

ДО
Председателя на Научно жури
по процедура за придобиване на ОНС „Доктор“
докторска програма „Офталмология“

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Галя Цветанова Ставрева-Маринова, д.м.
катедра „Фармакология и токсикология“
Медицински Университет – Плевен

По процедура за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“
Област на висше образование: 7. “Здравеопазване и спорт”
Професионално направление: 7.1. “Медицина”
Докторска програма: “Офталмология”
Автор: д-р Радина Калинова Киркова
Форма на докторантурата: самостоятелна форма на обучение
Тема на дисертационния труд: „ПРИЛОЖЕНИЕ НА ОСТ-АНГИОГРАФИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МАКУЛНА ДЕГЕНЕРАЦИЯ, СВЪРЗАНА С ВЪЗРАСТТА И ХОРОИДАЛНА НЕОВАСКУЛАРИЗАЦИЯ“
Научен ръководител: Проф. д-р Снежана Веселинова Мургова, д.м.

Представям становището в качеството си на член на Научно жури, определено със заповед на Ректора на МУ – Плевен (№ 1773/25.06.2024г.) и решение от I-во неприсъствено заседание на Научното жури. Декларирам, че нямам конфликт на интереси, включително съавторство с дисертанта д-р Радина Киркова.

Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с изискванията на Чл. 38. (1) от Правилник за развитие на академичния състав в Медицински университет – Плевен. Въз основа на набора материали и документи заявявам, че са спазени реда и условията за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“, съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ПРАС в Медицински университет – Плевен.

Кратки биографични данни за докторанта

Дисертантът д-р Радина Калинова Киркова е магистър по „Медицина“ (диплома серия МУС № 038365, регистрационен № 28143/28.12.2015 г.) от Медицински университет – София. В периода 2016-2018 г. е придобила магистратура по „Обществено здраве и здравен мениджмънт“.

От март 2016 год. е специализант към МУ – София. Има призната специалност „Очни болести“ от юли 2020 г. (Свидетелство № 017254, рег № 024046, София 25.08.2020 г.). От месец март 2024 г. провежда специализация по Невроофталмология в Университет Вита-Салуте Сан Рафаеле Виа Олджетина, Милано, Италия.

Работи като лекар последователно в отделение по очни болести – УПМБАЛ „Свети Йоан Кръстител“, Очна клиника – HUMANITAS Research Hospital Милано, а в момента в Очна клиника „Зрението“, екип проф. Танев и в Очна клиника към МБАЛ „Света София“.

Със Заповед на Ректора на МУ-Плевен (№ 2953 от 14.12.2020 г.) д-р Киркова е зачислена, като докторант в самостоятелна форма на обучение и тема на дисертационния труд **„Приложение на ОСТ-ангиография при пациенти с макулна дегенерация, свързана с възрастта и хороидална неоваскуларизация“** с научен ръководител проф. д-р Снежана Мургова, д.м. Д-р Киркова е отчислена с право на защита при изпълнени задачи по индивидуалния учебен план и придобити необходимими кредити, със заповед на Ректора на МУ – Плевен № 3791/11.12.2023 г.

Участвала е в практически курс Montlucçon, Франция; курс по хирургия на катаракта Antwerpen и др. През 2021 е положила изпит на EBO – Fellow of European Board of Ophthalmology (FEBO). Има 7 участия с научни съобщения в научни форуми в страната и чужбина. През 2021 е получила награда за млад офталмолог с научен принос на името на Проф. Д-р Стоимен Дъбов.

Владее италиански и английски език.

Дисертационният труд е написан на 160 страници и съдържа 16 таблици и 20 фигури. Включени са всички основни елементи на общо възприетата у нас структурата за представяне на дисертационен труд: въведение – 1 стр.; литературен обзор – 47 стр.; цел и задачи – 1 стр.; материали и методи – 12 стр.; резултати – 34 стр.; обсъждане – 37 стр.; изводи – 1 стр.; заключение – 2 стр.; приноси – 2 стр.; библиография – 23 стр., включваща 181 източника на латиница, като 5,5% от статии са публикувани след 2019 год. Само 3 от литературните източници са на български автори.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цел и задачи

