

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Мария Петрова Георгиева – Средкова, д.м.

Научноизследователски институт

Медицински университет - Плевен

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

Професионално направление : 4.3. Биологически науки

Докторска програма: Микробиология

Автор: д-р Йордан Иванов Калчев

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Микробиология и имунология

Тема: Микробиологични и имунологични подходи за бърза етиологична диагностика при остри инфекции на централната нервна система“

Научен ръководител: Проф.д-р Мариана Атанасова Мурджева, дм, мзм, Медицински университет-Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с Чл.115 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 06.11.2014 г. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- Автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- Нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- Заповеди за записване в докторантура и за отчисляване с право на защита
- Заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- Протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- Дисертационен труд
- Автореферат
- Списък на научните публикации по темата на дисертацията
- Копия на научните публикации
- Списък на участията в научни форуми
- Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- Списък с проведени обучения по темата на дисертационния труд.

Докторантът е приложил **6** публикации и **12** научни съобщения във връзка с дисертационния труд.

Комплектът материали е подреден последователно и е представен много добре.

Представяне на докторанта

Д-р Йордан Иванов Калчев има придобита ОКС „Магистър“ по Медицина през 2014 г. от Медицински университет-Пловдив. От месец май 2015 г. работи като лекар в клиника по Нервни болести на УМБАЛ-„Св.Георги“, Пловдив. От месец март 2016 г. е асистент в катедра по Микробиология и имунология на МУ-Пловдив, а от 2017 г. е лекар-специализант по Микробиология.

През месец юли 2019 г. д-р Калчев е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка в докторска програма по Микробиология. Отчислен е със заповед на Ректора на Медицински университет-Пловдив (Р-2714/05.10.2020г). Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита на 31.07.2020 г. от Разширен катедрен съвет на катедра по Микробиология и имунология, МУ-Пловдив.

В рамките на програма ERASMUS+ докторантът е провел едноседмични стажове по микробиология в Julius-Maximilians-Universität (Вюрцбург, Германия), University of Latvia (Рига, Латвия) и University of Rijeka, Хърватска. Провел е също едноседмичен курс по вектор-преносими инфекции в Залцбург, Австрия, два тридневни курса по инфекции на ЦНС в Мюнхен, Германия и Гренобъл, Франция, и един двудневен курс по молекулярна диагностика в НЦЗПБ-София.

Участвал е в Национален проект за Докторантско обучение в МУ-Пловдив, в Национална програма „Млади учени и пост-докторанти“ и като водещ изследовател в два научно-изследователски проекта, финансирани от МУ-Пловдив.

2. Актуалност на тематиката

Точната етиологична диагноза на невроинфекциите е от съществено значение за избора на адекватна антибактериална терапия и изхода от заболяването. Въпреки постигнатите големи успехи в микробиологичната диагностика на инфекциите на централната нервна система, все още значителен дял от тях остават с неустановена етиология. Това налага търсенето на нови подходи при диагностиката, включващи молекулярно-биологични методи за доказване на потенциалните причинители и използването на възпалителни биомаркери за ранно разграничаване на бактериалните от вирусните невроинфекции. Въвеждането на нови методи и подходи ще допринесе за по-благоприятен изход от тези инфекции при индивидуалните пациенти и ще има голям здравен и социален ефект. Това прави разработвания дисертационен труд много актуален в научен и научно-приложен аспект.

3. Познаване на проблема

Докторантът познава отлично традиционните и съвременните микробиологични и имунологични подходи за бърза диагностика на острите невроинфекции, което му дава възможност да анализира много добре резултатите от собствените проучвания.

4. Методика на изследването

За постигане на поставената цел и решаване на свързаните с нея задачи в дисертационния труд е използван съвременен методологичен подход, който позволява получаване и анализ на коректни резултати.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е в обем 181 стандартни машинописни страници и е структу-

риран по общоприетите правила. Трудът включва: заглавна страница; съкращения - 3 страници; въведение - 3 страници; литературен обзор - 24 страници; цел и задачи – 1 страница; материал и методи – 19 страници; резултати – 54 страници; обсъждане – 19 страници; изводи – 3 страници и приноси – 2 страници. Онагледен е с 29 таблици, 89 фигури и 14 приложения.

Библиографията включва 213 литературни източници, от които 77 (36.15%) са от последните 5 години.

