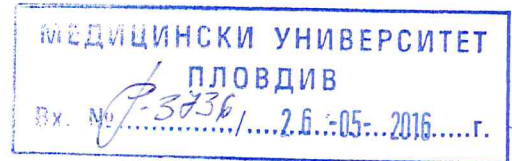


СТАНОВИЩЕ



от Проф. Д-р Захари Захариев, дмн

относно Дисертационния труд на Д-р Георги Светославов Славов

на тема:

„Клинико-лабораторно проучване на серумните нива на витамин Д и цитокини при пациенти с пристъпно-ремитентна Множествена склероза”

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор”

по научна

специалност 03.01.19 – Неврология

съгласно Заповед № Р-1128/17. 05. 2016 г на Ректора на МУ-Пловдив

Множествената склероза е социално значимо заболяване и е едно от стоте най-тежки заболявания в света, протичащо с тежка инвалидизация с относително голямо разпространение в България(44,5 / 100000). Тя е имунообусловено заболяване, с неясна етиология и лечение с недостатъчна ефективност. От клинична гледна точка има разнообразно протичане, най-често пристъпно- ремитентно. Недостатъчно в световен мащаб, както и у нас са изяснени факторите, които повлияват нейния дебют, хронично прогресивното развитие и ефекта от лечението. Представянето на научни доказателства от коректно проведени проучвания, ще допринесат за минимизиране на МС риска, за провеждане на адекватна профилактика, за повишаване ефекта от лечението. Тези съображения обосновават актуалността на темата на настоящия дисертационен труд.

Дисертационният труд на Д-р Славов е структуриран съгласно възприетия в България стандарт за получаване на научната степен „Доктор”. Обемът е от 155 стандартни страници. Съдържа: 1. Увод(8стр.); 2. Литературен обзор(37 стр.); 3. Цел и задачи (1стр.); 4.Клиничен контингент и методи (11стр.); Резултати от собствени проучвания (30 стр.) Обсъждане(18стр.); 6. Изводи(1 стр.): Приноси (1стр.); Библиография-използвани са 225 литературни източника, от които 11 на български език и 214 на латиница. Дисертацията е онагледена с 11 фигури, 27 таблици и 6 приложения.

Литературният обзор е написан аналитично и в същия момент критично, което определя личното отношение на автора при избора на поставените цели и задачи. Структурно обзорът е сходен с изложението на собственото проучване. Той завършва с изводи за промените на имунните показатели и на 25(OH)D/1.25(OH)2D по отношение на болестната активност при МС. Това дава възможност на автора да формулира прецизно работните хипотези и да определи целта на дисертацията и произтичащите от нея задачи.

Целта е точно формулирана - Да се оценят промените в серумните концентрации на вит. „Д“ и проинфламаторните и антиинфламаторните фактори, връзката им с фазата на пристъп и ремисия и с тежестта на неврологичен дефицит. Задачите са поставени логично съобразно целта.

Проведено е проучване случай – контрола. Клиничният контингент е правилно избран, като са определени обектът на наблюдение, логичната и техническата единица, органът и признаците на наблюдение, включващите и изключващите критерии.

Проучването включва 46 болни с МС и 40 здрави лица, предварително определени съгласно изискванията на статистиката за необходим брой единици на наблюдение. Всички лица са регистрирани през двата астрономически зимни периода в страната: м.октомври 2012 год./м.май 2013 год., м.октомври 2013 год./м.май 2014 год. Оценката за промените на показателите е направена при 86 лица, регистрирани през тези периоди, въз основа на Справка от Института по Метеорология и Хидрология при БАН за броя на ясните и слънчеви дни /двата показателя през двата периода са разположени в зоната на нормалното разсейване около средната многогодишна стойност/.

В дисертацията си Д-р Славов използва богат набор от методи: клинични, лабораторни и статистически за решаването на целта и определените задачи. Методите са подбрани грижливо и адекватно.

Главата „Собствени резултати“ е структурирана на базата на следните подзаглавия: описание на контингента, оценка на неврологичния дефицит, промени в серумните концентрации на 25(OH)D и на имунните показатели. Описанието на контингента пациенти и здрави е направено съобразно възрастта, а на болните с МС и според началото и продължителността на заболяването. Неврологичният дефицит е определен чрез скалата EDSS през периодите на пристъп и ремисия.

Много съществено място в дисертацията имат резултатите от промените на серумните нива на 25(OH)D и връзката им със степента на неврологичен дефицит и риска от възникване на МС. Данните са представени и анализирани при подгрупите на контингента чрез прецизна статистическа обработка. Направени са изводи за корелациите на нивата на витамин Д през двата периода с изследваните цитокини. Регистрирана е обратна връзка между нивата на 25(OH)D в пристъп и степента на неврологичен дефицит през този период.

