

РЕЦЕНЗИЯ



от проф. д-р. Доброслав Станимиров Кюркчиев, дмн

Катедра по Клинична имунология

Медицински факултет

Медицински университет София

Началник Лаборатория по клинична имунология

УМБАЛ „Св. Иван Рилски” София

на

дисертационен труд на д-р Павел Титов Селимов,

докторант към Катедра по пропедевтика на вътрешните болести,

Медицински факултет

Медицински университет Пловдив

на тема

„Ролята на антителата срещу модифициран цитрулиниран
виментин в клиничната практика при пациенти с ревматоиден
артрит”

Темата, предмет на избор за дисертацията на д-р Селимов и неговите научни ръководители се характеризира с безспорна актуалност. Автоимунните заболявания засегат между 3 и 8% от човешката популация, като ревматоидния артрит е третото по честота сред тях и първото от системните ревматични заболявания. Болестта има хронично развитие, като последствията често се свързват с тежка инвалидизация, значително понижено качество на живот и намалена преживяемост. От тази гледна точка анализът на показатели, които са едновременно ангажирани в имунопатогенезата на заболяването и наред с това са полезни диагностичен маркери няма как да не бъде актуално.

Дисертационният труд е структуриран класически по отношение на своята структура.

Литературната справка прави впечатление с доста съществения си обем. Само по себе си това не би следвало да бъде оценявано като положителен или отрицателен факт, още повече този факт следва от нещо друго, което аз оценявам изцяло в положителната сфера - стремежът към универсализъм. Този стремеж личи навсякъде в литературния обзор – от широкия исторически преглед до описаните подробни мултидисциплинарни подходи в диагностиката. В тази част навсякъде си личи идеята за историчност, за това, че нещата започват от някъде и е важно те да бъдат разгледани в тяхното развитие. Обзорът е изключително богат на информация с впечатляващи детайли в областта на биохимията, особено в частта за пост-транслационните модификации. Тази част от дисертационния труд прекрасно разглежда състоянието на проблема към днешна дата, което е основната идея на литературната справка. Считаю, че д-р Селимов се е справил изключително добре с тази част от своята работа.

Забележки:

1. Една и съща информация се дава на няколко различни места в обзора – (Th17).
2. Частта за микробните общности и специално за *Porphyromonas gingivalis* е прекомерно описана и се стига до известно изместване на акцента. В даден момент оставам с впечатление, че чета за парадонтит, а не за ревматоиден артрит и по-специално за антителата при него.
3. На няколко пъти в обзора се споменава „процес на разпространение на еиптопите“. Считаю, че такова основно понятие в автоимунитета като “epitope spreading” следва да бъде обяснено подробно от автора, още повече като се има предвид конкретната тема на дисертацията. От това обяснение дисертацията само би спечелила.
4. По мое мнение би било по-логични ако частта „ Образни изследвания” бъде описана преди антителата, а те да останат последни, имайки предвид темата на труда
5. На места се наблюдава неточности в описанието на понятията и процесите:
- „неразпознаваем автоантиген” - нонсенс

- не личи разликата между : „Netosis” като процес и „NETs” като резултат от този процес

- „ цитокините са отрицателни” – термините „положителни” и „ отрицателни” не се отнасят и няма как да се съотнасят към цитокини.

Целта на дисертацията е ясно, кратко и информативно формулирана, задачите са добре и последователно описани.