Дисертациония труд на тема “Приложение на ОСТ-ангиография при пациенти с макулна дегенерация, свързана с възрастта и хороидална неоваскуларизация” разработва един важен и съвременен проблем в областта на очните болести. Свързаната с възрастта дегенерация на макулата (МДСВ) засяга приблизително 196 милиона души по света. МДСВ е водеща причина за тежко зрително увреждане при по-възрастните хора и се очаква да засегне приблизително 288 милиона души по света до 2040 г. Годишната честота на МДСВ варира от 0,3 на 1000 при хора на възраст от 55 до 59 години до 36,7 на 1000 при хора на възраст 90 или повече години. Изчислената наследственост на МДСВ е приблизително 71% (95% CI, 18%-88%) (Fleckenstein M et al. JAMA, 2024). Възрастта, генетичните фактори и факторите на околната среда, като пушенето на цигари, са свързани с развитието ѝ. При МДСВ локалната дисфункция на фоторецепторите/пигментиращия епител на ретината/мембраната на Брух/хориокапилярния слой в макулата води до загуба на фоторецептори и в крайна сметка загуба на централно зрение. Стареещото око може да се изуча като модел за основните механизми на стареенето и, обратно, добре дефинирани отличителни белези на стареенето могат да се използват като инструменти за разбиране на свързаните с възрастта очни заболявания (Cvekl et Vjg, Ageing Research Reviews. 2024), откъдето може да изведем и фундаментално значение на проблема МДСВ.

Въпреки широкото разпространение на МДСВ и значителното ѝ въздействието върху качеството на живот на пациентите, възможностите за лечение на МДСВ са ограничени. Понастоящем на пациенти с междинна или напреднала МДСВ се препоръчват хранителни добавки, използвайки формулата на Age-Related Eye Disease Study 2. Пациенти с неоваскуларна МДСВ се лекуват с интравитреални инжекции на анти-вакуларен ендотелен растежен фактор (анти-VEGF). Скоро (през 2023 г.) от FDA са одобрени два инхибитора на интравитреалния комплемент: pegcetacoplan и avacincaptad pegol за лечение на географската атрофия. Разработват се потенциални генни и клетъчни терапевтични стратегии за МДСВ в късен стадий,

които може да станат достъпни през следващите няколко години (Trincao-Marques et al. Survey of Ophthalmology. 2024).

Актуален е представеният ми за рецензия труд, чиято цел е да се проучат възможностите на OCT-A (оптична кохерентна томография – ангиография) при диагностицирането и проследяване на ефекта от лечението с Eylea (aflibercept) на пациенти с МДСВ и хороидална неоваскуларизация. Формулирани са 6 задачи, които са адекватни, за да се постигне поставената цел. Последната задача е да се състави протокол за терапевтично поведение на база на постигнатите резултати.

Методика на изследването

Проучването е ретроспективно и обхваща 119 пациенти с новодиагностицирана неоваскуларна МДСВ, 61 от които са случаи от Societe d'experience liberal des ophthalmologists Barathon - Montluçon, Франция и 58 от СБАЛОБ „Зрение“ – София и Клиника по очни болести, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен.

Освен класическото офталмологично изследване на пациентите са правени флуоресцинова ангиография (т. нар. “златен стандарт”), структурно OCT и OCT-ангиография за подробна оценка и диагностика на болните и за преценка на ефекта от лечението с интравитреална апликация на анти-VEGF препарат. Всички пациенти, включени в проучването са третирани с Eylea (Bayer). Наборът от изпозваните методи прави добро впечатление, описани са кратко и прецизно. Адекватни са методите за статистическа обработка и анализ на данните от проучването. Избраните, представени и приложени методични подходи са позволили на д-р Киркова да изпълни задачите на изследването и да постигне поставената цел.

Представените резултати от дисертационната работа показват, че проучването е не само добре планирано, но и успешно изпълнено. Данните от проучването са описани ясно, добре онагледени. От получените резултати и представеното обсъждане може да се направи извода, че дисертантът владее използваните методи, умело и разбираемо представя получените данни. Предложен е индивидуален протокол на лечение на неоваскуларната МДСВ. Трудът би спечелил, ако резултатите са представени съответно на поставените задачи, което би допринесло за логичното цялостното възприемане на работата. Обсъждането е направено с добър научен стил, борава се с данните на други автори и те се сравняват със собствените резултати. Представено е заключително обсъждане, което обобщава резултатите.

Формулирани са шест извода, които са логично отражение на получените резултати. Изводите са точни и изчерпателни.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Приемам приносите, формулирани от докторанта, които напълно подкрепям пионерските за нашата страна оригинални научно-теоретични приноси.

От практическо значение е разработеният протокол за терапевтично поведение при неоваскуларна МДСВ, който позволява персонализиране на терапията за всеки отделен пациент, базирано изцяло на OCT-A находките (наивна НВМ, съдово ремоделиране, данни за белезите на активност/прогресия).