Другата основна насока на дисертацията е представена убедително и точно, а именно: резултатите от промените на изследваните имунологични показатели. Тук са изложени серумните концентрации на цитокините при клинично здравите лица, при болните в пристъп и ремисия, както и данните от съпоставката между тях. Съществен интерес представлява сравнението на нивата на антиинфламаторните цитокини в пристъп и ремисия, както и съпоставката между промените на цитокините и степента на неврологичен дефицит през двата клинични периода. Това хвърля светлина върху ролята на проинфламаторните и антиинфламаторните фактори.

Получените резултати от проучването са представени изчерпателно и ясно. Правят впечатление прецизната статистическа обработка, която е необходимо условие за получаване на достоверни резултати, както и доброто онагледяване.

Обсъждането на собствените резултати е съответно на целта и на задачите и има следните насоки: 1. Клинична характеристика на контингента и промени в неврологичния дефицит в пристъп и ремисия; 2. Промени в концентрацията на 25(OH)D и връзката им със степента на неврологичния дефицит и риска от възникване на болестта; 3. Промени в концентрациите на IFN γ , IL17, TNF α , IL4, TGF β , IL10 в пристъп и ремисия и връзката им с неврологичния дефицит; 4. Оценка на връзката между промените на серумните нива на 25(OH)D, на цитокините и тежестта на дефицит.

Обсъждането е задълбочено. То е сравнително с налични резултати от други литературни източници, като по този начин д-р Славов е успял да подчертае собствените си достижения и да ги разграничи от доказаното до момента.

Дисертационният труд завършва със заключение и изводи.

В заключението са представени основните мотиви за извършването на това проучване, както и неговото значение за българския контингент, изхождайки от литературните данни и особеностите на климатичните условия и връзката им с характеристиките на заболяването у нас.

Изводите са точно формулирани на базата на статистическите данни и произтичат от получените резултати, както следва:

1. 71.1% от пациентите в пристъп са с дефицит на 25(OH)D нивата в серума.
2. Серумните концентрации на 25(OH)D при болните са по – ниски от тези на здравите и през двата периода, като през екзацербацията разликата е сигнификантна.
3. При настъпване на клинично подобрене серумните концентрации на 25(OH)D са значимо по – високи в сравнение с тези от периода на утежнен неврологичен дефицит, но остават в прага приет за недостатъчност.
4. Серумните концентрации на 25(OH)D в пристъп негативно корелират с тежестта на дефицит по EDSS.
5. Установена е имуномодулираща активност на 25(OH)D върху риска от възникване на МС.
6. Серумните концентрации на IFN γ , IL4, TGF β 1 обективно отразяват активността на болестта през двете фази – пристъп и ремисия.
7. Степента на неврологичен дефицит /EDSS/ в пристъп зависи от серумните нива на 25(OH)D, IL17 и TNF α през този период.

Дисертацията е написана на правилен, ясен и точен български език. Нямам съществени препоръки. На места се намират някои правописни грешки. Работата е лично дело на д-р Славов и е изпълнена прецизно. Приносите са оценени от дисертанта адекватно:

1. С научно-теоретично значение: за първи път у нас се проучват 25(ОН)D нивата в серума при болни с МС и причинно-следствената връзка на серумните концентрации на 25(ОН)D, изследваните цитокини с тежестта на дефицит при МС в пристъп и ремисия.

2. С научно-приложно значение:

- Има основание да се мониторира 25 (ОН)D нивата в серума с цел
- лечение и профилактика на болните с хиповитаминоза „Д“, чрез разработване на терапевтични и / или хранителни режими;
- Има основание да се проучва терапевтичния потенциал на вит. „Д“
- за модифициране на болестния ход;
- Проследяването на някои цитокини в пристъп и ремисия при МС е критерий за оценка на имунната възпалителна активност.

Наукометрични показатели:

Показател	Изисквания	Резултати на кандидата
Публикации, свързани с темата на дисертацията	3 в реферирани периодични списания*	6- 1 от тях е в списание с impact rang.
В международни списания	1	2
Под печат	1	1
Публикации с IF	Няма изисквания	1- IF 2.406
Научни съобщения	Няма изисквания	4- 2 от тях са в чуждестранно списание
Impact Factor	Няма изисквания	Общ от цитирания и публикации: 12,75 Индивидуален: 2,32

На базата на публикациите си Д-р Славов е поканен за участие и участва в международен научен проект, свързан с витамин Д.

Д-р Г. Славов има три международни цитирания, едното с IF 5,964, второто с IF 4,376.

В заключение, като оценявам актуалността на проблема, прецизността на изпълнението на дисертацията, с решаване на целта и задачите, както и постигнатите приноси и общата научна активност на докторанта считам, че дисертационният труд има всички достойнства за присъждане от научното жури на Д-р Георги Славов на образователна и научна степен „Доктор” по научната специалност Неврология за дисертационния труд на тема „Клинико-лабораторно проучване на серумните нива на витамин „Д” и цитокини при пациенти с пристъпно-ремитентна Множествена склероза”.

Дата: 25.05.2016 г.

гр. Пловдив


Проф. Д-р З. Захариев, д.м.н.