

Становище

от доц. д-р Любомир Хараланов Хараланов, д.м.

МБАЛ „Национална кардиологична болница” ЕАД, София

Председател на научно жури на дисертационен труд

за присъждане на образователната и научна степен "доктор"

по докторска програма за самостоятелна подготовка на

д-р Бехидже Садарзанска - Терзиева

на тема:

„Комплексно проучване на клинични, електрофизиологични и имунологични маркери за прогноза на риска от конверсия на клинично изолиран синдром в множествена склероза”

На основание чл. 28, ал. 3 от Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в МБАЛ „НКБ” ЕАД-София, чл. 26, ал. 3 и от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, чл. 30, ал. 3 и от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Р. България и съобразно Заповед № 292/13.07.2015г. на Изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ” ЕАД-София и с решение на Научното жури съм избран за негов председател със задача да представя *становище* на дисертационния труд, което е съобразено с качеството ми на научен ръководител на докторанта, съвместно с проф. Пламен Цветанов.

Д-р Бехидже Баязидова Садарзанска-Терзиева беше зачислена като докторант на самостоятелна подготовка за присъждане на научна и образователна степен „Доктор” към Клиниката по неврология при МБАЛ „НКБ”-ЕАД, след успешно представяне на своята хипотеза на тема: „Комплексно проучване на клинични, електрофизиологични, когнитивни и имунологични маркери за прогноза на риска от конверсия на клинично изолиран синдром в мултиплена склероза”, пред първичното научно звено и решение на НУС и заповед на изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ”. За научни ръководители бяха определени доц. д-р Пламен Цветанов и доц. д-р Любомир Хараланов. След отлично представяне на кандидатския минимум по неврология, д-р Бехидже Садарзанска-Терзиева бе допусната до вътрешна защита пред първичното звено в присъствието на представители на клиниката по неврология, хабилитирани лица от МБАЛ „НКБ” и хабилитирани невролози от различни лечебни

заведения от София и страната. След успешно представяне на проекта на дисертационния си труд **„Комплексно проучване на клинични, електрофизиологични, когнитивни и имунологични маркери за прогноза на риска от конверсия на клинично изолиран синдром в мултиплена склероза”** със решение на НУС и заповед на изпълнителния директор е отчислена от докторантура през м. юли 2015год.

Представеният дисертационен труд е изграден научен продукт изследващ, чрез дългогодишно проследяване, две самостоятелни автоимунни демиелинизиращи невродегенеративни заболявания на централната нервна система, като клинично изолирания синдром /КИС/ и множествената склероза /МС/ и съдържа критерии за прогностична оценка на рисковете за преминаване на КИС в МС. Това определя и съвременната актуалността на тематиката поради факта, че МС е тежко медикосоциално заболяване, водещо до инвалидност на пациенти в млада и средна активна възраст, която влошава качеството на техния живот, а профилактичното му лечение е с относително нисък ръст на ефективност и е скъпо струващо.

Дисертационният труд е структуриран правилно, според приетите изисквания за този вид научен труд. Той е разгърнат върху общо 195 стандартни машинописни страници и е разделен на отделни глави и подзаглавия, които са адекватно и ясно форматирани. Съдържа съответно „Въведение”, „Литературен обзор” от 41 стр., „Цел и задачи”, „Клиничен контингент и методи” от 26 стр., „Резултати от собствени проучвания” от 63 стр., „Обсъждане на резултатите” от 12 стр., „Изводи”, „Приноси”, „Публикации и научни съобщения”, „Литература” от 36 стр., посочваща 353 литературни източници, от които 22 са на кирилица и 331 са на латиница. Той е изцяло дело на дисертанта и изработването му е на много добро техническото ниво.

Темата е с практическа насоченост целяща чрез сравнителна оценка на клинични, имунологични и електрофизиологични показатели при болни с КИС да определи тяхната относителната тежест при прогресия в МС.

