



СТ А Н О В И Щ Е

от ПРОФ. Д-Р ДРОЗДСТОЙ СТОЯНОВ СТОЯНОВ, ДМ, ДМН

АКАДЕМИК НА БЪЛГАРСКАТА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ И
ИЗКУСТВОТА

Ръководител на Катедра по психиатрия и медицинска
психология, МУ-Пловдив

ОТНОСНО дисертационен труд за придобиване на научна и образователна
степен „доктор“ по професионално направление Медицина, специалност
Психиатрия

на тема:

ТРАНСЛАЦИОННО КРОС-ВАЛИДИРАНЕ НА НЕВРОИЗОБРАЗИТЕЛНИ И МОЛЕКУЛНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА УНИПОЛЯРНА И БИПОЛЯРНА ДЕПРЕСИЯ

Докторант: *д-р Анна Тодева-Раднева*

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с нормативните актове на законово и подзаконово ниво; регламента по Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив; Правилник за академичното развитие на МУ-Пловдив

2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд на Анна Тодева-Раднева е посветен на тема, която е особено актуална в невропсихиатрията. Класическата дихотомия на униполярни и биполярни клинични форми на депресията, обогатени с атипични и преходни синдроми, представлява предизвикателство както за клиничното вземане на решения, така и за определянето на подлежащите механизми на болестта чрез биомедицински измервания. Съществуват голям брой проучвания на молекулярно ниво и на нивото на мозъчното изобразяване, но въпреки това са налице възможности за нови и различни синкретични подходи, които обединяват методологични перспективи и търсения. Задълбоченото разглеждане на афективните разстройства през моделите на мозъчната свързаност в покой, както и чрез измервания, основани на задача, напоследък

успешно се комбинират с молекулярни, генетични, епигенетични, имунобиохимични методи за оценка.

3. Познаване на проблема

Докторантката познава състоянието на проблема и оценява критично литературния материал. В рамките на литературния обзор са изложени изчерпателно изложение и анализ на теоретични концепции относно съществуващите обяснителни модели и патогенетични механизми. Отразени са постиженията в полето на транслационните познания чрез между-дисциплинарни проучвания на познавателните и афективните процеси. Посочена е връзката на разглежданите фактори с тематиката на дисертационния труд.

4. Методика на изследването

Наборът от методи на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. Авторката е разработила методологичния инструментариум под супервизията на научния консултант доц. д-р Роналд Сладки (Университет на Виена). Нейният дисертационен труд е сред значимите постижения на проекта „*Development of Institutional Partnership in the Field of Neuroscience*”, финансиран по Национална програма „Европейски научни мрежи“, финансирана от МОН на базата на добро или много добро представяне на проектни предложения по програма Twipping на ЕК.

В тази връзка д-р Тодева е провела дългосрочни специализации във Виенския университет в периода 2020-2023. Нейният подход се отличава със своята педантичност и чувствителност към контрола на качеството.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационната разработка е построена в три сегмента.

Първият е проучване на функционалната свързаност в покой при ретроспективна извадка, съставена от пациенти с рецидивиращо депресивно разстройство, депресия в контекста на биполярна болест и здрави контроли. Резултатите от него показват значими увеличената функционална свързаност между преден цингуларен кортекс и първичния соматосензорен и моторен кортекс, както и горния париетален лобул, прекунеуса и десния латерален окципитален кортекс при всички пациенти с депресивен синдром в сравнение със здрави

контроли. Установиха се промени във функционална свързаност на предна цингулна кора и на дясна предна инсула при пациенти с депресия от здрави контроли, които биха могли да обяснят някои от когнитивните, психомоторните, емоционалните и волевите нарушения, наблюдавани във феноменологията както на афективните разстройства. Приведени са доказателства в полза на твърдението, че повишената функционална свързаност между предна цингулна кора и малкомозъчните крачета би могла да разграничи голямото депресивно разстройство от биполярната болест.

Тези данни противоречат на моите собствени убеждения като учен и клиницист, който се придържа към теорията за континуума при психичните заболявания. Въпреки това изпитвам гордост, че учен от групата, която ръководя, има последователността и критичното мислене, с които да изрази и отстои своето несъгласие.

