



## СТАНОВИЩЕ

на проф. д-р Марта Петрова Николова,

за дисертационния труд на д-р Мартин Недялков Георгиев

на тема:

„РОЛЯ НА PR-10 ПРОТЕИНИТЕ ЗА РАЗВИТИЕ НА АЛЕРГИЯ КЪМ ПОЛЕНА НА  
ДЪРВЕТАТА ОТ СЕМ. BETULACEAE И ПОЯВАТА НА КРЪСТОСАНА  
РЕАКТИВНОСТ КЪМ ОПРЕДЕЛЕНИ ХРАНИТЕЛНИ АЛЕРГЕНИ”

за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР”

Научен ръководител - доц. д-р Георги Николов, дм.

Дисертационният труд на д-р Недялков е посветен на актуален медицински проблем: изучаване на ролята на PR-10 протеините за развитие на алергия към дърветата от сем. *Betulaceae* и проявите на кръстосана реактивност между алергията към полени и тази към храни, в състава на които има аналози на тези протеини.

Дисертационният труд е написан на 131 стр. и е структуриран както следва: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, справка за приносите, публикации на автора и участия в конгреси, използвана литература от 123 източника. Приложена е справка на използваните съкращения и фиш за отчитане на кожно-алергичните проби.

Основните проблеми, представени в литературния обзор са: реакциите на свръхчувствителност, като по-голямо внимание с оглед на темата на дисертацията е отделено на IgE медираните реакции, характеристиката на алергените – най-вече на полените, и на поленовата сенсibiliзация. Централна роля в изложението заема брезовия полен, неговите компоненти и ролята им в кръстосаните реакции с други алергени от растителен произход, което определя и наблюдаваните алергични реакции при употреба на различни храни. PR-10 протеините и тяхната все още недостатъчно изяснена функция са разгледани подробно и в светлината на молекулната класификация на алергените. Обсъдени са факторите, определящи клиничната изява на алергия: концентрация и стабилност на алергените, концентрация на IgE антителата и свързване на повече от един епитоп, както и някои особености на IgE антителата в зависимост от индивидуалната чувствителност на болния, но и от вида на алергена, към който е първоначалната му сенсibiliзация.

Така в края на литературния обзор се извеждат неизяснените проблеми относно ролята на PR-10 протеините за развитие на алергия към представителите на сем. *Betulaceae* и кръстосана реактивност между поленовата алергия и алергията към храни, съдържащи аналози на тези протеини. Формулират се логично целите и задачите на дисертационния труд. Основната ми забележка към главата „Литературен обзор” е че той на някои места е много подробен. Разбира се, това показва отличното познаване на автора по интересуващите го проблеми, но според мен известно съкращаване на тази глава ще допринесе за по-доброто представяне на главните моменти в повествованието – съвременните данни за PR-10 протеините и връзката им с проявите на хранителна алергия.

В главата „Материали и методи” много точно е представен дизайна на проучването, използваните методи за определяне на сенсибилизация – кожно-алергични проби (КАП), и *in vitro* тестове - имуноензимен метод Euroline и хемилуминисцентен тест ImmunoCAP Phadia. Статистическият анализ е извършен със SPSS 20 за Windows и GraphPad Prism 5.04, теста на D'Agostino-Pearson, t-test и непараметричния Mann Whitney U тест, корелационен анализ с непараметричния корелационен коефициент на Spearman.

Обемът на клиничния материал е достатъчен за да се направи адекватен статистически анализ и впоследствие да се формулират изводи. От направено компетентно изложение личи че авторът е добре запознат с използваните методи.

В главата „Резултати” са отразени последователно данните от проучванията върху:

1. Сенсибилизацията към дървесни полени, главно от сем. *Betulaceae* при пациенти с IgE-медирана алергия – изследвани са 392 болни с инхалаторна алергия с теста Euroline Atopy, в поленовия сезон са изследвани 145 болни с КАП, при 141 – КАП с индивидуални алергени, при 10 – специфични IgE към алергени на брезовия полен.
2. Сенсибилизацията към полени от сем. *Betulaceae*, на съпътстващата сенсибилизация към храни от растителен произход при група пациенти с анамнеза за алергия към брезови полени с OAS и инхалаторна алергия – КАП при 42 пациенти с индивидуални брезови и хранителни алергени; при 11 болни – специфични IgE към бреза, Bet v1 и хранителни алергени.
3. Сенсибилизацията *in vitro* към индивидуални алергени на брезовия полен - rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, и rBet v 6 – при 34 пациенти
4. *In vitro* определяне на кръстосаната реактивност при болни с брезова алергия към аналози на PR – 10 протеините, съдържащи се в проучваните храни - 10 болни.