Литературен обзор е сравнително пълен и цели да представи основни данни за болестността, заболяемостта и клиничните форми на МС, както специфични клинични характеристики на КИС, които го отличават от нея. Това е постигнато в няколко раздела представящи хронологично историческите и съвременните аспекти на патоморфологията и патофизиологията, диагнозата и лечението на МС и на КИС. Представени са също МРТ критериите за тяхното отдиференциране, включително и при липса на клинична изява. Поради

спецификата на избраната тема, обзорът съдържа и информация за имунологичните промени на нарушенията на кръвно-мозъчната бариера, както и настъпващите промени в активността и регулацията на активността на матриксните металопроотеинази /ММР/ при МС. Изтъкната е спецификата на активността на подвидовете ММР-2, ММР-3 и ММР-9 при МС и други заболявания. Д-р Садаржанска чрез компетентен подход разглежда синтеза и деградацията на основните компоненти на съдовата стена като колаген тип IV, тропоеластин, който е прекурсор на еластина, като фактори за образуване на антитела срещу тях, в норма и при болни с МС и други различни заболявания. Изтъкнати са също етапите от развитието на аксоналната дегенерация на бялото мозъчно вещество, съчетана с възпалителни патолофизиологични механизми, както и ролята на оксидативния стрес участващи като общи механизми при МС и КИС. Богатият литературен обзор съдържа още базова информация за клинични, параклинични и генетични показатели, както и факторите от околната среда, които имат прогностична стойност при застрашените от конверсия от КИС в МС болни. В терепевтичната част на обзора са изтъкнати аргументите “за” и “против” лечението на болните с КИС с оглед превенцията за преминаване в МС. Направените изводи в края на обзора обосновават необходимостта от търсене на комплекс от маркери, които биха подпомогнали идентификацията на болните с КИС имащи висок риск от конверсия в болестта МС.

Целта е ясно формулирана и поставените шест задачи са свързани с нея.

Изследваните лица са подбрани и включени, съгласно добрата медицинска практика, като са разделени на две основни групи и отговарят на дизайна на проучването. Първичната основна група е от 50 подбрани болни, отговарящи на конкретни включващи и изключващи критериите за постояне диагнозата КИС. Втората е от 27 здрави контроли. Изследваният клиничен контингент е проследен за петгодишен период, който впоследствие е преразпределен на две подгрупи – болни, които впоследствие покриват ревизираните критерии на McDonald и съавтори за поставяне диагнозата МС и втора, практически остатъчна и малобройна, непокриващи тези критерии. На базата на наличието на клинични прояви, като наличие или липса на оптичен неврит /ОН/, както и базата на целенасочени параклинични имунологични тестове за антиеластин антитела /АЕАТ/, антиколаген тип IV антитела /АСИВАТ/ и антитропоеластин антитела /АТЕАТ/. са сформирани съответно подгрупи, подволяващи в динамика проследяване на отклоненията им.

Методите, отговарящи на поставените задачи, са ясно описани и са клинични и невроофтальмологични, неврофизиологични и психометрични, както и невроизобразяващи. Особен интерес представляват избраните серологични и имунологични методи за определяне на еластин деградационни продукти (EDP), колаген тип IV деградационни продукти, антиеластинови, антитропоеластинови и антиколаген тип IV-антитела, матриксна металопроотеиназа-9 (MMP-9) и тъканен инхибитор на металопроотеиназите (TIMP), както и за определяне на антиAGE-антитела. Статистически методи са адекватно подбрани и позволяват да се направят съответните сравнителни анализи.

Резултатите са добре представени и онагледени чрез 32 таблици и 40 фигури. В отговор на поставените задачи, получените от докторанта данни са групирани в съответни раздели: «клинични резултати»; «електрофизиологични резултати»; «имунологични резултати» и «психометрични показатели». Данните са събирани и съпоставени с клиничните изменения на заболяването и находките от МРТ., през целия срок на наблюдението, като на отразените промени е търсена корелационна зависимост.

В частта «обсъждане на резултати» д-р Садарзанска безпристрастно прави анализ на собствените си резултати и данни, и където има възможност, ги съпоставя с други автори от направената литературна справка.

Направените от дисертанта шест основни изводи отговарят на поставената цел и задачи и изтъкват ясно установените прогностични маркери позволяващи очаквана конверсия на КИС в МС.

Формулираните приноси от дисертационния труд имат 6 научно-теоретични и 5 научно-практически характер, които му придават адекватно необходимата тежест и значение.

Заключение:

На основание направения анализ на дисертационния труд „Комплексно проучване на клинични, електрофизиологични и имунологични маркери за прогноза на риска от конверсия на клинично изолирания синдром в множествена склероза“ давам своята **положителна оценка** и препоръчам на членовете на Научното жури да гласуват положително за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ на д-р **Бехидже Баязидова Садарзанска-Терзиева.**

03.09.2015 г.

Подпис:

