

РЕЦЕНЗИЈА

НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ВЛИЈАНИЕТО НА ВИРУСНАТА ИНФЕКЦИЈА СО SARS COV-2 ВРЗ СЕРУМСКОТО НИВО НА ИМУНОГЛОБУЛИН Е КАЈ ПАЦИЕНТИ СО АЛЕРГИСКИ ЗАБОЛУВАЊА“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ - ШТИП

Со Одлука број 0206-153/6 од 6.2.2023 година, донесена на 67. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Влијанието на вирусната инфекција со SARS CoV-2 врз серумското ниво на имуноглобулин Е кај пациенти со алергиски заболувања“, пријавена и изработена од м-р спец. Верица Јакимоска, студент на трет циклус студии на студиската програма Фармацевтски науки, во следниов состав:

- проф. д-р Емилија Јаневик-Ивановска – претседател;
- проф. д-р Биљана Ѓорѓеска – интерен ментор и член;
- проф. д-р Татјана Каdifкова-Пановска – екстерен ментор и член;
- проф. д-р Бистра Ангеловска – член;
- проф. д-р Милка Здравковска – член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа целокупно доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторската дисертација со наслов „Влијанието на вирусната инфекција со SARS CoV-2 врз серумското ниво на имуноглобулин Е кај пациенти со алергиски заболувања“ претставува оригинален труд кој е пријавен и изработен од м-р спец. Верица Јакимоска - докторанд на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип.

Овој труд има вкупно 110 страници, 7 делови, 21 поглавје и 13 потпоглавја и вклучува и листа со објавени трудови во меѓународни списанија и презентации од научни собири како и учество на стручни конгреси и симпозиуми. Започнува со кратка содржина на македонски јазик и на англиски јазик, а потоа следи дел *Содржина* кој има 7 дела кои ги обработуваат посебно структурните делови на трудот и тоа: *Вовед, Цели, План за работа, Резултати, Дискусија, Заклучоци и Литература*. Вкупно има 32 табели и 30 слики и има поставено вкупно 24 нулти хипотези.

Во првиот дел 1 - Вовед има 10 поглавја, и 7 пот-поглавја, во кои се дава поблиско претставување на новиот вид на корона вирус наречен SARS CoV-2 и се дава теоретско објаснување на алергијата како болест која ја имаат испитуваните пациенти и нејзината клиничка слика и дијагностицирање.

Во вториот дел 2 - Цели има 3 поглавја каде што се опишани целите кои се значајни да се покажат со овој труд и хипотезите кои се изведени соодветно на нив. Дефинирана е една општа цел, 4 посебни цели и 19 поединечни цели. Опшатата цел е да се процени дали вирусната инфекција со SARS-CoV-2 влијае на нивото на имуноглобулин Е кај пациентите со алергиски заболувања и за нејзино докажување определени се 4 посебни цели и тоа да се покаже:

- дали кај пациентите со примарни алергиски заболувања дополнителното заражување со SARS CoV-2 има влијание на времето на лекување и тежината на болеста;
- дали инфламаторните фактори влијаат на пациентите со алергиски заболувања болни од КОВИД;
- дали има поврзаност на видот на алерген кон кој пациентот е алергичен со прележувањето на ковид;

- дали и кога инфекцијата со SARS CoV-2 го променува вкупното ниво на имуноглобулин Е кој е еден од белезите на алергиските заболувања.

