

СТАНОВИЩЕ

от доц. Мария Атанасова Раданова, д.б.,

Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика, Факултет по фармация,
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Относно: Защита на дисертационен труд на тема: „Честота и клиничко-имунологични корелации на някои *С1q-SNPs* при пациенти с РА и СЛЕ“ от **ас. д-р Мария Благоева Костуркова**, докторант в самостоятелна форма на обучение в Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести, Факултет по медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Вътрешни болести“ в област на висше образование 7. *Здравеопазване и спорт*, професионално направление 7.1. *Медицина*

Съгласно Заповед на Ректора на МУ – Варна № Р-109-39/20.01.2022 г. съм включена, в качеството си на ръководител на докторантката в Научно жури по процедурата съгласно ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ за присъждане на ОНС „Доктор“.

Процедура

Ас. д-р Мария Благоева Костуркова е зачислена като докторант в самостоятелна форма на обучение в Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести, при МУ-Варна със Заповед № Р-109-2/08.01.2018 г. Положила е успешно изпит за докторантски минимум на 29.04.2021 г. На основание Доклад от доц. д-р Димова-Милева, д.м., Ръководител Катедра по пропедевтика на вътрешните болести (Доклад № 102-68/10.01.2022 г.) и решение на Факултетния съвет на Факултет по медицина при МУ-Варна (Протокол № 58/14.01.2022 г.) е отчислена с право на защита със Заповед на Ректора № Р-109-39/20.01.2022 г. Изискванията на ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ и ПРАС на МУ – Варна за присъждане на ОНС „Доктор“ са спазени, представените документи са в пълен състав и изготвени коректно.

Актуалност на темата на дисертационния труд

Дисертационният труд на ас. д-р Костуркова е насочен към проучване на етиопатогенетичната връзка на подбрани единични нуклеотидни полиморфизми в гените за *С1q* при две комплексни автоимунни заболявания – ревматоиден артрит (РА) и системен лупус еритематодес (СЛЕ). Ако за патогенезата на СЛЕ, ролята на системата на комплемента и в частност на *С1q* е изяснена, то за РА въпросителните на този етап са повече. Но и при двете заболявания може да се говори за парадоксална роля на комплемента в патологичния процес с активното участие на *С1q*. Сходството в патогенезата на двете заболявания по

отношение на ролята на класическата комплементна активация чрез C1q позволява да се допусне, че C1q генетични варианти, доказано асоциирани със СЛЕ могат да бъдат свързани с риска от развитие и на РА. Изследванията за асоциация на единични нуклеотидни полиморфизми в C1q гените с РА понастоящем са единични. В тази връзка, темата на дисертационният труд на ас. д-р Костуркова, насочена към търсене на асоциацията между генетични варианти в C1q генния клъстер и клинично-имунологични параметри на РА и СЛЕ, оценявам като актуална и важна в научно и клинично отношение.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд отговаря на изискванията от ЗРАСРБ и ПРАС на МУ – Варна и е структуриран по общоприетата схема. Съдържа 202 стандартни машинописни страници, онагледен е с 85 фигури и 35 таблици. Библиографията съдържа 452 литературни източника. Отделните раздели в дисертацията са добре балансирани по обем.

Литературният обзор е структуриран логично като първо подробно се разглеждат трите пътя за активиране и регулация на комплементната система, а след това ролята на комплемента в патогенезата на двете заболявания. Отделено е значително място на разглеждането на генетични аспекти на връзката на C1q с РА и СЛЕ. В края на обзора са формулирани изводи и е обобщена хипотезата на изследването. Това прави лек и естествен прехода към целта на дисертационния труд - *изследване на българска кохорта болни от РА и СЛЕ и контролна група за наличие на пет единични нуклеотидни полиморфизми в гените за C1q и анализ на асоциациите им с плазмените нива на C1q и с характерните за двете заболявания клинично-имунологични прояви*. Целта на изследването е формулирана ясно. Задачите, които си е поставила докторантката са конкретно дефинирани и пряко свързани с целта.

Използваните методи за анализ са биохимични и молекулярно-биологични. В текста на дисертацията в частта „Материали и методи“ е отделено внимание на принципа на използваните анализи с добавена теоретична информация, което показва доброто владение на материята от страна на докторантката.

Получените резултати са анализирани чрез съвременни методи и програми за статистически анализ и са представени графично с 70 фигури и 20 таблици. Всяка част от резултатите е съпътствана от дискусия.

Основните резултати в дисертационният труд са свързани с установяване на асоциация на генотип AA rs292001 и генотип GG rs172378 с риска от РА. Въпреки, че rs665691 полиморфизмът не се свързва със заболяването, пациентите с РА, носители на G алела имат по-високи нива на C1q и са предимно АСРА положителни, което оформя генетично и имунологично различна подгрупа сред болните. Пациентите със СЛЕ, носителите на алела G rs172378 и пациентите със СЛЕ с бъбречно засягане, носители на алела C rs294179 са с по-ранна възраст на начало на заболяването. В подгрупата на пациентите с лупусна нефропатия носителството на генотип GG rs665691 и генотип CC rs294179 се асоциира с патологично повишен серумен креатинин. Установен е хаплотип G-

A-T-C (rs665691-rs292001-rs682658-rs294179), асоцииран с риск от РА, а при пациентите със СЛЕ хаплотипът C-G-T-C (rs665691-rs292001-rs682658-rs294179) се свързва с ниски нива на С1q.

Изводите в дисертационния труд произтичат логично от постигнатите резултати и обобщават най-същественото от проведените анализи.

Приносите са разделени на приноси с теоретичен, практически, оригинален и потвърдителен характер. Най-същественият принос на дисертационния труд са проведените за първи път асоциативни проучвания на подбрани единични полиморфизми в гените за С1q сред български пациенти с ревматоиден артрит, като получените резултатите вече са публикувани в международно списание с импакт фактор (IF=2.631) и импакт ранг (Q3) (Kosturkova MB, Mihaylova GM, Shivacheva TK, Radanova MA. Association of C1q gene cluster variants with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2022 Jan 13. doi: 10.1007/s00296-022-05089-1. Epub ahead of print. PMID: 35024943.).

Публикации по темата на дисертацията

Представените публикации във връзка с дисертацията са три, като във всяка от тях ас. д-р Костуркова е първи, водещ автор. Междувременно беше публикуван ръкопис в списание *Rheumatology International* (2022), включващ оригинални резултати от дисертационния труд, в които отново ас. Костуркова е първи автор. Това показва личния принос на докторантката в изследванията, анализирането на получените резултатите и в изготвянето на ръкописите на научните статии.

Автореферат

Автореферат е изготвен съгласно изискванията и точно отразява представените основните резултати и съдържанието на дисертационния труд.

Заклучение

В заключение смятам, че дисертационният труд на ас. д-р Мария Благоева Костуркова представлява завършена работа с много добро научно качество. Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията за съответната научна степен, формулирани от ЗРАСРБ и Правилника за прилагането му в Медицински университет - Варна. Изразявам положително становище и препоръчвам на уважаемите членовете на Научното жури да присъдят на ас. д-р Мария Костуркова образователната и научна степен „Доктор“ по специалността „Вътрешни болести“.

Дата:

28.03.2022 г.

Подпис:


(доц. М. Раданова, д.б.)