

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. д-р Димитър Богданов Масларов, дм
външен член на Научното жури

относно дисертационен труд за присъждане на научната и образователна
степен „доктор“ на тема:

„Клинико–лабораторно проучване на серумните нива на витамин Д и
citoкини при пациенти с пристъпно–ремитентна множествена склероза“

*Автор: Д-р Георги Светославов Славов, Катедра по Неврология, Медицински
Факултет на Медицински Университет – Пловдив, в област на висшето
образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1
Медицина, и научна специалност „Неврология“.*

*Рецензията е изготвена съгласно Заповед № Р-1128/17. 05. 2016 г. на
Ректора на Медицински университет – Пловдив, Чл. кор. Проф. Д-р Ст.
Костянев, дмн*

Обучение и кариерно развитие

Д-р Георги Светославов Славов е роден през 1986г. Завършил е Френската езикова гимназия в гр. Пловдив през 2005г. и Медицински Университет, гр. Пловдив, специалност „медицина“ през 2011г. От 2012г. е зачислен като редовен докторант към Катедрата по Неврология към МУ-Пловдив и оттогава е специализант към Клиниката по Нервни болести. Д-р Славов води упражнения на студенти медици, дентални медици и изнася тематични упражнения, свързани с имунообусловени неврологични заболявания, участва в практическата работа на звеното, съгласно Регламента посочен в Правилника на МУ-Пловдив, от 2014г. Член е на Българския лекарски съюз, Сдружение „Българско дружество по неврология“ и Съюза на учените в гр. Пловдив. Дисертантът редовно участва в национални и международни конгреси. Провел е едноседмичен курс на обучение по Невроимунология в гр. Порто, Португалия, 2013г.

Структура на дисертационния труд

Дисертацията е написана на 169 стандартни страници и съдържа: въведение 3 стр., литературен обзор 37 стр., материал и методи 11 стр., собствени проучвания 30 стр., обсъждане 18 стр., изводи 1 стр., приноси 1 стр. Книгописът включва 225 литературни източници – 11 на кирилица, 214 на латиница, като една четвърт от заглавията са от последните 5 години. Дисертационният труд е онагледен с 27 таблици, 11 фигури и 6 приложения.

Дисертационният труд е структуриран правилно, съгласно възприетите стандарти за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ и изискванията, посочени в Правилника на МУ-Пловдив, 2014 г.

Актуалност на разработената теза

Представеният труд разглежда съвременен аспект от патогенезата на социално значимо имунообусловено заболяване с мултифакторна етиология. Проучва се значението на витамин Д за нарушения имунен толеранс в организма и в кумулирането на неврологичен дефицит. Регулаторният имунен дисбаланс е с определящо значение за хронично прогресивното развитие на патологичния процес и за ефекта от лечението. В нашата страна болестността от множествена склероза (МС) е двукратно повишена за сравнително кратък период от 17 години (1983 – 2000 г.). От такъв аспект проучвания за взаимодействието между фактори от околната среда и тяхната роля в патогенезата на болестта са обосновани и необходими. Доказването на научни факти за причинно–следствена зависимост на промените на 25(ОН)D нивата в серума, с динамиката на имунни и клинични показатели за болестна активност е аспект от съвременна концепция за комплексно контролиране на патологичния процес чрез съвместяване на подходящи имуноефективни препарати.

Проучвания по темата от известни автори и колективи са доказателство за актуалност. Цитирания на разработената теза в списания с IF потвърждават нейната значимост (CNS Drugs 2014, Drug Discovery Today 2014).

Теоретична подготовка в изследваната област

Литературният обзор е изложен на 37 страници. В отделни подраздели е представена, анализирана и обобщена актуална научна информация относно:

- съвременната теза за етапите на възпаление от периферията до структурите в ЦНС с данни от значими експериментални и клинични наблюдения; епидемиологични и популационно – генетични изследвания, обосноваващи настоящата представа за участие на фактори от околната среда в нарушения имунен толеранс на организма;

- екзогенни фактори, които повлияват метаболитното активиране на витамин Д и са във връзка с честотата на разпространение на болестта; експериментални резултати, които изграждат хипотеза за имуномодулираща активност на витамин Д;

- изследвания от лечение на МС пациенти с витамин Д метаболитите в различни дозови режими и продължителност на курса.

Представената информация е изчерпателна, разкрива факти и тенденции, които са нова и съществена страна от патогенетичния модел на МС. Анализът на използваните данни с елементи на критично отношение показва, че авторът познава значимите постижения и дискуссионните въпроси в областта, а това е предпоставка за правилна оценка на собствените резултати.

Цел и задачи

Целта е формулирана като оценка на промените в серумните концентрации на 25(OH)D, IL4, IL10, TGFβ1, IL17, IFNγ, TNFα, връзката им с фазите на пристъп и ремисия, и с тежестта на неврологичен дефицит през двата периода. Съответни на целта са поставените 6 задачи. Целта и задачите са ясно формулирани.