Сите цели се докажуваат преку поединечните цели, посебните цели и општата цел и се детално обработени по следниот редослед:

- Нулта хипотеза X^0 : Вирусната инфекција со SARS-Cov-2 не влијае на нивото на имуноглобулин Е кај пациентите со алергиски заболувања;
- Нулта хипотеза $X^0(1)$: Кај пациентите со примарни алергиски заболувања, дополнителното заражување со SARS CoV-2 нема влијание на времето на лекување;
- Нулта хипотеза $X^0(2)$: Инфламаторните фактори не влијаат на пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирале со вирусот SARS CoV-2;
- Нулта хипотеза $X^0(3)$: Нема поврзаност на видот на алерген кон кој пациентот е алергичен со инфицирањето со вирусот SARS CoV-2;
- Нулта хипотеза $X^0(4)$: Инфекцијата со SARS CoV-2 не го променува вкупното ниво на имуноглобулин Е кај пациентите со алергиски заболувања;
- Нулта хипотеза $X^0(5)$: Вирусното заболување со SARS CoV-2 нема влијание на видот на алергиска дијагноза;
- Нулта хипотеза $X^0(6)$: Вирусната инфекција со SARS CoV-2 не предизвикува различна тежина на болеста кај пациентите со алергиски заболувања;
- Нулта хипотеза $X^0(7)$: Вирусното заболување со SARS CoV-2 не предизвикува различен рендгенолошки наод кај пациенти со алергиски заболувања;
- Нулта хипотеза $X^0(8)$: Вирусното заболување со SARS CoV-2 не ја променува сатурацијата на кислород кај пациентите со алергиски заболувања;
- Нулта хипотеза $X^0(9)$: Концентрацијата на интерлеукин - 6 нема влијание на пациентите со алергиски заболувања кои се заразиле со SARS CoV-2;
- Нулта хипотеза $X^0(10)$: Прокалцитонинот нема влијание на пациентите со алергиски заболувања кои се заразиле со SARS CoV-2;
- Нулта хипотеза $X^0(11)$: Ц-реактивниот протеин нема влијание на пациентите со алергиски заболувања кои се заразиле со SARS CoV-2;
- Нулта хипотеза $X^0(12)$: Феритинот не влијае на пациентите со алергиски заболувања кои се заразиле со SARS CoV-2;
- Нулта хипотеза $X^0(13)$: Вирусната инфекција со SARS CoV-2 не е причина за зголемување на нивото на тотален имуноглобулин Е (IgE) кај пациенти со алергиски заболувања;
- Нулта хипотеза $X^0(14)$: Алергенот домашна прашина (HP1) нема влијание врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARSCoV2;
- Нулта хипотеза $X^0(15)$: Алергенот мувли (MP1) нема влијание врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV-2;
- Нулта хипотеза $X^0(16)$: Алергенот треви (GP1) нема влијание врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV-2;
- Нулта хипотеза $X^0(17)$: Алергенот плевел (WP1) нема влијание врз пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со вирусот SARS CoV-2;
- Нулта хипотеза $X^0(18)$: Типот на дијагноза нема влијание кај пациентите со покачено ниво на имуноглобулин Е на можноста на добивање на COVID-19;
- Нулта хипотеза $X^0(19)$: Нема разлика во клиничката слика кај пациентите со покачено ниво на имуноглобулин Е;
- Нулта хипотеза $X^0(20)$: Интерлеукин-6 нема влијание кај пациентите со покачено ниво на имуноглобулин Е;
- Нулта хипотеза $X^0(21)$: Прокалцитонинот нема влијание кај пациентите со покачено ниво на имуноглобулин Е;
- Нулта хипотеза $X^0(22)$: Ц-реактивниот протеин нема влијание кај пациентите со покачено ниво на имуноглобулин Е;
- Нулта хипотеза $X^0(23)$: Феритинот нема влијание кај пациентите со покачено ниво на имуноглобулин Е.