Материали и методи

За целите на дисертацията е използван широк диапазон модерни клинични, инструментални и лабораторни методи: съвременни класификационни критерии за изследваните заболявания, ELISA методи, молекулярно генетични методи и адекватна статистика. Много добро впечатление ми прави добрия избор на контролни групи пациенти: с остеоартрит, със системен лупус, здрави лица и родственици на пациентите с ревматоиден артрит. Този избор показва едновременно научна адекватност и коректност към получените резултати, както и търсенето на изследваните показатели в много аспекти. Наред с това при описанието на ELISA тестовете се наблюдават неточности и липси, които са далеч от цялостното високо ниво на дисертационния труд. При описанието на ELISA методите за anti-CCP и anti-MCV никъде не е написано, че се накапват серумните проби. Описано е, че се накапват само калибратори. Липсват данни за разреждането на серумните проби и повторенията им. При ELISA метода за IL-17 има обратното- описано, че се накапват серумни проби, но липсва описание, че се накапват контроли. Липсват данни коя генерация е anti-CCP ELISA-та, въпреки, че значението на този въпрос е подробно разгледан в обзора. Тук имам и една забележка по процедурата: за изследване на цитокини винаги е по-добре пробите да се съхраняват на -70, а не на -20 градуса. С изключение на описаното, тази част дава добра представа за избора на пациенти и контролни групи и за разнообразните и адекватни методологически подходи. Прави много добро впечатление богатството от скриниращи и по-задълбочени адекватни статистически подходи, които дават възможност за критична интерпретация на получените резултати.

Глава „Резултати” коректно и статистически много добре подпльтено описва получените в хода на научните търсения и поставените задачи резултати. Всичко тук е описано ясно точно и убедително, без излишни отклонения, но и без подценяване на аспекти. Единствената ми забележка тук е второто изчернение, което звучи безсмислено и най-вероятно е плод на техническа грешка. Към тази част имам един въпрос: „Каква е имунологичната логиката да се търси връзка между нивата на IL-17 и нивата на автоантителата?” Този въпрос засяга всъщност и цялата дисертация и по мое мнение е най-слабата точка в нея.

По отношение на част „Дискусия” в сравнителен с получените резултати план е разгледана впечатляващо количество информация от множество клинични проучвания. Собствените данни са интерпретирани коректно и критично в контекста на световния опит. Особено високо в тази част оценявам интерпретацията на смисъла на тройното изследване на автоантитела в контекста на определянето на чувствителност и специфичност. Най-силната част в „Дискусия”, поне по мое мнение обаче е разглеждане на активността на ревматоидния артрит в контекста на ултрасонографията и титъра на антителата. За мен това е може би най-големия принос на дисертацията, имащ както теоретичен, така и съвсем практически аспект в контекста на интердисциплинарност в проследяването на болестта. Като недостатъци към тази част бих открил два. Първо, отново несъразмерно голям за заглавието на работата акцент върху микробиота. Второ, липсва анализ на разликите между ELISA методите използващи ССР-2 и ССР-3.1. Този въпрос е буквално подминат, въпреки, че той никак не е без значение, имайки предвид факта, че засяга и субкласовете на анти- ССР антителата. Цитирана е една публикация, която negliжира разликите, но не и множество други, които ги акцентират.

По отношение на „изводи” нямам забележки. Те са ясно, точно и коректно представени на базата на получените резултати. По отношение на приноси, обаче не мога да се съглася с принос-2 *”Беше изследвана връзката между серумните нива на IL-17 и анти-ССР, анти-МСУ антитела и РФ...”*. Няма как като принос да се представи търсенето, но не и получен резултат. Нещо повече

точно този тип търсене трудно може да се свърже логически, както вече отбелязах.

За целите на настоящата дисертация са използвани адекватен брой (208) литературни източници. По темата са представени три научни публикации, две участия в конгреси и конференции и един научен проект, на който дисертантът е водещ изследовател.

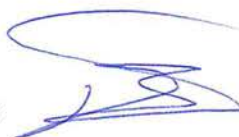
В заключение, представеният ми за рецензия дисертационен труд на д-р Павел Селимов е със заглавие твърде скромно за съдържанието си. Налице е дисертация с очевидния постигнат стремеж за едно универсално разглеждане на проблем, включващ теоретични и практически измерения и засягащ аспекти на ревматологията, имунологията, биохимията и денталната медицина. Написана е интелигентно и смислено с добре намерен баланс между самочувствие и критичност. Считаю, че дисертационният труд на д-р Селимов значително би обогатил изследванията в областта в нашата страна, както в теоретичен, така и в диагностичен аспект.

На базата на това препоръчвам на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен „доктор” на д-р Павел Селимов.

28.03.2020 г.

София

Рецензент:



/проф. д-р. Доброслав Кюркчиев, дмн/