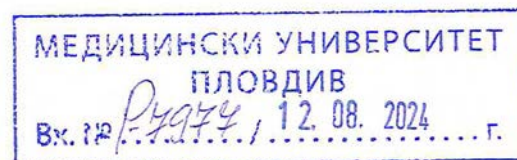


СТАНОВИЩЕ



от Проф. Д-р Дора Константинова Златарева, дм
Ръководител Катедра по образна диагностика, МФ, МУ-София
Външен член на Научното жури,
определено със заповед № Р-1756/06.06.2024г
на Ректора на МУ Пловдив

По процедура за защита на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 7.1. „Медицина“

докторска програма „ПСИХИАТРИЯ“

Автор: Д-р Анна Александрова Тодева-Раднева

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Психиатрия и медицинска психология МФ, МУ -Пловдив

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

Научен ръководител: Доц д-р Севдалина Кандиларова, дм, Медицински Университет – Пловдив

Консултант: Priv.-Doz. Ronald Sladky, PhD

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният от кандидата комплект материали на 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 необходимите документи.

Докторантката е приложила 3 научни статии в списания с импакт фактор и 5 участия на научни форуми.

Биографични данни и кариерно развитие

Д-р Анна Александрова Тодева-Раднева е родена на 31.8.1992г. През 2011г завършва ЕГ "Иван Вазов", Пловдив Дипломира се като магистър лекар през 2017 в Медицински Университет – Пловдив. В периода от 01/11/2017–30/05/2018г. работи като лекар – ординатор в МБАЛ "Свети Мина" ООД, отделение "Вътрешни болести", Пловдив. От 06/2018–06/2020 - Лекар – ординатор в отделение "Вътрешни болести", Многопрофилна Транспортна Болница, Пловдив . През периода 11/02/2019–31/01/2024 д-р Тодева е асистент към катедра "Психиатрия и Медицинска психология", МУ Пловдив, а от 31.1.2024 до настоящия момент е преподавател в същия университет. От 1.1.2021 е лекар-специализант по Психиатрия в Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД. Докторантката е част от екипа на два национални проекта по Национална програма „Европейски научни мрежи“. Научните ѝ интереси са фокусирани върху транслационна невронаука; психиатрия; невроизобразяване - функционално магнитно-резонансно изобразяване и магнитно-резонансна спектроскопия; невробиологични констелации при афективни разстройства и клинична невропсихология.

Докторантката е взела участие в различни обучителни курсове, в страната и в чужбина, по време на които се е запознала със световните достижения в изследваната област.

Д-р Тодева-Раднева отлично владее английски и руски език и притежава отлични компютърни умения.

2. Актуалност на тематиката

Актуалността на тематиката е обусловена както от нарастващата честота на психичните заболявания, в частност афективните разстройства, така и от липсата на стандартни обективни клинични диагностични методи и неустановена валидация чрез методи, основани на доказателства. Не са установени ефективни биомаркери за ранна диагностика на тези заболявания, а медикаментозното лечение при голям брой случаи няма за ефект възстано-

вяване или предотвратяване на рецидив при различни разстройства. Цел на множество проучвания е обогатяване на знанията за етиопатогенезата, диагностичния и терапевтичния процес при ГДР и БР. От друга страна съществен проблем за клиницистите продължава да бъде отдиференцирането на униполярната от биполярната депресия, поради припокриване на клинична симптоматика се припокрива почти изцяло при двете заболявания.

Невроизобразяването чрез магнитен резонанс в частност функционално невроизобразяване и методите на молекулярната биология, невробиологията и неврофармакологията са подходящи инструменти за постигане на тази цел. Фокусът на съвременната психиатрия е върху транслационния подход в невронауката и търсенето на обективни биомаркери, позволяващи ясно разграничаване, както между норма и патология, така и между различните психопатологични промени.

Д-р Тодева-Раднева използва неинвазивните биомаркери чрез функционално магнитно-резонансно изследване и най-съвременни лабораторни молекулни методи чрез мултидисциплинарен подход като прилага транслационния подход, което отново потвърждава актуалността и значимостта на дисертационния труд.

3. Познаване на проблема

Докторантката е запозната отлично със състоянието на проблема и промяната в степента на знание през последните години. **Литературният обзор** е написан на отличен научен стил. Представени са историческите предпоставки в съвременната психиатрия за възникване на концептуализацията на психичните разстройства; магнитнорезонансните структурни и функционални промени при голямото депресивно разстройство и биполярното разстройство както и ролята на генетични и епигенетични фактори в етиопатофизиологията на афективните разстройства. Д-р Тодева е представила обобщено в края на литературния обзор съществуващите проблеми, необходимостта от обогатяване на знанията в тази област и научния потенциал на бъдещото проучване по темата на дисертацията.