Во делот 3 - План за работа има 4 поглавја и 6 потпоглавја каде што се претставени групите на пациенти кои се обработувани во истражувањето и испитувањата кои се изработени како и инструментите кои се користени во ова истражување. Вкупно учествуваа 195 пациенти поделени во 3 групи и тоа: група 1 (ИГ1) од пациенти со алергиски заболувања кои се 1-7 дена заразени со ковид, група 2 (ИГ2) пациенти со алергиски заболувања заразени со ковид 8-28 дена и група 3 (КГ) контролна група на пациенти со алергиски заболувања кои се ковид-негативни. Испитувањата се правени од примерок венска крв на испитаниците и се изработени имунолошки анализи за определување на концентрација на имуноглобулин Е, специфични имуноглобулин Е антитела кон инхалаторни алергени од групата на треви, мувли, плевел и домашна прашина, како и концентрација на инфламаторни фактори: интерлеукин-6, прокалцитонин, Ц-реактивен протеин и феритин. Користени беа автоматизирани имунолошки анализатори Immulite 2000xpi, AdviaCentaur и BN Prospec. За добивање на анамнеза и рендгенолошки податоци беше користен болничкиот информациски систем, а за статистичка обработка на податоците беше користена статистичката програма SPSS 23.0.

Резултатите се претставени во делот 4, поделени во 4 поглавја. Има даден табеларен и сликовит приказ на резултатите за утврдување на влијанието на времето на лекување и тежина на болеста кај пациентите кои освен примарната алергиска болест дополнително се заразиле со SARS CoV-2, резултати за утврдување на разликите во воспалителните биомаркери кај пациентите кои партиципираа во истражувањето, приказ на добиените резултати кои се однесуваат на тоталното ниво на IgE антитела, како и нивото на специфичните IgE антитела кон инхалаторни алергени кај пациентите од ова истражување, како и приказ на резултати од пациенти кои имаа покачени концентрации на тоталните имуноглобулин Е антитела. Приказите на резултатите се табеларни и со слики.

Во делот 5 – Дискусија се обработени податоци од поранешни испитувања кои се поврзани со трудот заедно со толкување на резултатите добиени по обработката на добиените податоците од истражувањето. Дадено е и лично толкување и објаснување на воочените промени за време на испитувањето.

Со оглед дека се соочуваме со нова болест за која не постојат голем број на претходни истражувања за споредба и поткрепа на добиените резултати, дел од достапните информации се соодветно презентирани.

Пациентите со алергиски заболувања се посебна популација со свои карактеристики и затоа се разгледувани како посебен предизвик кога е во прашање новиот SARS CoV-2 вирус. Добро е познато дека за започнување на алергиска реакција како тригер може да биде и некој вирус. Респираторните вируси се најчестиот предизвикувач на егзацербации на астма. Сите вируси не влијаат подеднакво на пациентите со астма. Некои вируси како што се грипот и риновирусот имаат поголема веројатност да предизвикаат напад на астма отколку другите.

Една од најважните компоненти на имунолошката хиперсензитивност е имуноглобулинот Е, кој е исто така значаен и кај алергиите, и кој учествува во хиперактивноста на имунолошкиот систем на различни фактори. Луѓето со алергии имаат имунолошки системи кои претерано реагираат на вообичаени безопасни материи во нивното живеалиште. Активноста на IgE антителата предизвикува ослободување на хепарин, хистамин и некои други цитокини.

Овие супстанции предизвикуваат и системски реакции, особено во респираторниот тракт, предизвикувајќи на пример астма, која има сличност со респираторниот дистрес забележан кај COVID-19. Затоа, со оглед на суштинската улога на IgE кај алергиите и нивната поврзаност со вирусните инфекции, од клучно значење е да се проучи неговата улога во инфекцијата со SARS CoV-2. Ин витро студиите покажаа дека производството на специфични IgE антитела за различни вируси и способноста на IgE да потисне некои вируси укажуваат на важната улога на IgE или укажуваат на специфичната IgE експресија против вирусот во вирусната патогенеза.

Покрај тоа, неодамнешните податоци од модели на глупци сугерираат дека развојот на астма по тешка респираторна инфекција може да се избегне поради производство на антивирусни IgE антитела. Оттука, оваа нова парадигма помага да се најдат и да се развијат

идни терапии за спречување или подобрување на атописката болест по прележување на вирусот. Така IgE може да претставува нов маркер за човечки вирусни заболувања и исто така може да игра и функционална улога во патогенезата на вирусните болести.