Вторият сегмент представлява изследване в проспективна извадка с помощта на задача-базирана функционална МРТ. Последната е оригинална модификация на автора на изображения от International Affective Pictures System, предназначена за оценка на афективната интерференция в когнитивните процеси. Доказва се активирането на структури, отговорни както за обработката на зрителни стимули, така и за основни когнитивни и социално-когнитивни функции като внимание, памет, взимане на решение, абстрактно мислене, отговор на социални стимули в трите изследвани групи: здравни контроли, голямо депресивно разстройство и биполярна болест при всички изследвани контрасти. Една част от резултатите са контра-интуитивни, понеже не се наблюдава очаквана активация в отговор на контраста между негативни и неутрални дистрактори. Тези данни подлежат на допълнително осмисляне. Убеден съм, че те ще станат основа за генерирането на идеи за нови проучвания.

Третият сегмент на дисертационния труд е посветен на молекулярно-биологични измервания. При това са установени ниски транскрипционни нива на микроРНК let-7f, miR-212, miR-219, miR-126, miR-138, miR-146a и miR-182 както в групата на пациентите, така и в групите на пациенти с биполярно разстройство и голямо депресивно разстройство поотделно спрямо здрави контроли. MiR-30c и miR-125b показват редуцирани транскрипционни нива в групата на пациентите в сравнение със здравите контроли.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Д-р Тодева е първи автор на три статии в списания с импакт фактор – две с обзорен характер (в списание от втори квартал, Q2) и една оригинална (в списание от първи квартал, Q1). В основната си част те са лична заслуга на

докторантката.

Извън настоящата процедура тя е автор и съавтор на 20 научни публикации, от тях 13 статии в списания с импакт фактор, и три глави в научни монографии, индексирани в Scopus. Нейните произведения са цитирани над 160 пъти и притежава индекс на Хирш 8.

Признавам следващите обобщени приноси на дисертацията.

Теоретично-методологични:

- Разработена е и е валидирана нова парадигма за изследване на когнитивни функции с емоционални дистрактори, с потенциал за транслация до инструмент за клинична оценка чрез количествено индексирание на отговорите/ оценка на успеваемост при изследваните лица.
- Приложен е интердисциплинарен подход, чрез който са натрупани още данни, подпомагащи изясняване патогенезата на афективните разстройства.

Научно-приложни

- Генерирани са доказателства за ролята на променената свързаност на предна цингулна кора и малкомозъчните крачета като възможен диференциращ маркер при униполярна и биполярна депресия.
- Генерирани са пилотни данни за потенциала на изследването на малкомозъчната активност по време на задача, ангажираща когницията, като възможен диференциращ маркер диференциращ маркер при униполярна и биполярна депресия.
- Генерирани са пилотни данни за потенциална възможност за установяване на молекулно-биологични биомаркери за диагностика и проследяване на терапевтичния отговор при афективни разстройства.

Моите препоръки към д-р Анна Тодева, които съм споделял в процеса на разработка на настоящия научен труд, са да постави акцент върху възможността за между-дисциплинарна транслация. На практика това означава или адаптиране на утвърдени методи за клинична оценка с установени психометрични характеристики към дизайна на парадигма за функционално МРИ, или обратното – адаптиране на успешна парадигма за функционално МРИ към тест за клинична

оценка. Това е единственият легитимен начин за прилагане на валидни инструменти в клиничната практика в условията на минимална инвестиция на ресурси, каквито са условията на психиатрията.

7. Автореферат

Авторефератът обхваща 54 страници и отразява напълно изчерпателно най-важните акценти от работата. Авторефератът е изготвен съгласно с изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

8. Заключение

Дисертационният труд **съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален изследователски принос** и **отговарят на** 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, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да гласува положително за даване на образователната и научна степен 'доктор'** на д-р Анна Тодева-Раднева в докторска програма по психиатрия.

Изпитвам удовлетворение от това, че съм съпричастен към подготовката на този забележителен дисертационен труд, разработен под научното ръководство на моята докторантка, сега вече доц. д-р Севдалина Кандиларова, д.м. Така критичното познание се въплъщава във второ поколение изследователи за по-малко от десет години. Вярвам, че това е пътеката към сътворяването на научните школи.

15.08.2024 г.

Изготвил становището,

(Дроздатов Севдинов)

Заличено на основание
Чл.5 §1, 6. "В" Регламент (ЕС)2016/679

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



Председател на НЖ:.....
акад. проф. д-р д.м.н. Дроздстой Стоянов