4. Методика на изследването

Изследваните пациенти общо са съответно 1. За първия компонент на проучването са анализирани налични данни (от две модалности: структурно и фМРИ в покой) като крайната извадка се състои от 103 лица, разпределени в групи както следва: ЗК = 43 лица, ГДР = 35 лица, БР = 25 лица. 2. За целите на втория компонент крайната извадка се състои от 78 лица, разпределени в групи както следва: ЗК = 40 лица, ГДР = 23 лица, БР = 15 лица. Участниците са от Психиатрична клиника на УМБАЛ „Св Георги“, Пловдив, ДПБ Пазарджик, ЦПЗ Пловдив, както и амбулаторни пациенти. Функционалното и структурното магнитно-резонансно изследване са осъществени в Център по Транслационна Невронаука на Медицински Университет – Пловдив. Детайлно са представени контингент пациенти, включващите и изключващите критерии, които са пререквизит за прецизно изпълнение на целта и задачите. Освен клинични методи са използвани най-съвременни лабораторни методи, а магнитнорезонансното изобразяване е на 3 Тесла апарат, което осигурява най-високо качество на структурните образи и детайлна информация от функционалното скениране. Приложените методи са подробно описани като условие за бъдещо възпроизвеждане на проучването и съпоставка с резултатите на други екипи. Статистическите методи и обработващия софтуер са умело подбрани като гаранция за достоверност на получените резултати. Избраната от д-р Тодева-Раднева методика на изследване е съвременна и позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите на дисертационния труд.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Представеният материал е написан на 122 страници, съдържа 16 фигури и 11 таблици. Дисертационният труд е съобразен с изискванията на МУ-Пловдив за структуриране и обемно съдържание. Библиографията, която е актуална и изчерпателна обхваща 246 литературни източника на латиница.

Трудът е структуриран в следните раздели Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Изследвани лица, методи, Резултати, Обсъждане, Изводи, Приноси, Библиография. Техническото оформление на дисертацията съответства на изискванията.

В резултат на обзора логично е изведена ясна **цел** – изследване на диференциално диагностичния потенциал на невроизобразяващи и молекулни маркери при пациенти с униполярна и биполярна депресия. Поставените 3 задачи й съответстват и са научно обосновани. Те са изпълнени поетапно по време на проучването. Проучването се състои от 2 компонента: 1. Прилагане на нови статистически методи за обработка на вече събрани невроизобразителни данни; 2. Имплементиране на новосъздадена парадигма за фМРИ в независима извадка.

Резултатите от проучването са представени в 4 раздела: 1. Демографски и клинични характеристики 2. Резултати от анализа на невроизобразителните данни на ретроспективната извадка; 3. Резултати от анализа на невроизобразителните данни на проспективната извадка; 4. Резултати от молекулно-биологични анализи.

Докторантката установява промени във функционална свързаност на предна цингулна кора и на дясна предна инсула при пациенти с депресия от здрави контроли. Според получените резултати повишената функционална свързаност между предна цингулна кора и малкомозъчните крачета би могла да разграничи ГДР от БР. Интересен резултат е, че променената активност на определени мозъчни зони при задача, ангажираща вниманието и краткосрочната памет, би могла да диференцира униполярна от биполярна депресия.

Демонстрирана е променена активност при ГДР и БР предимно в региони, ангажирани в когнитивни и регулаторни процеси. Установена е диференциална експресия на микроРНКи, свързани пряко с процесите на невrorазвитие, неврогенеза, невродегенерация и невровъзпаление при пациенти с депресия. Проучването доказва липсата на значима разлика в експресията на изследваните микроРНКи при ГДР и БР.

Част от резултатите допринасят за обогатяване на биологичното разбиране на етиологията на афективните разстройства и за усъвършенстването на терапевтичния подход.

В раздел „Обсъждане” д-р Тодева-Раднева съпоставя своите данни с известната литература, което показва задълбоченото познаване на проблема и критичния анализ. Очертани са различията и са предложени научно аргументирани хипотези за тяхното съществуване. Изведените 8 извода се базират на литературния обзор, анализ на собствените

резултати и обсъждането. Те са точно формулирани и отразяват поставените задачи и получените резултати.

Напълно приемам посочените от докторантката приноси. Теоретично-методологични са разработването и валидирането на нова парадигма за изследване на когнитивни функции с емоционални дистрактори, както и приложението на интердисциплинарен транслационен подход за натрупане на още данни, подпомагащи изясняването на етиопатогенезата на афективните разстройства. В научно-приложен аспект са следните приноси според докторантката:

- 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 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.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

По темата на дисертационния труд Д-р Тодева-Раднева е приложила 3 научни статии в реферирани списания с импакт фактор и 5 участия на научни форуми. Докторантката е първи автор на всяка от статиите. Научната дейност на д-р Тодева-Раднева **надвишава заложените минимални наукометрични показатели за ОНС „Доктор“** според изискванията на действащия в момента ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Пловдив.

От текста на дисертационния труд, автореферата и представените публикации е видно личното участие на д-р Тодева-Раднева.

Нямам критични забележки нито препоръки към проведеното изследване и представените материали.

7. Автореферат

Авторефератът отразява същността на дисертационния труд и отговаря на изискванията. Той е представен на 54 страници и се състои от части, които представят структурата и съдържанието, основните резултати и приносите на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считам, че представеният дисертационен труд на д-р Анна Александрова Тодева-Раднева е актуален, проведен с най-съвременни образни и лабораторни методи на изследване и има оригинални теоретично-методологични и научно-приложни приноси в съвременната психиатрия. Структурата, съдържанието и обемът отговарят на всички нормативни 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 резултатите **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Анна Александрова Тодева-Раднева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Психиатрия, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

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 присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на д-р Анна Александрова Тодева-Раднева в докторска програма „Психиатрия“

8.8. 2024 г.
Гр. София

Изготвил рецензията: Проф. д-р Дора Златарева дм