Инфламаторниот одговор предизвикан од брзата репликација на SARS CoV-2 и клеточното оштетување може да предизвика да се активираат макрофагите и моноцитите и да поттикнат ослободување на цитокини и хемокини. Тие пак ги привлекуваат имунолошките клетки и го активираат имунолошкиот одговор, што доведува до цитокинска бура и влошување на состојбата на болниот.

Неколку воспалителни маркери имаат добра точност за следење и проценка на тежината на болеста и ризикот за фатален исход. Инфламаторните фактори како што се интерлеукин-6 (IL-6), прокалцитонин (PCT), Ц-реактивен протеин (CRP), феритин (FER) и стапка на седиментација на еритроцитите (ESR) се пријавени дека се значително поврзани со висок ризик од развој на тешка форма на COVID-19.

По статистичката обработка на податоците за пациентите од истражувањето кое е основа на овој труд произлегоа одговорите на поставените хипотези.

Во однос на описните разлики помеѓу пациентите од трите групи кои учествуваа во истражувањето може да се заклучи дека во групата ИГ2 (пациенти со алергиски заболувања 8-28-ми ден од заразување со SARS CoV-2) има сигнификантно постари пациенти (средна вредност 56,8 години) отколку во другите две групи, додека групата ИГ1 (пациенти со алергиски заболувања 1-7-ми ден заразени со SARS CoV-2) беа најмлади (52,7), а КГ (пациенти со алергиски заболувања негативни на SARS CoV-2) имаа средна вредност 54,8 години. Групите беа со идентична полова дистрибуција.

Со цел да се објасни кои разлики ги прави дополнителното заразување со SARS CoV-2 вирусот кај пациентите кои имаат примарни алергиски состојби се анализираа видот на алергиска дијагноза, времето на лекување и тежина на болеста како и измерената сатурација и добиениот рендгенолошки наод кај трите групи на пациенти.

Од добиените податоци може да се заклучи дека има статистички сигнификантна разлика во застапеноста на алергиските дијагнози помеѓу трите групи на пациенти. Односно кожни заболувања има најмногу во КГ, додека горнореспираторни дијагнози има најмногу во ИГ1 додека долнореспираторни дијагнози има најмногу во групата ИГ2.

Јасно се гледа дека болните од COVID-19 кои биле болни 1-7 дена имаат почесто горнореспираторни алергиски заболувања како алергичен ринит кој е најчест, додека пациентите кои се испитувани во реконвалесцентен период, 8-28 дена, имаат долнореспираторни алергиски дијагнози, а најчесто астма. Со тоа се заклучува дека вирусното заболување со SARS CoV-2 вирусот има влијание на видот на алергиска дијагноза.

Понатаму беа анализирани групите на пациенти во однос на тежината на клиничка слика која потполно кореспондира со времетраењето на лекувањето. Има сигнификантна разлика во рапределбата на пациентите по овие два белези, при што дистрибуцијата на пациентите од групата ИГ1 е во групата на лесна клиничка слика и сите 65 пациенти беа на домашно лекување. Групата ИГ2 имаше 47,2% пациенти кои беа лекувани во времетраење од 14 дена и 52,3% пациенти со средна и тешка клиничка слика кои беа лекувани до 28 дена. Ниту еден пациенти од ниту една група немаше смртен исход иако имаше висок процент на пациенти со тешка клиничка слика на ковид. Поради постоењето на сигнификантна разлика помеѓу групите на пациентите од истражувањето се заклучува дека вирусното заболување со SARS CoV-2 предизвикува различна тежина на болеста и времетраење на лекување на пациентите со алергиски заболувања.

Дистрибуцијата на пациентите во однос на рендген наодите укажува на тоа дека ИГ1, односно групата која има акутен ковид има типичен рендгенолошки наод со дамчестолентести засенчувања без консолидација. Додека групата ИГ2 има потешки рендген наоди и 60 пациенти од вкупно 65 имаа развиено пневмонија поради која беа на кислородна поддршка, а 5 пациенти беа на кислородна терапија со апарат за воздух под притисок.

