

Становище

От проф. д-р Михаил Ангелов Боянов, дмн

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ Александровска - София;
Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет - София

Член на научно жури съгласно Заповед 2028 / 26.07.2022 на Ректора на МУ-Плевен

Относно дисертационен труд на д-р Силвия Симеонова Ганева-Тодорова на тема: „ПРОМЕНИ В ПЛАЗМЕНИТЕ НИВА НА ЦИТОКИНИТЕ И ЛИМФОЦИТНИТЕ СУБПОПУЛАЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ“ за придобиване на научната и образователна степен „доктор по медицина“ по професионално направление *Медицина и спорт*; докторска програма *Ендокринология и болести на обмяната*

Катедра: КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ, ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, Факултет Медицина, Медицински университет – Плевен; **Научен ръководител:** Доц. д-р Катя Тодорова, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Д-р Силвия Симеонова Ганева-Тодорова е представила комплект материали на електронен носител, който е в съответствие със ЗАРСБ и ППЗАРСБ на Медицински университет-Плевен. В комплекта са включени автобиография, автореферат, дисертационен труд, публикации, цитирания, административни документи.

Дисертационният труд е разположен на 182 стр., от които 1 стр. въведение, 30 стр. – литературен обзор, 2 стр. – цел и задачи, 16 стр. - Материал и методи, 103 стр. – резултати, 12 стр. – обсъждане и 1 стр. – изводи. Спазена е структурата, зададена в нормативните документи. Резултатите и обсъждането са разделени на две части – една, посветена на цитокините / възпалителните маркери, и втора – на лимфоцитните субпопулации.

Авторефератът обхваща 50 стр. и отразява пълно, вярно и балансирано същността на изложеното в дисертационния труд.

2. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Темата на дисертационния труд е посветена на нивата на най-често изследваните цитокини и лимфоцитните субпопулации в периферна кръв като маркери за нискостепенно хронично възпаление и имунен отговор при пациенти с метаболитен синдром и се анализира взаимовръзката им с различните компоненти в характеристиката му. Актуалността на тази тематика е безспорна. Ролята на нискостепенното възпаление при метаболитен синдром продължава да бъде ненапълно изяснена. Налице са редица нееднозначно решени въпроси, които **правят разработката на докторантката актуална, с потенциални научно-практически приноси за клиничната практика.**

3. Познаване на проблема

Литературният обзор разглежда в подробности клиничните, хематологични и имунологични особености на захарния диабет и метаболитния синдром. Обсъдени са

съвременните виждания за патогенезата и са набелязани най-актуалните насоки в научните търсения. Текстът е ясен, конкретен и съвременен. С излагането на проблема в дълбочина, докторантката е показала задълбочено познаване на предходните научни познания, върху които тя изгражда своите хипотези и научни търсения.

В литературния обзор и цялостната разработка са цитирани 210 източника, равномерно разпределени между 2000 и 2021 год. Като известна слабост отчитам факта, че са цитирани малко статии на български автори (общо 6 на кирилица). Независимо от това, докторантката е показала отлични познания и е оценила творчески състоянието на проблема.

4. Методика на изследването

Въз основа на литературния обзор д-р Силвия Ганева формулира целта и логично следващите от нея 8 задачи. Избраната методика на изследване е обсервационно проучване на различни подгрупи пациенти: 79 пациенти със ЗД и метаболитен синдром (МС) и 21 здрави лица за изследване на възпалението; и 96 пациенти с МС, 21 със ЗД тип 1, и 21 здрави лица – за изследване на лимфоцитни субпопулации. Не става съвсем ясно, дали има известно припокриване на участниците в двете подпроучвания. Прилаганата методика позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на формулираните задачи.

Включващите и изключващите критерии за участие са подбрани сполучливо. Спазени са и всички изисквания от гледна точка на етичните норми за участие на лица в проучвания. Клиничните изследвания са проведени в университетска Клиника по Ендокринология и болести на обмяната. Това е осигурило необходимия контрол на качеството и съвременност на прилаганите лабораторни китове.

Статистическият анализ на данните е подробен и достоверен.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Голямо предимство на дисертационния труд е задълбоченото представяне и умелото използване на съвременните изследвания и класическите показатели като гликемия, липиден профил, обиколка на талията и други. И все пак, фактът, че индексът на телесна маса, обиколката на талията или индексът НОМА-IR са в състояние да предскажат наличието на захарен диабет, не представлява изненада. Разликите в диференциалната кръвна картина между подгрупите (моноцити, гранулоцити, лимфоцити) биха могли да се дължат на други „замъгляващи“ фактори и не биха могли да се ползват в реалния живот. В самото проучване на места се ползва терминът „предиктивен фактор“ вместо по-правилното понятие „фактор за разграничаване“. Трябва да се отчита и разрезният характер на проучването, който позволява откриването на статистически зависимости (корелация и регресия), но не и предсказваща сила за бъдещи събития (няма проследяване във времето) или пък причинно-следствени връзки. Във връзка с това приемам извод V за „диагностична стойност на цитокините при изучаване на риска за изява на ЗД тип 2“ за пресилен. Останалите изводи отговарят на поставените задачи и отразяват същността на разработката.

6. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационният труд съдържа няколко научни и научно-приложни постижения. От оригиналните за по-значим приемам първия, тъй като във втория се говори за „прагова стойност на нивата на плазмените цитокини и лимфоцитни популации като предсказващи риска от развитие на Захарен диабет тип 2“, която при липса на дългогодишно проследяване на голям брой лица не може да бъде изведена. Приемам и 4-е приноса с потвърдителен характер като третият от тях се нуждае от известна корекция (отново се говори за „рискови фактори“). Много интересен е последният принос – разработване на софтуерен продукт-калкулатор за индивидуална оценка вероятността за наличие на заболяване - ЗДТ2 по определени стойности на диастолно АН и нива на hsCRP и IL-6. Тук обаче искам да отбележа, че при съмнение за наличие на ЗД тип 2 е много по-лесно и евтино да се ползват утвърдените критерии като гликемия и гликиран хемоглобин. В този смисъл последният принос е по-скоро експериментален или научно-теоретичен, но не и приложен.

7. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторантката е представила 7 пълнотекстови публикации – 5 в български списания (от които 4 във връзка с дисертацията) и 2 – в чуждестранни. В международните бази данни са включени 3 от българските списания, като за две от тях е налична и метрика (Acta Medica Bulgarica и сп. Ендокринология имат Journal Rank). Двете международни списания отсъстват от вторичните източници. В четири от 6-те публикации д-р Ганева е първи автор. Представени са и 7 научни участия – 2 в международни и 5 в български форуми. Дисертационният труд е подкрепен и с 2 проекта на МУ-Плевен. Издирени са и 4 цитирания в международни източници. Така д-р Силвия Ганева покрива минималните национални изисквания за „доктор по медицина“ и съответно – тези на Правилника на Медицински университет – Плевен.

8. Лично участие на докторанта(ката)

Представеният дисертационен труд е създаден с личното участие на докторантката, като резултатите и приносите са изцяло следствие от положения личен труд. Дисертационният труд показва, че д-р Силвия Ганева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Ендокринология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на д-р Силвия Симеонова Ганева-Тодорова в докторска програма по научна специалност „Ендокринология“.

25 август 2022 г.

Проф. д-р Михаил Боянов, дмн

Opinion

By **Prof. Dr. Mihail Angelov Boyanov**, DSc

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMBAL Aleksandrovska - Sofia;
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia
Member of the scientific jury by Order 2028 / 26.07.2022 by the Rector of MU-Pleven

Regarding the dissertation work of Dr. Sylvia Simeonova Ganeva-Todorova: "CHANGES IN THE PLASMA LEVELS OF CYTOKINES AND LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH THE METABOLIC SYNDROME" for the award of the scientific and educational degree "Doctor of Medicine" in the professional field of Medicine and Sports; doctoral program Endocrinology and metabolic diseases.

Department: CARDIOLOGY, PULMONOLOGY, ENDOCRINOLOGY, Faculty of Medicine, Medical University - Pleven; Research supervisor: Associate Professor Dr. Katia Todorova, PhD

1. General presentation of the procedure and the PhD student

Dr. Sylvia Simeonova Ganeva-Todorova has presented a set of materials on an electronic medium, which is in accordance with the regulations of the law and of the Medical University Pleven. The document set includes a resume, abstract, dissertation, publications, citations, administrative documents.

The dissertation consists of 182 pages, of which 1 page is introductory, 30 pages consist a Literature review, 2 pages list the Aims and objectives, 16 pages cover the Materials and methods, 103 pages display the Results, 12 pages - the Discussion. and 1 page – the Conclusions. The structure meets the requirements as specified in the regulatory documents. The Results and Discussion sections are subdivided into two parts – one dedicated to cytokines/inflammatory markers and the second to lymphocyte subpopulations.

The abstract (resume) covers 50 pages and reflects fully, faithfully and in a well-balanced way the essence of the dissertation.

2. Relevance of the topic and appropriateness of the goals and tasks

The topic of the dissertation is dedicated to the levels of the most frequently studied cytokines and lymphocyte subpopulations in peripheral blood as markers of low-grade chronic inflammation and immune response in patients with the metabolic syndrome. Their interrelationship with the various components is further analyzed. The relevance of this topic is indisputable. The role of the low-grade inflammation in the pathogenesis of the metabolic syndrome remains incompletely understood. There are a number of ambiguously resolved questions that make the hypothesis of the PhD student relevant, with potential scientific and practical contributions to the clinical practice.