Контингент и методи

Проведено е проучване случай – контрола при 86 лица през два астрономически зимни периода в страната – м. октомври 2012г./м. май 2013г., м. октомври 2013г./м. май 2014г. Участниците са разпределени в две съпоставими групи: 46 болни с пристъпно-ремитентна множествена склероза и 40 контроли. Приложени са актуални критерии за диагноза, пристъп, определени са включващи и изключващи критерии. Оценката за промените на показателите е направена при контингента от 86 лица, регистрирани през двата периода. Основанията са: справка, изготвена от Института по метеорология и хидрология към БАН и данните за синтеза на витамин Д. Анализът на броя на

ясните и слънчевите дни показва, че и двата показателя през двата периода са разположени в зоната на нормалното разсейване около средната многогодишна стойност. 80 % от серумната концентрация на 25(OH)D е резултат от синтез на cholecalciferol след ултравиолетово огряване. Пациентите са изследвани двукратно: по времето на пристъп и по време на ремисия (най – малко два месеца след пристъпа). При всички болни се изследвани:

- степен на неврологичен дефицит /EDSS/,
- серумни нива на 25(OH)D, и
- на посочените цитокини през двата клинични периода.

Лабораторните показатели при пациентите са сравнени с тези при контролите. Анализът на получените данни е оценен чрез адекватно подбрани статистически методики.

Основни резултати и тяхното значение за решаване на поставената цел

Получени са следните доказателства по основните насоки на изследователската дейност:

- Установена е обратна връзка между 25(OH)D нивата в серума и тежестта на дефицит в пристъп;
- Установена е зависимост на дефицита в пристъп със серумните концентрации на 25(OH)D, TNF α , IL17;
- Серумният дефицит на 25(OH)D е свързан с 3.43 пъти по–висок риск от възникване на МС;
- При настъпване на клинично подобрене 25(OH)D нивата са значимо по–високи в сравнение с тези от периода на утежнен неврологичен дефицит;
- Серумните концентрации на 25(OH)D при болните са по–ниски от тези на здравите лица и през двата периода, като през екзацербацията разликата е сигнификантна;
- Серумните концентрации на IFN γ , IL4, TGF β 1 обективно отразяват активността на болестта през двете фази.

Приноси на дисертационния труд

Приносите са с научно и практическо значение.

- Допринасят за утвърждаване на хипотезата на участие на витамин Д в риска от възникване на МС и в патогенезата на болестта.
- Обосновават теоретична предпоставка да се проучва терапевтичният потенциал на витамин Д за модификация на хода на болестта при определен клиничен профил на МС.
- Показват необходимост от мониториране на 25(OH)D нивата в серума с цел лечение и профилактика на МС болните с хиповитаминоза Д, чрез разработване на терапевтични и/или хранителни режими.

Наукометрични показатели

Представени са 6 публикации, 4 участия с научни съобщения, едно участие в международен проект, свързан с витамин Д. Четири от публикациите са въз основа на резултати от проучването: 1 от тях е под печат в списание с impact rang, 3 са в реферирани списания. Останалите 2 публикации са свързани с темата на дисертацията – профил на цитокинната секреция при болни с ПРМС, едната е в списание с IF, втората е в международно списание.

Представени са 4 участия с научни съобщения, 2 от които в чужбина.

Представени са две покани за участие на Д-р Славов в: Disorders Summit, San Francisco през юли 2015 г., което е реализирано и в международен проект, като водещ изследовател от България, „Сезонно и географски зависима регулация на витамин Д“, което също е осъществено.

Представените 3 цитирания са от чужди автори – 2 в списания с IF.

Дисертантът е първи автор в 4 от публикациите и в 3 от съобщенията, и има определящ принос за научната продукция.

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, от които 2 са в чуждестранно списание
Impact Factor	Няма изисквания	Общ IF от цитирания и публикации: 12,75 Индивидуален: 2,32

Аворефератът е структуриран съобразно изискванията. Съдържанието му съответства напълно на дисертационния труд.

Докторантът се е съобразил с отправените от мен препоръки на разширения Катедрен съвет.

Заклучение

Дисертационният труд на д-р Георги Славов е оригинален. Посветен е на проблем с голямо биологично и медико-социално значение. Приносите са с определено научно-теоретично и приложно значение.

Въз основа на изложеното, убедено препоръчвам на почитаемите членове на Научното жури да оценят по достойнство представения труд на Д-р Георги Светославов Славов и да гласуват положително за присъждане на научната и образователна степен „доктор” в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина, и научна специалност „Неврология”.

25. 05. 2016 г.

гр. София

Проф. д-р Димитър Масларов, дм