



СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Стефка Георгиева Мантарова – Вълкова, дм

Клиника по нервни болести, МБАЛ Пловдив към ВМА София

Относно: Дисертационен труд на д-р Георги Светославов Славов, редовен докторант към Катедра по Неврология при Медицински факултет на Медицински университет – Пловдив за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ по професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност Неврология (03.01.19), съгласно Заповед № Р-1128/17.05.2016 г на Ректора на МУ-Пловдив

Тема на дисертационния труд: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО ПРОУЧВАНЕ НА СЕРУМНИ НИВА НА ВИТАМИН Д И ЦИТОКИНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Научен ръководител: проф. д-р Захари И. Захариев, дмн

Дисертационният труд на д-р Георги Славов е посветен на проучване на ролята на витамин Д и някои цитокини в имунния възпалителен процес при пациенти с пристъпно – ремитентна форма на множествена склероза (МС) и анализиране на взаимовръзката им с фазите на заболяването и тежестта на неврологичния дефицит.

Обем и структура: Дисертационният труд е структуриран правилно по приетия у нас начин с обем 155 стандартни страници, от които: Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 38 стр. Цел и задачи – 1 стр., Клиничен контингент и методи -13 стр., Резултати – 30 стр., Обсъждане и заключение – 18 стр., Изводи и приноси – 2 стр. Приложения – 11 стр., Библиография – 25 стр., с 225 актуални литературни източника (11 на кирилица и 214 на латиница)

Темата е актуална, предвид социалната значимост на заболяването, неговата имунообусловена патогенеза и факта, че до момента не е провеждано такова проучване при българската популация от пациенти, страдащи от МС.

В литературния обзор са систематизирани съвременните експериментални и клинични данни за патогенетичния модел на заболяването, като в отделни подглави са описани механизмите на активиране на периферни антиген-специфичните клетки,

мястото на 25(OH)D/1,25(OH)2D и на цитокинната секреция на Th1, Th17, Th2 субпопулации в сложната имунна каскада. Отделено е внимание на епидемиологични и генетични наблюдения на базата на които седопуска тезата за участие на фактори от околната среда в етиопатогенезата на болестта. Значителна част от литературния обзор е посветен на витамин Д: синтез, активност и влиянието на екзогенните фактори върху метаболитната му активност. Представени са различни проучвания, разкриващи ролята и потенциала на 25(OH)D да повлиява имунорегулаторния дисбаланс при МС. Изводите от обзора представят неизяснени до момента въпроси и логично насочват към изведените от докторанта цели и задачи. **Основната цел** е ясно и точно формулирана: Да се оценят 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. Определените от д-р Славов **3 основни задачи** с няколко подзадачи са целенасочени и достатъчно постигането на целта.

Клиничният контингент обхваща 46 болни с пристъпно-ремитентна форма на МС според критериите на Mc'Donald (2010) / 23 жени и 13 мъже/ - изследвани двукратно и 40 здрави контроли. Подборът им е съобразен с точно формулирани критерии за включване в проучването. Използваните клинични методи са анамнеза, неврологичен статус с оценка на тежестта на неврологичния дефицит по EDSS, изготвени са анкетна карта и фиш за проследяване на изследваните лица. Клинико-лабораторните методи са описани детайлно. Статистическите методи за подбрани адекватно спрямо поставените задачи.

Резултатите са представени в 30 страници, добре онагледени (11 фигури и 27 таблици), разпределени в няколко раздела. Спрямо демографските и клиничните характеристики е видно, че групата пациенти с МС и здравите контроли са съпоставими по възраст, като основната част от пациентите са с минимален неврологичен дефицит. Интерес представляват резултатите по отношение на наличния дефицит и/или недостатъчност на 25(OH)D при здравите лица, но в по-малък процент спрямо болните в пристъпния период. Интригуващи са и данните за динамиката в серумните нива на вит. Д спрямо пола: само при жените серумните концентрации на 25(OH)D нарастват достоверно при настъпване на клинично подобрене. В следващите раздели са представени резултатите от изследване на серумните концентрации на IL17, TNFα, IFNγ, IL4, TGFβ1, IL10 в пристъп и ремисия, анализирана е връзката им със степента на неврологичен дефицит, както и влиянието на пола, връзката между

промените в серумните концентрации на 25(OH)D и на цитокините при проучения контингент.

Обсъждането е написано логично, направени са **7 извода** спрямо получените резултати. Особено ценни са изводите по отношение на имуномодулираща активност на 25(OH)D върху риска от възникване на МС, както и че изследването на серумните нива на IFN γ , IL4, TGF β 1 обективно отразяват активността на заболяването през двете фази – пристъп и ремисия, установена е зависимост между степента на неврологичния дефицит /EDSS/ в пристъп със серумните нива на 25(OH)D, IL17 и TNF α през този период.

Съгласна съм с изложените **приноси**, че представеното проучване е иновативно за България, потвърждава се необходимостта от мониториране на 25(OH)D нивата в серум и проучване на терапевтичния му потенциал с цел модифициране хода на болестта.

Във връзка с дисертацията са публикувани 6 научни статии, (1 в списание с импакт фактор , 1 под печат) и 4 научни съобщения (2 на български национален конгрес и 2 на международни научни срещи). В 4 от статиите и в 3 от съобщенията д-р Славов е първи автор. Потвърждение за актуалността на представения труд и потенциала на научно-изследователската работа на дисертанта са положителните 3 цитирания от международни автори, две от които в списания с импакт фактор, както и участието на д-р Славов в международен проект на тема „Сезонно и географски зависима регулация на витамин D klotho/fgf23 система при здрави лица“.

В заключение, като оценявам актуалността на проблема за разкриване ролята на витамин D в патогенезата на МС и неговият терапевтичен потенциал, дизайна на проучването с приложените съвременни клинични, клинично-лабораторни и статистически методи, както и получените резултати с научна и практическа стойност, давам положително становище за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Георги Светославов Славов.

26.04.2016г.


Доц. д-р С. Мантарова – Вълкова, дм