Соодветно на тоа измерената сатурација е во нормалниот ранг кај првата група ИГ1 кои имаа добар рендген наод, а сатурацијата паѓаше во пониски вредности кај пациентите со развиена парцијална или масивна пневмонија и до 70%. И покрај лошите ризик-

фактори групата ИГ2 немаше ниту еден смртен исход и пациентите беа излечени најдолго за 28 дена. Поради тоа што дистрибуцијата на рендген наодите е сигнификантно различна кај испитуваните групи, се дава заклучок дека вирусното заболување со SARS CoV-2 предизвикува различен рендгенолошки наод кај пациентите со алергиски заболувања. Исто така, се заклучува дека вирусната инфекција со SARS CoV-2 предизвикува различен степен на сатурација на кислород во крвта кај пациентите со алергиски заболувања.

Со добивање на заклучоците за овие поединечни цели се покажува дека дополнителното заражување со SARS CoV-2 на пациентите со алергиски заболувања предизвикува промена на времето на лекување и тежината на болеста.

Смртноста е еден од главните проблеми на новата болест и постоењето на ризик фактори и хронични болести се сметаат за главна причина на високата стапка на смртност на SARS CoV-2. Но, во истражувањето иако сите испитаници имаа историја на алергиски заболувања немаше ниту еден смртен исход. Иако ИГ2 имаше пациенти со потешка клиничка слика и сигнификантно постари пациенти, а возраста е еден од ризик-факторите за смртност кај болните од COVID-19 сепак немаше ниту еден пациент со смртен исход.

Како што споменав и времето на лекување кај ИГ2 беше сигнификантно подолго отколку испитаниците од ИГ1 и со тоа би се очекувало поголем ризик за настанување на смртен настан, сепак кај пациентите со алергиски заболувања немаше воопшто ниту еден смртен случај. Тоа ни дава за право да заклучиме дека оваа група на пациенти кои имаат алергиски заболувања се посебен вид на популација која не ги следи вообичаените очекувања за исходот од болеста, односно кај овие пациенти има некоја причина поради која тие се повеќе заштитени од смртен исход од останатата популација кога се заразени со SARS CoV-2. Тоа е една добра подлога за понатамошни истражувања со кои ќе се откријат овие причини, што би дало можност на ист начин да се заштити и останатото население.

Влијанието на инфламаторните фактори кај пациентите кои се заразиле со SARS CoV-2 беше прикажано преку четирите прогностички најдобри показатели за ткивно и клеточно оштетување, а тоа се интерлеукин-6, прокалцитонин, Ц-реактивен протеин и феритин.

Со статистичката обработка се покажа статистички сигнификантна разлика во однос на нивото на интерлеукин 6 (IL-6) во трите испитувани групи ИГ1, ИГ2 и КГ. Пациентите од ИГ2 имаа значајно повисоки вредности за IL-6 од сите останати пациенти. Со тоа се заклучува дека нивото на IL-6 има влијание кај пациентите со алергиски заразени со вирусот SARS CoV-2.

Во однос на концентрацијата на прокалцитонин, статистичката обработка покажа сигнификантно повисоки серумски вредности на прокалцитонинот во групата ИГ2 која е група на реконвалесцентни пациенти односно заразени со SARS CoV-2 измерено во период од 8-28-ми ден од болеста. Поради тоа се заклучува дека нивото на прокалцитонин има влијание на пациентите со алергиски заболувања кои се заразени со вирусот SARS CoV-2.

Обработката на податоците за концентрацијата на Ц-реактивен протеин (CRP) кај пациентите од ова истражување даде информација дека има значајна разлика помеѓу групите ИГ2 и ИГ1 и ИГ2 и КГ, како и помеѓу ИГ1 и КГ. Тоа значи дека концентрацијата на CRP има влијание на пациентите со алергиски заболувања кои се заразени со вирусот SARS CoV-2.