При изследваната група пациенти най-често се установяват IgE към ръж, тимотейка пелин, бреза, а от хранителни алергени – лешник, ябълка и соя. С КАП се установява че най-честа е сенсibiliзацията към Б2<sup>1</sup> групов дървесен полен, като с най-висок алергенен потенциал са полените от леска, бреза, елша и габър. Тези резултатите се потвърждават и при изследването на специфичните IgE към тези алергени. Болните с OAS и поленова алергия към бреза имат високи нива на IgE към Bet v 1, лешник, соя и ябълка.

Индивидуалният профил на сенсibiliзация показва че най-често се установяват IgE към rBet v1 (97 %), rBet v6 (26 %) и по 9 % - rBet v2 и rBet v4. Установени са 6 профила на индивидуална сенсibiliзация към отделните алергенни молекули на брезовия полен като rBet v1 е доминиращ, следван от rBet v6, а rBet v2 и rBet v4 се представят като малки алергени, които имат несъществена роля за възникването на сенсibiliзация

В серумите на всички изследвани пациенти с алергия към брезов полен, дължаща се на сенсibiliзация към Bet v 1 се откриват, макар и в различна степен, повишени нива на IgE към всички хомолози на PR – 10, намиращи се в проучваните храни от растителен произход. Тези данни показват наличието на високо степенна кръстосана реактивност между различните PR – 10 протеини, което обяснява честата поява на симптомите на OAS при пациентите, сенсibiliзирани към брезов полен.

В главата „Обсъждане” д-р Недялков сравнява получените от него данни с известните до момента проучвания. Получените резултати показват че сенсibiliзацията към полените от сем. *Betulaceae* играе важна роля за развитието на респираторна алергия у нас. Чрез използвания нов подход на диагностика на алергията на молекулно ниво се доказва че Bet v 1 (PR – 10) е основният сенсibiliзиращ фактор за развитие на алергията към брезов полен поради което е уместно той да се използва като алерген - маркер за идентифициране на българските пациенти с първична сенсibiliзация към брезов полен. Въз основа на собствените си проучвания авторът предлага нов алгоритъм за по-точна диагностика на алергията към брезови полени: При всички пациенти, при които с конвенционални *in vivo* и *in vitro* методи е установена сенсibiliзация към брезов полен, да се извършва и молекулярна диагностика чрез използването на моно компонентна платформа за определяне сенсibiliзацията към Bet v 1. Освен това чрез определянето на съдържанието на този алерген в българските алергенни екстракти от брезов полен ще се оптимизира стандартизацията им.

Литературната справка се основава на предимно данни от последните години, но е препоръчително източниците да бъдат изписвани в еднакъв стил.

С направените изводи и формулираните теоретични и научно-практически приноси съм съгласна.

Във връзка с дисертацията са публикувани 6 статии – 3 на български език, 1 на руски, 2 – на английски език. Резултатите са представени на 5 научни форума.

Авторефератът е написан на 40 стр. В него в синтетичен стил са отразени основните моменти по разработваната тема.

Д-р Недялков завършва висше образование – магистър-лекар през 2004 г. Работи като общо-практикуващ лекар. От 2011 г. работи в НЦЗПБ. Зачислен е за свободен докторант към НЦЗПБ по специалността „Имунопатология и алергология“ през 2014 г. Владее английски и руски език.

В заключение: В България има малко проучвания за ролята на растителните алергени при проявите на хранителната алергия. Представеният дисертационен труд е актуален, направените изследвания са прецизни, получените оригинални и потвърдителни данни са интерпретирани в светлината на последните достижения на медицинската наука, заключенията и изводите произлизат пряко от получените резултати. Дисертацията е написана компетентно, на добър и правилен български език. Тя отговаря на изискванията на Закона за развитие на научния състав в България и Правилника за прилагането му, както и на изискванията за придобиване на научни степени в НЦЗПБ. Всичко това ми дава основание да дам **положителна оценка** на дисертацията „Роля на PR-10 протеините за развитие на алергия към полена на дърветата от сем. betulaceae и появата на кръстосана реактивност към определени хранителни алергени“ и да предложа на почитаемите членове на уважаемото научно жури да присъди на д-р Мартин Недялков Георгиев научната и образователна степен „Доктор“ по професионално направление 7.1. „Медицина“ и докторска програма „Имунопатология и алергология“.

Март, 2017 г.



Проф. д-р Марта Николова, дмн