

## СТ А Н О В И Щ Е

от доц. Радка Петрова Кънева, дб

Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, МФ, МУ-София

**Относно:** дисертация на д-р Диана Илиева Пендичева-Духленска за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР” по научна специалност “Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)” Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“, Професионално направление: 7.1. „Медицина“, с научни ръководители Проф. д-р Надка Иванова Бояджиева, д.м.н., Доц. Радка Петрова Кънева, д.б.

Дисертационният труд на д-р Диана Илиева Пендичева-Духленска на тема „**Фармакогенетично проучване при амбулаторни пациенти с рекурентно депресивно разстройство, лекувани със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (СИСТ)**” е разработен в периода от 2009 до 2016 г. в сектор “Експериментална и клинична фармакология” при МУ-Плевен и Център по Молекулна Медицина, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, МФ, МУ-София.

Научният труд е написан на 137 стандартни страници и съдържа 31 фигури, 30 таблици, 13 приложения и 214 литературни източника, от които 21 на кирилица и 193 на латиница.

### **Основни характеристики на дисертационния труд**

Дисертационният труд на д-р Пендичева разглежда несъмнено актуална проблематика както за България, така и в световен мащаб. Депресията и рекурентното депресивно разстройство са сред най-честите заболявания водещи до инвалидизиране и с огромен социално-икономически ефект. От друга страна в ерата на персонализираната медицина се наблюдава бум на фармакогенетичните и фармакогеномните изследвания. За все повече лекарства към препоръките за предписване се добавят препоръки за предхождащо генетично изследване, което да подпомогне лекаря при прецизиране на дозата за конкретния пациент и избегне нежелани реакции и неефективно лечение.

Това безспорно определя темата на дисертацията, като много актуална и значима, а резултатите и направените изводи, като изключително полезни за бъдещи изследвания.

Целта на дисертацията е изследване на честотата на полиморфни генетични варианти на известни кандидат-гени с отношение към фармакогенетиката на антидепресанти при български пациенти с рекурентно депресивно разстройство и здрави лица. Проучването цели изследване на влиянието на полиморфизмите върху клиничната динамика и индивидуалния терапевтичен отговор на пациентите при лечение със СИСТ (пароксетин).

Подбрани са за изследвани полиморфизми, включително и функционални в гена за серотониновия транспортер (*SLC6A4*) и гена за мозъчния невротрофичен фактор (*BDNF*) като потенциални кандидат-гени, свързани с невропластичността и фармакотерапията със СИСТ при депресивни разстройства. Освен това са изследвани и полиморфизми в два гена *CYP2D6* и *CYP2C19*, имащи основна роля при метаболизиране на пароксетина.

До момента няма много фармакогенетични проучвания в България за изследване на честота на полиморфните варианти във фармакогенетични кандидат-гени и

установяване на връзката им с хода на заболяването и ефикасността на терапията при пациенти с афективни разстройства. Настоящото проучване е сред първите с фармакогенетичен дизайн за страната и първо по рода си при пациенти с рекурентно депресивно разстройство, в колаборация с екипа на Центъра по Молекулна Медицина, МФ, МУ-София

### **Структура на дисертацията**

Дизайнът на изследването е от типа асоциативно проучване тип „случай-контрола“, като първоначално се търси връзка между подбраните полиморфизми и заболяването, а в последствие се проследява връзката между генотипа на изследваните полиморфизми в кандидат-гени с терапията на пациентите със СИСТ (пароксетин). Изследването е проспективно с ретроспективна оценка на хода на заболяването. Размерът на изследваната група (100 пациенти с рекурентна депресия и 142 контроли) позволява да се получат достоверни резултати и направят съответните изводи.

Литературният обзор е изчерпателен, заема 32 страници и е добре структуриран. Той обхваща преглед както на развитието на фармакогенетиката и геномиката през последните години, така и на заболяването, с акцент към психиатричната фармакогенетика и специално проучванията при депресия, отделните кандидат гени и полиморфизми, които имат отношение към метаболизиране на основните групи лекарства, използвани при лечение на депресия. Представени са както фармакодинамични, така и фармакодинамични кандидат-гени.

В литературния обзор докторантката демонстрира широки познания и задълбочено проучване на изследваната област, което спомага за логичното и аргументирано извеждане на поставените цели и задачи на изследването.

В раздел „Цел и задачи“, целта на изследването е формулирана ясно и точно. Да се проучи влиянието на подбрани полиморфизми във фармакогенетично релевантни гени с клиничната динамика и индивидуалния терапевтичен отговор на пациентите при остро лечение със СИСТ.