Исто така се потврди и статистички сигнификантна разлика во вредностите за Феритин помеѓу трите групи. Повисоки вредности беа регистрирани кај пациентите од групата ИГ2 во однос на ИГ1 и КГ, како и ИГ1 наспроти КГ. Со тоа се заклучува дека концентрацијата на Феритинот има влијание кај пациентите со алергиски заболувања кои се позитивни на SARS CoV-2.

Со давање на одговор на поставените хипотези за овие поединечни цели се формира заклучокот за втората посебна цел. Тоа значи дека инфламаторните фактори влијаат на пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирале со вирусот SARS CoV-2.

Во истражувањето се обработи еден посебен дел за проверка на концентрациите на тоталните и специфичните IgE антитела кај сите пациенти кои учествуваа во него. Сигнификантно различни вредности на тотални IgE антитела имаше помеѓу групите ИГ1

и ИГ2 како и ИГ2 со КГ. Од тоа се гледа дека групите ИГ1 и КГ покажале слично ниво на IgE, додека заболените со SARS CoV-2 кои се во реконвалесцентна фаза од некоја причина го зголемиле нивото на IgE.

Причината може да биде поради активирање на секундарна имунолошка одбрана каде што имаат своја улога IgE антителата. Исто така, причина може да биде подолгото лекување за кое време се создаваат повеќе IgE антитела отколку во акутната фаза на COVID-19, кога во првите 7 дена нема доволно време да се зголеми нивото на IgE. Поради овие податоци се заклучува дека вирусното заболување со SARS CoV-2 е причина за зголемување на нивото на тотални IgE антитела кај пациентите со алергиски заболувања.

Пациентите со алергиски заболувања во претходни истражувања се покажа дека најчесто се позитивни на инхалаторни алергени од кои најчестите се: домашна прашина, мувли, треви и плевел. Со користената метода од точка 3.2.2. анализата беше направена користејќи ги комерцијално достапните панели: домашна прашина - DP1, мувли - MP1, треви - GP1 и плевел - WP1. Можностите на методата се да покажуваат хиперсензитивни реакции кај пациенти кои се алергични на овие алергени и тоа реакции кои по интензитет се означуваат како класа 0 - негативен наод, додека класите 1-6 се позитивен наод со позитивна градација од најслаба реакција кон најинтензивна алергиска реакција. Мерењето е квантитативно, а како аналит кој се докажува е нивото на циркуирачки специфичен IgE кој се формира кон испитуваниот алерген. Податоците укажаа на тоа дека нема сигнификантни разлики во дистрибуцијата на вредностите на класите на алергиски реакции на ниту еден од четирите испитувани панели на инхалаторни алергени. Со тоа се заклучува дека видот на алерген нема влијание кај пациентите со алергиски заболувања кои се заразиле со SARS CoV-2.

Со одговарањето на овие поединечни цели се формира заклучок дека видот на алерген кон кој пациентот е алергичен нема поврзаност со инфицирањето со вирусот SARS CoV-2.

Но, поради статистички добиените резултати кои укажаа на тоа дека вирусното заболување со SARS CoV-2 е причина за зголемување на нивото на тотално IgE кај пациентите со алергиски заболувања, во еден посебен дел се анализираа само пациентите кои имаа покачени вредности на овој имуноглобулин како најзначаен белег на хиперсензитивните реакции.

Сигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на дијагнозите кај пациентите со покачени вредности на IgE, односно кај испитуваната група најчести беа пулмолошки заболувања, а кај контролната група дерматолошки заболувања. Тоа укажува дека пациентите со пулмолошки алергиски болести почесто се заразуваат со SARS Cov-2. Поради тоа, се заклучува дека видот на алергиска дијагноза има влијание кај пациентите со покачено ниво на IgE на можноста за инфекција со SARS CoV-2.

