



РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:

“Ролята на PR-10 протеините за развитие на алергия към полена на дърветата от сем. Betulaceae и появата на кръстосана реактивност към определени хранителни алергени”

представен за публична защита пред научно жури за присъждане на образователна и научна степен “доктор”.

Професионално направление 7.1 Медицина

Научна специалност “Имунопатология и Алергология”

Автор на дисертационния труд:

Д-р Мартин Недялков Георгиев,

задочен докторант към Отдел „Имунология”, НЦЗПБ

Научен ръководител:

Доц. д-р Георги Стоянов Николов, дм, НЦЗПБ

Рецензент:

Доц. д-р Мария Тончева Стаевска,

Клиничен център по Алергология, Медицински факултет,

Медицински университет – София.

Декларирам, че нямам общи публикации с докторанта както и конфликт на интереси от друг характер по смисъла на ал. 1, т.3 и 5 от ДР на ЗРАСРБ с докторанта

Преценка на представения дисертационен труд

1) Актуалност на проблема

Дисертационният труд на д-р Мартин Недялков е посветен на проблема полиноза, характеризираща се с поява на сезонен алергичен конюнктивит и ринит, който в 40% от случаите се усложнява и с бронхиална астма. От рядка болест в началото на 20 век алергичният ринит в момента е най-честата алергична болест.

От друга страна ОАС (оралният алергичен синдром) е най-честата форма на хранителна алергия, която персистира при деца и възрастни пациенти. Повече от 50% от пациентите с поленова алергия страдат и от ОАС. Асоциацията между полените и храните от растителен произход може да бъде обяснена с присъствието на специфични IgE срещу алергени (паналергени), които споделят хомоложна структура и по този начин проявяват кръстосана реактивност. Сенсibiliзацията към дървесни полени, особено към семейство Betulaceae представлява най-честата форма на полиноза съчетана с ОАС и затова е особено интересен обект за изследване.

Алергенната диагностика чрез използването на чисти, охарактеризирани или рекомбинантни алергени на мястото на използването от години стандартни алергенни екстракти, известна като component-resolved diagnostic (CRD) е нова методология, която се развива през последните години. Bet v 2 (profilin) е широко известен кръстосано реагиращ компонент на растителния цитоскелет. Пациентите продуциращи IgE към профилин показват алергични реакции към широка гама полени с различен произход и храни с растителен произход като сенсibiliзацията към профилин е между 5 и 40% в различните популации. Друг протеин, който е способен да индуцира кръстосано реагиращи IgE е Bet v 1, който е идентифициран като главният алерген на брезовия полен и принадлежи към Pr-10 протеините. Тези антитела основно реагират с полените от дърветата принадлежащи на род *Fagales*, особено полените на леската и алергените в лешника при консумация, както и в различни храни като плодове, зеленчуци и подправки показващи хомоложност.

Научната разработка на докторанта е посветена на проблемите на дървесната полиноза в България и връзката и с хранителната алергия под формата на ОАС като за първи път в нашата страна използва възможностите на CRD за охарактеризиране на тази сенсibiliзация. Акцентът е върху Bet v 1 и честотата му в нашата популацията и хомологията му с различни хранителни алергени от растителен произход, което я прави особено актуална.

2) Структура и оформление

Представеният дисертационен труд е структуриран по възприетите у нас правила. Той включва въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, онагледени с таблици и фигури, обсъждане, заключение,

изводи, приложения и книгопис в обем от 131 страници. Трудът е добре онагледен с 8 таблици и 26 фигури и 1 приложение.

Въведението е написано в обем от две страници и в него е направен ситуационен анализ и е изразена същността на проблема, който проучва дисертанта.

Обзорът е написан в обем от 50 страници, като съставлява 45% от дисертационния труд, което надхвърля изискванията от 30%, но обемът на тази бързо развиваща се област от молекулярната имунология наистина е трудно да бъде обхванат. В него много точно и премерено са представени най-важните въпроси свързани с разработвания проблем. Представени са всички съвременни аспекти на проблема в своята обвързаност: от проблема алергични болести, сенсibiliзация, клетки на имунната система участващи в алергичния отговор, клиничната изява – полиноза и хранителна алергия до молекулната характеристика на отделните алергени, тяхната хомоложност и участието в етиологията на алергичните болести като акцентът е върху *Bet v 1* и хомоложните му алергени. Прави много добро впечатление включването в обзора на предварителните аеробиологични проучвания на колектива на лаборатория по „Алергия“ към НЦЗПБ, които изтъкват ролята на дървесните полени и особено на семейство *Betulaceae*: Леска, Елша, Бреза и Габър.

Литературният обзор е изграден на базата на 123 източника от български и чужди автори. Книгописът включва 5 публикации на кирилица и 118 на латиница от последните години. Използваните материали показват добро познаване на материята от дисертанта. Цитиранията са точни и коректни. Като цяло литературният обзор показва задълбочената предварителна подготовка на автора по проучвания проблем, написан е на добър български език с ясни изречения и точна мисъл. Може да се спори за най-точния превод на част от научните термини от английски на български език, но най-вероятно съществуват интердисциплинарни вариации, както и да се пожелае по-точна употреба на част от научните термини.

3) Научна хипотеза, цел и задачи на дисертацията

Целта и задачите на дисертационния труд са формулирани точно и отговарят на заглавието. Включени са 4 задачи с конкретен характер, изпълнението, на които съответства на поставената основна цел на

дисертационния труд. Поставените задачи изискват за осъществяването им собствен принос от страна на дисертанта. Те са достатъчно на брой, като авторът се е ограничил от включване на излишно голям брой задачи.