Автореферат

Авторефератът е представен на български и английски език. Отговаря на изискванията както по съдържание, така и по оформление. Той отразява коректно същността на дисертационния труд. Онагледен е с високо информативни фигури и таблици. В него са отразени

методологията, основните резултати с обсъждането им и съответните изводи, приноси и свързаните с труда публикации и научни съобщения.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 3 реални статии. В 2 от тях д-р Киркова е първи автор. Една статия е в списание реферирано в WoS. Д-р Киркова е представила списък с 2 участия в научни форуми в страната и 5 – в чужбина.

Критични забележки и препоръки

Оценявам извършената работа по проучването, написаната дисертация и автореферат. Част от пациентите, включени в проучването са от болница във Франция, където д-р Киркова е работила. Целесъобразно е в текста на труда или в приложение да се даде разрешение за използване на данните им.

Дисертационният труд би спечелил, ако резултатите следват логично поставение задачи. Надписите на фигурите трябва да се дават под фигурите, фигурите да са добре конфигурирани, да за може да се възприеме по-добре изображението и дадената информация и обяснения. В литературния обзор са включени само 10 източника от и след 2019 г. Разработваният проблем е съвременен и актуално литературно търсене показва многобройни нови публикации за МДСВ. Не всички източници, дадени в референса са цитирани в текста, напр. Kahn NA et al., 1977; Tikellis et al., 1999, van Asten et al. 2018 и др. Използвани са различни стилове при представянето на литературата. В книгописа не са дадени източници на кирилица. Само в последните 2 години са излезли от печат 2 монографии по проблема:

Видинова ХН. Съвременни аспекти в терапията на макулната дегенерация, свързани с възрастта, София: Център. мед. библ., Мед. унив., 2024, ISBN 978-619-7491-81-4

Видинова ХН. Макулна дегенерация, свързана с възрастта - рискови фактори и прогноза, София: Център. мед. библ., Мед. унив., 2023, ISBN 978-619-7491-61-6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Радина Калинова Киркова на тема „Приложение на OCT-ангиография при пациенти с макулна дегенерация, свързана с възрастта и хороидална неоваскуларизация“ съдържа научно-теоретични и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката. Работата отговаря на всички изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ – Плевен. Представените материали и дисертационни резултати съответстват на специфичните изисквания на висшето училище.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Радина Калинова Киркова е овладяла методики, умее да анализира, синтезира резултати и да формулира изводи, има задълбочени теоретични знания и професионални умения по офталмология. От изброеното следва, че са изпълнени двете квалификационни задачи на докторантурата – образователната и научната, и завършеният писмен труд може да получи заслужена положителна оценка.

Поради гореизложеното, давам своята **положителна оценка и предлагам на** многоуважаемите членове на Научното жури **да присъди ОНС “Доктор“ на д-р Радина Калинова Киркова** в докторска програма по Офталмология, ПН 7.1. Медицина.

18.08.2024г.
гр. Плевен

Изготвил становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
/проф. д-р Галя Ставрева-Маринова, д.м./

TO
The Chairperson of the Scientific Jury
under the procedure for the acquisition of ESD "Doctor"
PhD program "Ophthalmology"

OPINION
by Prof. Dr. Galya Tsvetanova Stavreva-Marinova, MD, PhD
Department of Pharmacology and Toxicology
Medical University - Pleven

According to the procedure for awarding the **educational and scientific degree "Doctor"**

Field of higher education: 7. "Health and sports"

Professional direction: 7.1. "Medicine"

PhD program: "Ophthalmology"

Author: Dr. Radina Kalinova Kirkova

Form of PhD studies: self-organised PhD student

Dissertation topic: "APPLICATION OF OCT-ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION"

Research supervisor: Prof. Snezhana Veselinova Murgova, MD, PhD

I present the opinion in my capacity as a member of the Scientific Jury, as per the Order of the Rector of the MU – Pleven (No. 1773/25.06.2024) and the decision of the 1st absent meeting of the Scientific Jury. I declare that I have no conflict of interest, including co-authorship with PhD candidate Radina Kirkova.

General presentation of the procedure

The presented set of materials on an electronic medium is in accordance with the requirements of Art. 38. (1) of the Regulations for the Development of the Academic Staff at the Medical University - Pleven. On the basis of the set of materials and documents, I declare that the rules and conditions for the defense of a dissertation work for the acquisition of the ONS "Doctor" have been observed, in accordance with the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Rules for its application and the Regulations for the Development of the Academic Staff at the Medical University – Pleven.

