25 с биполарно разстройство. Втората таргетна група се състои от 78 лица – 40 здрави контроли, 23 пациенти с голямо депресивно разстройство и 15 с биполарно разстройство. Проучването е одобрено от Комисията по научна етика на МУ – Пловдив.

Използваните методи са информативни и адекватни на поставените задачи. Те съчетават клинични, невроизобразителни и лабораторни тестове. Последните са базирани на изолирана тотална РНК от бели кръвни клетки и на циркулираща и екзозомна иРНК от плазма, последвани от прецизни молекулно биологични анализи.

Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Резултатите са онагледени с 11 таблици и 16 комплексни фигури, които представят поетапно проведените изследвания и резултатите от тях. Първо са представени социо-демографските данни и тези от анализа на невроизображенията на ретроспективната и на проспективната извадка.

Резултатите от молекулно-биологичните анализи не установяват статистически значими разлики в нивото на експресия на избраните дълговерижни некодиращи РНК-и на междугрупово ниво.

При изследването на експресионните нива на определени миРНКи е проведено в извадка от 14 здрави контроли, 11 пациенти с голямо депресивно разстройство и 16 пациенти с биполарно разстройство. Установява се статистически значимо понижени нива на транскрипционните нива на let-7f, miR-30c, miR-212, miR-219, miR-125b, miR-126, miR-138, miR-146a и miR-182 в групата на пациентите. При биполарна депресия са понижени експресионните нива на let-7f, miR-30c, miR-212, miR-219, miR-

125b, miR-126, miR-138, miR-146a и miR-182 спрямо здравите контроли. По-ниски са и транскрипционните нива на let-7f, miR-212, miR-219, miR-126, miR-138, miR-146a и miR-182. Интересна находка е липсата на статистически значима разлика в експресионните нива на селектираните миРНКи между пациентите с униполярна и биполярна депресия.

Диференцираната експресия на миРНКи, имащи отношение към процесите на невrorазвитие, невrogenеза, невродегенерация и невровъзпаление при пациенти с депресия, предлага възможно обяснение за хетерогенната им клинична картина. Някои от изследваните миРНКи се асоциират с клинична симптоматика, срещана и при други психични и неврологични разстройства. Липсата на значима разлика в експресията на миРНКи предполага общи молекулни механизми при голямо депресивно разстройство и биполярно разстройство.

Обсъждането следва дизайна на проучването и показва аналитична съпоставка с литературните данни и собствените резултати. Това е най-трудната част на всеки научен труд и демонстрира не само информираността на изследователя по проблема, но и способността му критично, обективно и задълбочено да изведе заключения или да формулира оригинални хипотези. В тази част на дисертацията д-р Тодева е показала дълбочина и познания. Дискусията е значително разширена и обогатена с нова информация и придава завършен и аналитичен вид на цялата дисертация. Докторантът показва научни компетенции в тясната си специалност, но и базисни познания в интердисциплинарните области, които имат отношение към разработваната тема.

Изводите от този иновативен интердисциплинарен труд следват поставените задачи и са базирани на получените оригинални данни.

Приемам без забележки посочените оригинални теоретично-методични и научно-приложни приноси.

Авторефератът отразява коректно съдържанието на дисертационния труд.

Публикации

Д-р Тодева е представила списък от 3 научни публикации. Две от тях са обзори в *Current topics in medicinal chemistry* с ИФ - 3.57, а третата е оригинална статия в *Biomedicines* с ИФ - 4.757. Бих препоръчала в автореферата да се посочат ИФ на списанията и техните квартали.

Резултатите от проучването са представени пред научната общност на 3 национални на 2 международни форума.

Личните ми впечатления от работата на д-р А. Тодева са свързани с подготовката на съвместно проектно предложение към ФНИ и МУ-Пловдив. Тя показва ангажираното и компетентно отношение, както и умение за критичен анализ и добра професионална информираност.

Надявам се, че докторантката д-р А. Тодева ще запази и развие научните си интереси и след защитата на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Анна Тодева – Раднева на тема *“Транслационно крос-валидиране на молекулни и невроизобразителни биомаркери при диференциалната диагноза на униполярна и биполярна депресия”* разглежда актуален научен проблем чрез използване на високоспециализирани и информативни методи и предлага оригинални резултати с научно-приложен характер. Съдържанието и приносите на дисертацията отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника на МУ - Пловдив за придобиване на образователната и научна степен “доктор”.

Дисертантката и научният ѝ ръководител са реализирали успешно мащабно и амбициозно интердисциплинарно проучване.

Поради гореизложеното, **давам своята положителна оценка** за проведеното изследване и предлагам на членовете на научното жури да присъдят образователната и научна степен “доктор” по психиатрия д-р Анна Тодева – Раднева.

29.07. 2024 г.

Заличено на основание
Чл.5 §1, б. “В” Регламент (ЕС)2016/679

проф. д-р Виктория Сарафян, дм, дмн