Од обработката на податоците за клиничката слика кај пациентите со покачени вредности на IgE се гледа дека има сигнификантна разлика во истата и најчесто застапени се пациенти со тешка клиничка слика. Со тоа се заклучува дека има разлика во клиничката слика кај пациентите со покачени вредности на IgE.

Понатаму се анализираа вредностите на сите инфламаторни фактори кои се значајни за COVID-19. Од добиените резултати се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу вредностите на IL-6, прокалцитонин, CRP и феритин кај испитуваната и контролната група на пациенти кои имаа покачени вредности на IgE и со тоа се заклучува дека има разлика во концентрациите на инфламаторните фактори IL-6, прокалцитонин, CRP и феритин кај пациентите со алергиски заболувања кои имаа покачени вредности на IgE.

Со одговарање на поставените нулти хипотези од овие поединечни цели се дефинира заклучокот дека поради гореспоменатите причини се променува вкупното ниво на имуноглобулин E антитела кај пациентите со алергиски заболувања.

Покачувањето на вредности на имуноглобулинот E е тесно поврзано со активирањето на инфламаторните фактори кои се вклучени во имунолошката одбрана и се пропорционални. При алергиски заболувања нема активирање на овие фактори и затоа контролната група која е сочинета од пациенти кои не се заразиле со вирусот SARS CoV-2 нема покачени концентрации на истите, а сепак дел од пациентите имаат покачено ниво на IgE.

Пациентите имаат покачено ниво на IgE иако не се во контакт со алерген кон кој имаат хиперсензитивна реакција, но се во контакт со вирус кој е на некој начин тригер на синтеза на имуноглобулин Е, посебно кај реконвалесценти кои поради тежината на болеста имаат потреба од подолго лекување. Тоа укажува на тоа дека имуноглобулинот Е има и многу важна секундарна одбранбена улога при инфекција со SARS Cov-2, додека инфламаторните фактори учествуваат во примарна одбрана од вирусот.

Пациентите кои имаат алергиски заболувања имаат веќе зголемени нивоа на имуноглобулин Е формирани кон некој алерген и кога истите тие пациенти бидат инфицирани со SARS CoV-2 имаат веќе активирана секундарна одбрана што се претпоставува дека е причина зошто кај пациентите со алергии нема смртни случаи. Понатамошни истражувања се потребни за да се поткрепат овие претпоставки кои даваат едно многу важно и ново значење на имуноглобулин Е антителата.

Во делот 6 - Заклучоци ги има четирите главни заклучоци кои ја докажуваат општата цел поради која е направено ова истражување. Тоа се: Зголемувањето на имуноглобулин Е антителата кај пациенти со COVID-19 со историја на алергиска реакција е интензивирана во реконвалесцентна фаза на COVID-19, односно во 8 до 28 ден од болеста; Инфламаторните фактори влијаат на пациентите со алергиски заболувања кои се инфицирани со SARS CoV-2, нивната активност постепено се зголемува и е најинтензивна во реконвалесцентната фаза кога се активира и продукцијата на имуноглобулин Е кој добива улога на секундарен фактор на инфламација; Нема поврзаност на видот на алерген кон кој се формираат имуноглобулин Е антителата, бидејќи кај пациентите заразени со SARS CoV-2 иницијатор за формирање на антителата е вирус, а не алергија; Повисокото ниво на ИгЕ има заштитна улога кај пациентите со алергиски заболувања при прележување на COVID-19 и постоењето на хронична болест како што е некој вид алергија не е ризик-фактор за смртност од вирусна инфекција со SARS CoV-2.

Последен дел е делот 7 - Литература кој е листа на 133 користени библиографски податоци, главно од понов датум, но и базични литературни единици што се релевантни за обработените проблеми во докторската дисертација преку кои се добиваат соодветни сознанија за истражувачката актуелност на оваа тематика, како и интересот за апликативните вредности, со кои ќе располага готовата докторска дисертација.