Education and qualification

Dr. Radina Kirkova is a Master of Medicine (diploma series MUS № 038365, registration no. 28143/28.12.2015). In the period 2016-2018, she acquired a master's degree in "Public Health and Health Management". Since March 2016, she has been a specialist at the Sofia University. She has recognized specialty "Eye Diseases" since July 2020 (Certificate No. 017254, Reg. No. 024046, Sofia 25.08.2020). From March 2024, she has been conducting a specialization in Neuro-Ophthalmology at the University Vita-Salute San Raffaele Via Olgetina, Milan, Italy.

She has worked successively as a doctor in the Department of Ophthalmology - UPMBAL "St. John the Baptist", Eye Clinic - HUMANITAS Research Hospital Milan, and currently in the Eye Clinic "Vision", team Prof. Tanev and in the Eye Clinic at MBAL "St. Sofia".

By Order of the Rector of MU-Pleven (No. 2953 of 14.12.2020) Dr. Kirkova was enrolled as a PhD student in a self-organised form of study and the topic of the dissertation work "Application of OCT-angiography in patients with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization" with scientific supervisor Prof. Dr. Snezhana Murgova. Dr. Kirkova finished PhD program with the right of defense upon completing tasks of the individual study plan and acquiring necessary credits, by order of the Rector of the MU – Pleven No. 3791/11.12.2023.

She participated in a practical course in Montluçon, France; cataract surgery course Antwerpen etc. In 2021, she passed the EBO exam – Fellow of the European Board of Ophthalmology (FEBO). There are 7 participations with scientific announcements in scientific forums in the country and abroad. In 2021, she received an award for a young ophthalmologist with a scientific contribution named after Prof. Dr. Stoimen Dubov.

She speaks Italian and English.

The dissertation is 160 pages long and contains 16 tables and 20 figures. All the main elements of the generally accepted in our country structure for presenting a dissertation work are included: introduction – 1 page; literature review – 47 pages; aim and tasks - 1 page; materials and methods – 12 pages; results – 34 pages; discussion – 37 pages; conclusions – 1 page; conclusion – 2 pages; contributions – 2 pages; references - 23 pages, including 181 sources in Latin, with 5.5% of articles published after 2019. Only 3 of the articles are by Bulgarian authors.

Relevance of the topic and appropriateness of the set goals and tasks

The dissertation "Application of OCT-angiography in patients with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization" develops an important and modern problem in eye diseases. Age-related macular degeneration (AMD) affects approximately 196 million people worldwide. AMD is the leading cause of severe visual impairment in older adults and is expected to affect an estimated 288 million people worldwide by 2040. The annual incidence of AMD ranges from 0.3 per 1,000 in people aged 55 to 59 years to 36.7 per 1,000 in people aged 90 or older. The estimated heritability of AMD is approximately 71% (95% CI, 18%-88%) (Fleckenstein M et al. JAMA, 2024). Age, genetics, and environmental factors such as cigarette smoking are associated with its development. In MDS, local dysfunction of the photoreceptors/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex in the macula leads to loss of photoreceptors and eventually loss of central vision. The aging eye can be studied as a model for the underlying mechanisms of aging and, conversely, well-defined hallmarks of aging can be used as tools to understand age-related eye diseases (Cvekl et Vjig, Aging Research Reviews. 2024), from where we can derive a fundamental meaning of the MDSV problem.

Despite the widespread prevalence of AMD and its significant impact on patients' quality of life, treatment options for AMD are limited. Currently, patients with intermediate or advanced AMD are recommended nutritional supplementation using the Age-Related Eye Disease Study 2 formula. Patients with neovascular AMD are treated with intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF). Two intravitreal complement inhibitors pegcetacoplan and avacincaptad pegol have been approved by the FDA soon (in 2023) for the therapy of geographic atrophy. Potential gene and cell therapy strategies for late-stage AMD are being developed and may become available in the next few years (Trincao-Marques et al. Survey of Ophthalmology. 2024).

The work submitted for review is relevant, the purpose of which is to study the possibilities of OCT-A (optical coherence tomography - angiography) in the diagnosis and monitoring of the effect of treatment with Eylea (aflibercept) in patients with AMD and choroidal neovascularization. Sixth tasks have been

formulated that are adequate to achieve the set goal. The last task is to draw up a protocol for therapeutic behavior based on the post-test results.

Research methodology

The study is retrospective and covers 119 patients with newly diagnosed neovascular AMD, 61 of which are cases from Societe d'experience liberal des ophthalmologists Barathon - Montluçon, France and 58 from SBALOB "Zrenie" - Sofia and Clinic of Eye Diseases, UMBAL "Dr. Georgi Stranski", Pleven.