4) Проучени болни и ползвани методи за изследване

Разделът материали и методи е представен добре от д-р Мартин Недялков в обем от 17 страници, като са обособени в отделни подраздели. Използвани са всички съвременни *in vivo* и *in vitro* алергологични методи, включително и използвания за пръв път *in vitro* метод за молекулярна диагностика на алергенната сенсibiliзация. Направени са 630 изследвания на над 500 пациента, макар че от представения дизайн на проучването не става съвсем ясно на кои пациенти какви изследвания точно са направени както и клиничната характеристика на пациентите. Независимо от това големия брой изследвания е предпоставка за висока научна достоверност на резултатите. Използвани са съвременни методи за статистически анализ.

5) Резултати и обсъждане

Получените резултати са представени и онагледени добре в обем от 20 страници, като напълно обхващат всички поставени задачи от дисертана. В този раздел резултатите са добре онагледени в таблици и фигури, с добре подчертани статистически зависимости. Получените резултати са обсъдени подробно в отделен раздел от дисертационния труд. Обсъждането е написано добре и професионално в обем от 11 страници. Направен е задълбочен анализ на сенсibiliзацията към дърветата от сем. *Betulaceae* и по-специално към основните алергенни молекули в брезовите полени. Доказана е водещата роля на Bet v1 (PR-10) за развитието на поленовата алергия при изследваните пациенти в нашата страна, което е важно във връзка със съществуващите географски различия на сенсibiliзацията сред различните популации в Европа. Допълнително се потвърждава наличието на високостепенна кръстосана реактивност между Bet v1 и различни негови хомолози в ред храни от растителен произход.

6) Изводи, научни приноси и препоръки

Представените 8 основни извода от дисертанта характеризират детайлно получените резултати. Те са ясно и точно формулирани и са резултат от прецизно изпълнение на поставените задачи и цел на дисертационния труд.

Дисертационният труд на д-р Мартин Недялков има подчертано приносен

характер в научно- теоретичен и научно-методичен аспект. Основните приноси на дисертационния труд са:

1. За първи път в България е проведено задълбочено проучване на алергията към дървесните полени и са определени дървесните видове, отговорни за най-честата сенсibilизация на пациентите.

2. За първи път у нас е проведена молекулярна диагностика на алергията към брезов полен и е оценена относителната значимост на отделни молекулни компоненти от екстракта на брезовия полен за развитието на свръхчувствителност. *Това дава възможност на докторанта да предложи приложен алгоритъм за избор на имунотерапия.*

3. Установена е ролята на Bet v 1 (PR-10) алергена за проявите на алергия към брезов полен при българските пациенти. *За българските алерголози е изненадващ и полезен фактът, че именно той е отговорен за кръстосаната сенсibilизация към храни, а не профилините.*

4. За първи път у нас е проведено проучване на честотата на сенсibilизацията към отделните алергенни компоненти от брезовия полен, което дава основание да се препоръча определянето и мониторирането на съдържанието на Bet v 1 за целите на стандартизацията на българския алерген от бреза.

5. За първи път у нас е направен анализ на възможностите на Bet v 1 и хомолозите на PR-10 протеините да предизвикат поява на кръстосана реактивност между брезовия полен и алергените на определени храни от растителен произход при български пациенти с поленова алергия и съпътстващ Орален алергичен синдром.

6. Като съществен принос с приложен характер е създадения алгоритъм за съчетаване на конвенционалната и молекулярната диагностика на алергията към брезови полени, както и за оценка на риска на всеки отделен пациент за развитие на съпътстващи алергични симптоми, дължащи се на кръстосаната реактивност между алергените на брезата и определени храни. *Мястото на молекулярната диагностика е различно в различните географски райони и е най-голямо в районите с припокриване на полинацията на различните видове (напр. Средиземноморие), но има значение и за нашата страна. Особено важно е мястото ѝ за идентифициране на потенциолно опасни реакции към храни вкл. описаните от докторанта реакции към соевия протеин Gly m 4.*

Нямам съществени препоръки в така изложените резултати и направените изводи от дисертанта. Д-р Мартин Недялков използва много компетентно получените данни и ги анализира обективно.

Представеният автореферат отговаря на изискванията.

Във връзка с дисертационния труд д-р Мартин Недялков има 6 научни публикации - 4 в български научни списания и 2 в чуждестранни списания (1 от които е в реферирано издание). Докторантът е представил и 5 резюмета на научни съобщения, изнесени на национални и международни научни форуми.

7) Заключение

Дисертационният труд на д-р Мартин Недялков на тема „Ролята на PR-10 протеините за развитие на алергия към полена на дърветата от сем. Betulaceae и появата на кръстосана реактивност към определени хранителни алергени” е научна разработка с добре планирана и изпълнена програма. Дисертационният труд е напълно завършен и е написан на професионален медицински език като е използван е правилен стил. Отново трябва да се подчертае, че всички разсъждения и твърдения са напълно точни. Считаю, че дисертационният труд засяга важна съвременна тема и има подчертани приноси и достойнства. Накрая трябва да се отбележи, че разработката и написването на дисертационния труд е изцяло дело на дисертанта. Получени са оригинални резултати, които имат съществена научно-приложна стойност. Докторската дисертация изпълнява напълно изискванията на ЗРАСРБ, Правилника към него и Правилника на НЦЗПБ.

Представям положителната си оценка на дисертационния труд на д-р Мартин Недялков, въз основа на която убедено гласувам с „Да” и предлагам на членовете на Научното жури да му присъдят образователната и научна степен „Доктор” по Научната специалност “Имунопатология и алергология”.

Рецензент:



Доц. Мария Стаевска