Осемте задачи, които са поставени за нейното постигане са формулирани по конкретен начин и напълно съответстват на поставената цел. Впечатление прави последната задача свързана с възможно директно приложение в практиката, а именно изготвяне на индивидуални препоръки за избор на антидепресант при следващ депресивен епизод за пациентите с неблагоприятен генотип.

В раздел „Материали и Методи“ кратко и същевременно достатъчно ясно са описани всички използвани материали и лабораторни методи. Дисертацията има мултидисциплинарен характер и налага използването на спектър от диагностични, клинични и лабораторни методи, специфични за психиатрия, фармакология, генетика, и статистика.

Раздел „Резултати“ е добре структуриран, което прави поднесената информация лесна за проследяване и възприемане. Резултатите от проведеното изследване са анализирани, обобщени и онагледени в добре оформени и адекватни на брой таблици и фигури. Особено интересни са резултатите от регресионния анализ.

В раздел „Дискусия“ са представени обобщените резултати и са анализирани на фона на наличните литературни данни. Демонстрирана е критичност и добра аналитичност в дискусията на резултатите. Добре са описани както предимствата, така и ограниченията на изследването.

Изводите са ясно и синтезирано формулирани на базата на получените резултати. Направени са 6 извода, които напълно съответстват на получените резултати. Липсата на значима асоциация на изследваните полиморфизми с рекурентно депресивно разстройство е в потвърждение на литературните данни. Интересни са резултатите показващи протективен ефект на CYP2C19\*17 алел при здрави контроли. Установената

повишена честота на иначе редкия алел на алел 9 на STin2 при жени с афективно растройство заслужава внимание при последващи проучвания.

Оригинални за проучването са изводите свързани с връзката на генетичните полиморфизми и външни фактори. Отчита се фармакодинамичен ефект при носителство на CYP2D6\*4 алел, от значим към подобрене през първите 2 до 4 седмици, до отслабване на влиянието в следващите етапи на терапията с пароксетин.

Изведени са приноси, които са подразделени на приноси с оригинален характер и такива с потвърдителен и приложен характер. Прави впечатление критичността и умереността на д-р Пендичева при формулиране на приносите. Особено ценни са превода и въвеждането на въпросник за оценка на нежелани реакции на антидепресанти, подходящ за амбулаторни условия. За първи път у нас се прави задълбочено проучване на фармакогенетични фактори и взаимодействие с външни фактори при лечение с пароксетин, като е разработена детайлно методиката на изследването. Установените в настоящото проучване значими връзки и тенденции биха могли в бъдеще да са отправна точка при разширени фармакогенетични проучвания. Събраната ДНК банка и подробните клинични данни биха послужили за основа на изследване на други кандидат-гени с влияние върху лекарствения отговор и моята препоръка е д-р Пендичева-Духленска да продължи научата си работа в тази посока.

Резултатите от дисертационния труд на д-р Д. Пендичева-Духленска са представени в 2 научни статии на английски, 1 в Български Психиатричен Журнал, както и в 3 публикации в пълен текст в сборници с доклади от научни форуми в България. В публикуваните статии водещ автор е д-р Пендичева, което показва нейния съществен принос, както за техническото изпълнение, така и за интерпретацията и подготовката на публикациите. Резултатите от дисертацията са представени на 4 български и 3 международни научни форума. Разработването на настоящата дисертация е финансирано от 5 научни проекта, финансирани от МУ-Плевен, в колаборация с МУ-София.

Авторефератът е изготвен сооред изискванията и отразява напълно дисертационния труд.

### **Заклучение**

В дисертационния труд на д-р. Пендичева-Духленска е представено актуално научно изследване, като са използвани съвременни методи на анализ и обработка на резултатите. Получени са оригинални резултати, както и такива с потвърдителен характер, които имат научно-приложно и методично значение. В хода на изпълнение на дисертационния труд д-р Пендичева-Духленска се изявява като аналитичен, критичен и креативен учен, със задълбочени интереси, преследващ поставените цели с невероятно постоянство и упоритост.

Считам, че дисертационният труд на д-р Пендичева-Духленска отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, както и на вътрешните критерии на МУ-Плевен. Във връзка с изложеното убедено препоръчвам на уважаемото жури да присъди на д-р Диана Илиева Пендичева-Духленска научната и образователна степен „доктор“.

28.11.2016  
гр. София

.....  
/доц. Радка Кънева, дб/