В *литературния обзор* са представени и задълбочено анализирани данни за етиологията и методите за диагностика на инфекциите на централната нервна система. Специално внимание е отделено на молекулярно-биологичните методи за бърза диагностика на острите менингити и менингоенцефалити, и на възможностите за използване на някои биологични маркери за разграничаване на бактериалните от вирусните невроинфекции. Обзорът завършва с обобщение и изводи, които отразяват същността на разработения труд.

Целта на дисертационния труд е формулирана точно. Произтичащите от нея 5 задачи съответстват на темата и тяхното изпълнение води до постигане на поставената цел.

В *материал и методи* са описани обектът и единиците на наблюдение, включващи 1 775 проби ликвор, 211 микробни изолати и 194 пациенти, подбрани на базата на добре формулирани включващи и изключващи критерии. Представена е информативна схема на дизайна на проучването. Подбраните методи за лабораторен анализ (директна микроскопия и културелно изследване на ликвор, определяне на чувствителността към антимикробни средства, мултиплексен PCR и имунологични методи за бърза детекция на патогенни микроорганизми в ликвор, определяне нивото на някои цитокини в серум и ликвор, и определяне нивото на прокалцитонин и С-реактивен протеин в серум) са описани точно и подробно. Статистическият анализ на резултатите е извършен с много добре подбрани съвременни методи, което позволява да се формулират коректно изводите и приносите от проучването.

Резултатите от собствените проучвания на д-р Калчев са представени и онагледени много добре и тяхното описание отговаря на поставените задачи. *S.pneumoniae* е основният причинител на бактериалните менингити с преобладаване на неваксиналните серотипове 3 и 19a и с относително висока резистентност към пеницилин. Гъбичките от род *Candida* и род *Cryptococcus* са основни причинители на микотичните менингити с подчертано преобладаване на non-albicans видовете, а ентеровирусите са водещи причинители на вирусните невроинфекции. Използването на мултиплексен PCR в ранния етап на инфекцията повишава относителния дял на етиологично доказаните бактериални и вирусни невроинфекции. Установени са по-високи стойности на IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12 в ликвора на пациенти с бактериални менингити, но само стойностите на IL-6 в серума и на IL-12 в ликвора има дискриминативна сила за диференциране на бактериалните от вирусните невроинфекции. Комбинацията от повишени стойности на IL-12 в ликвора и на С-реактивния протеин в серума има най-висока дискриминативна стойност.

Обсъждането и интерпретацията на получените резултати са извършени задълбочено и професионално.

Изводите от проучването отразяват достоверно получените резултати и съответстват напълно на поставените задачи.

Формулирани са общо 9 *приноса*, четири от които са с оригинален характер, два с потвърдителен характер и три с приложен характер. Основен практически принос за страната е предложения алгоритъм за оптимизиране на бързата етиологична диагностика при пациенти с остра невроинфекция.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 5 публикации, четири от които в реферирани в световни бази данни списания (една в списание с SJR – 0.26), и една в списание с научно рецензиране. Една статия е под печат в реферирано чуждестранно списание с IF - 2.952. В четири от публикациите д-р Калчев е първи автор, което показва неговата водеща роля и е доказателство, че дисертационният труд е негово лично дело. Докторантът има 7 участия на научни форуми в страната, 5 участия в научни форуми в чужбина и 2 участия в научноизследователски проекти. Тази висока научна активност покрива изцяло критериите на МУ-Пловдив за образователна и научна степен “Доктор”.

7. Автореферат

Авторефератът е написан на 51 страници и отговаря на изискванията като оформление и съдържание. В него са представени коректно методологията, основните резултати от проучването и тяхното обсъждане, изводите и приносите. Онагледен е много добре с достатъчен брой таблици и графики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на тема „Микробиологични и имунологични подходи за бърза етиологична диагностика при остри инфекции на централната нервна система“ отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за приложение на ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Пловдив. Представените материали и резултати от дисертационния труд съответстват на специфичните изисквания на МУ-Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Йордан Иванов Калчев притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения по научната специалност „Микробиология“ и е способен самостоятелно да провежда научни изследвания.

Предвид гореизложеното **давам положителна оценка** на дисертационния труд и предлагам на почитаемото научно жури **да присъди образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Йордан Иванов Калчев в докторска програма по Микробиология.**

11.01.2021 г.

Изготвил становището: 

Проф. д-р Мария Петрова Георгиева – Средкова, д.м.