Научен придонес

Докторската дисертација на кандидатката Верица Јаќимоска, изработена под менторство на проф. д-р Биљана Ѓорѓеска, редовен професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, како интерен ментор, и проф. д-р Татјана Кадићкова-Пановска, редовен професор на Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, како екстерен ментор, е напишана јасно, на соодветно научно и стручно ниво. Изработката на оваа докторска дисертација е согласно со принципите за научно истражување. Научниот пристап е внимателно избран и методолошки современ. Поставените цели се комплетно реализирани, а добиените резултати се соодветно презентирани и обработени со научно и применето аналитичко и биохемиско значење. Добиените резултати се сумирани и од нив концизно се изнесени заклучоците од истражувањето, со што кандидатката дава значаен придонес за утврдувањето на влијанието на новата вирусна инфекција со SARS CoV-2 врз нивото на IgE антителата кај пациентите со алергии. Дополнително, изведените заклучоци претставуваат значаен придонес за прецизен клиничко-биохемиски пристап во третманот и следењето на комбинацијата вирусна инфекција со SARS CoV-2 и алергиски заболувања.

Резултатите што се презентирани во ова истражување овозможуваат добивање на сознанија што се од особена важност за научната јавност од областа на клиничка биохемија, бидејќи се добиваат одговори на голем број прашања поврзани со новата болест COVID-19 и промените кои ги предизвикува кај пациентите со алергиски заболувања, а добиените заклучоци се со големо значење, што претставува добра основа за понатамошни испитувања во оваа област.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатката м-р спец. Верица Јакимоска пред одбраната на докторската дисертација ги објавила следниве научни трудови:

1. Marina Chubrinoska and **Verica Jakjimoska** (2022) Vitamin D status in Covid-19 patients and it's influence on disease severity. Journal of Medical Biochemistry 2022; 41 (3) 401. ISSN 1452-8258

2. **Verica Jakjimoska** (2021) Concentration of total Immunoglobulin E level in serum of patients with SARS CoV-2 viral infection Knowledge - International Journal, Scientific Papers 47(4):617-620. ISSN 2545-4439

Verica Jakjimoska and Biljana Gjorgjeska (2020) Sesame allergy: a growing food allergy of global proportions? Knowledge - International Journal, Scientific Papers, 38.4 (4). ISSN 2545-4439

Verica Jakjimoska and Biljana Gjorgjeska (2020) Therapeutic drug monitoring of valproic acid through plasma concentration. Macedonian Pharmaceutical Bulletin, 66 (1). pp. 5-6. ISSN 1857 - 8969

Verica Jakjimoska and Biljana Gjorgjeska (2019) Proving immunoglobulin E mediated allergy with allergotestes and interpretation of results. Knowledge - International Journal, Scientific Papers, 35 (4). pp. 1215-1219. ISSN 2545-4439

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Влијанието на вирусната инфекција со SARS CoV-2 врз серумското ниво на имуноглобулин Е кај пациенти со алергиски заболувања” / „The impact of viral infection with SARS CoV-2 on serum level of Immunoglobulin E in patients with allergic disease“, пријавена и изработена од кандидатката м-р спец. Верица Јакимоска и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран, јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални резултати во областа на клиничката биохемија.

Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на **Наставно-научен совет на докторски студии на Кампус 3** да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Влијанието на вирусната инфекција со SARS CoV-2 врз серумското ниво на имуноглобулин Е кај пациенти со алергиски заболувања”, пријавена и изработена од кандидатката м-р спец. Верица Јакимоска, и да ѝ одобри јавна одбрана на истата.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска,

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, претседател, с.р.

Проф. д-р Биљана Ѓорѓеска,

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, ментор и член, с.р.

Проф. Татјана Кадифкова-Пановска,

Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, екстерен ментор и член, с.р.

Проф. д-р Бистра Ангеловска, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип,

член, с.р.

Проф. д-р Милка Здравковска,

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, член, с.р.