3. Knowledge of the problem

The literature review examines in detail the clinical, hematological and immunological characteristics of the metabolic syndrome and diabetes mellitus. A lot of contemporary views on the pathogenesis are discussed and the current directions for scientific research are identified. The text is clear, to the point and up to date. By presenting the problem in depth, the PhD student has shown a thorough knowledge of the scientific background on which she builds her hypotheses and scientific research.

210 sources are cited in the literature review, evenly distributed between 2000 and 2021. As a weakness, I consider the fact that too few articles by Bulgarian authors are cited (6 in Cyrillic in total). Nevertheless, the PhD student has shown excellent knowledge and creatively assessed the state of the problem.

4. Research methodology

Based on the literature review, Dr. Sylvia Ganeva formulated the goal and 8 tasks logically following. The selected research methodology represented an observational study of different subgroups of patients: 79 patients with DM and metabolic syndrome (MS) and 21 healthy individuals - for the study of inflammation; and 96 patients with MS, 21 with DM type 1, and 21 healthy individuals – for the study of lymphocyte subpopulations. It is not entirely clear whether there was some overlap of participants between the two sub-studies. The applied methodology allows achieving the main goal and obtaining an adequate response to the formulated queries.

The inclusion and exclusion criteria for participation were selected correctly. All the ethical standards for the participation of humans in clinical studies have been met. Clinical studies were conducted at the University Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases. This has ensured the necessary quality control and state-of-art of the applied laboratory kits.

The statistical analysis of the data is detailed and reliable.

5. General evaluation of the dissertation

A major advantage of the dissertation is the thorough presentation and skillful use of modern research as well as of classic indicators such as glycemia, lipid profile, waist circumference, and others. However, the fact that body mass index, waist circumference or HOMA-IR index are able to predict the presence of diabetes mellitus is not surprising. Differences in the differential blood count between subgroups (monocytes, granulocytes, lymphocytes) could be due to other "confounding" factors and could not be used in the real life setting. In the survey, the term "predictive factor" is used instead of the more correct term "discriminating factor". The cross-sectional nature of the study should also be taken into account, which allows the detection of statistical associations (correlation and regression), but has no predictive power for future events (in the absence of follow-up over time) or elucidation of cause-and-effect relationships. In this context, I consider conclusion V about "diagnostic value of cytokines in studying the risk of type 2 DM" to be exaggerated. The remaining conclusions correspond to the tasks and reflect the essence of the research work.

6. Contributions and significance of the conclusions for science and practice

The dissertation contains several scientific and applied achievements. Of the original ones, I consider the first to be more significant, since the second formulated a "threshold value of the levels of plasma cytokines and lymphocyte populations as predicting the risk of developing diabetes mellitus type 2", which, in the absence of long-term follow-up of a large number of individuals, can not be validated. I also accept the four contributions of a confirmatory nature, the third of which needs some correction (wording again about "risk factors"). The last contribution is very interesting - development of a software for individual evaluation of the probability of the presence of a disease - DMT2 according to certain values of diastolic BP and levels of hsCRP and IL-6. However, I would like to point out that when type 2 DM is suspected, it is much easier and cheaper to use established criteria such as glycemia and glycated hemoglobin. In this regard, the latter contribution is rather experimental or theoretical, but not really to be applied in practice.

7. Evaluation of the publications related to the dissertation work

The PhD student has presented 7 full-text publications - 5 in Bulgarian journals (of which 4 in connection with the dissertation) and 2 - in foreign journals. Three of the Bulgarian journals are included in the international citation databases, and metrics are available for two of them (Acta Medica Bulgarica and Journal of Endocrinology have Journal Rank). The two international journals are not included in any secondary sources. In four of the 6 publications, Dr. Ganeva is the first author. 7 scientific contributions were also presented - 2 in international and 5 in Bulgarian forums. The dissertation work is also supported by 2 projects of MU-Pleven. Four citations in international journals were also provided. Thus, Dr. Sylvia Ganeva meets the minimal national requirements for a "Doctor of Medicine" and, accordingly, those of the Regulations of the Medical University - Pleven.

8. Personal participation of the PhD student

The presented dissertation work was created with the personal participation of the doctoral student, and the results and contributions are entirely a consequence of this personal work. The dissertation shows that Dr. Sylvia Ganeva possesses in-depth theoretical knowledge and professional skills in the scientific specialty of Endocrinology.

CONCLUSION

Due to all the above, I confidently give my positive assessment of the dissertation work, and I suggest to the honorable scientific jury to award the educational and scientific degree "doctor in medicine" to Dr. Sylvia Simeonova Ganeva-Todorova in the PhD program of the scientific specialty "Endocrinology".



25 Aug 2022

Prof. Dr. Mihail A. Boyanov, DSc