In addition to the classic ophthalmological examination, the patients underwent fluorescein angiography (the so-called "gold standard"), structural OCT, and OCT-angiography for a detailed evaluation and diagnosis of the patients and to assess the effect of the treatment with intravitreal application of an anti-VEGF preparation. All patients included in the study were treated with Eylea (Bayer). The set of used methods makes a good impression, they are described briefly and precisely. Methods for statistical processing and analysis of survey data are adequate. The selected, presented and applied methodical approaches allowed Dr. Kirkova to fulfill the tasks of the research and achieve the set goal.

The presented results of the dissertation work show that the study was not only well-planned but also successfully executed. The survey data is clearly described, and well illustrated. From the obtained results and the presented discussion, it can be concluded that the dissertation student knows the methods used, and skillfully and comprehensibly presents the obtained data. An individual treatment protocol for neovascular AMD is proposed. The work would win if the results are presented following the tasks set, which would contribute to the logical overall perception of the work. The discussion is done in a good scientific style, dealing with the data of other authors and comparing them with one's results. A comprehensive, brief, concluding discussion summarizing the results is presented.

Six conclusions are formulated, which are a logical reflection of the obtained results. The conclusions are accurate and comprehensive.

Contributions and significance of the development for science and practice

I accept the contributions formulated by the PhD student, and I fully support the original scientific and theoretical contributions that are pioneering for our country.

Of practical importance is the developed protocol for therapeutic behavior in neovascular MSDV, which allows personalization of therapy for each patient based entirely on OCT-A findings (naïve HVM, vascular remodeling, activity/progression marker data).

Abstract of the PhD thesis

The abstract is presented in Bulgarian and English. Meets the requirements both in terms of content and layout. It correctly reflects the essence of the dissertation work. It is illustrated with highly informative figures and tables. It reflects the methodology, the main results with their discussion, and the relevant conclusions, contributions and publications, and scientific communications related to the work.

Assessment of publications

The results of the dissertation were published in 3 real articles. In 2 of them, Dr. Kirkova is the first author. One article is in a journal referenced in WoS. Dr. Kirkova presented a list of 2 participations in scientific forums in the country and 5 - abroad.

Critical remarks and recommendations

I appreciate the research work done, the dissertation, and the abstract written. Some of the patients included in the study were from a hospital in France where Dr. Kirkova worked. It is appropriate to give the permission to use their data in the text or as an appendix.

The dissertation work would win if the results followed the logically set tasks. Captions of the figures should be given below the figures, the figures should be well configured, so that the image and the given information and explanations can be better perceived. Only 10 articles from and after 2019 are included in the reference. The developed problem is contemporary and an up-to-date literature search shows numerous new publications on AMD. Not all sources given in the reference are cited in the text, e.g. Kahn HA et al., 1977; Tikellis et al., 1999, van Asten et al. 2018, etc. Different styles were used in the presentation of the references. No Cyrillic sources are given in the bibliography. In the last 2 years alone, 2 monographs on the problem have been published:

Vidinova HN. Modern aspects in the therapy of age-related macular degeneration, Sofia: Center. Med. bibl., Med. Univ., 2024, ISBN 978-619-7491-81-4

Vidinova HN. Age-related macular degeneration - risk factors and prognosis, Sofia: Center. Med. bibl., Med. Univ., 2023, ISBN 978-619-7491-61-6.

CONCLUSION

Dr. Radina Kalinova Kirkova's dissertation "Application of OCT-angiography in patients with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization" contains scientific-theoretical and scientific-applied results that represent an original contribution to science. The work meets all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its Implementation, and the relevant Regulations of the MU – Pleven. The presented materials and dissertation results correspond to the specific requirements of the University.

The dissertation shows that the PhD student Dr. Radina Kalinova Kirkova has mastered the methods, knows how to analyze, synthesize results, and formulate conclusions, and has in-depth theoretical knowledge and professional skills in ophthalmology. From the above, it follows that the two qualifying tasks of the doctorate have been fulfilled - educational and scientific, and the completed written work can receive a well-deserved positive evaluation.

Due to the above, I give my positive assessment and propose to the respected members of the Scientific Jury to award the **educational and scientific degree "Doctor"** to Dr. Radina Kalinova Kirkova in the PhD program in Ophthalmology, Professional Field 7.1. Medicine.

19.08.2024
Pleven

Signature: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
/Prof. Dr. Galya Stavreva-Marinova, MD/