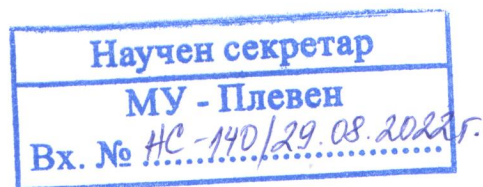


До председателя на Научно жури,
определено със Заповед
№. 2028 /26.07.2022
на Ректора на МУ- Плевен



СТАНОВИЩЕ

на дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“

От доц. д-р Живка Бонева Асьова, д.м.

Началник на Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,

Медицински Институт - МВР, гр. София,

външен член на Научно жури, назначено със заповед на Ректора на МУ- Плевен

№ 2028 /26.07.2022

Професионално направление: 7.1. „Медицина“; Област на висше образование:
7. „Здравеопазване и спорт“

Докторска програма: „Ендокринология и болести на обмяната“

Автор: д-р Силвия Симеонова Ганева - Тодорова

Форма на докторантурата: свободна

Катедра: Катедра по Ендокринология

Тема: ”Промени в плазмените нива на цитокините и лимфоцитните субпопулации при пациенти с метаболитен синдром”

Научен ръководител: доц. д-р Катя Тодорова, д.м. и

научен консултант доц. д-р Цветан Луканов, д.м.

I. Общо представяне на процедурата

Настоящото становище е изготвено в съответствие с изискванията на Правилника за устройството и дейността на МУ- Плевен и със Закона за развитие на академичния състав в Република България.

Представеният от докторантката академичен комплект материали е в съответствие с Регламент за придобиване на ОНС „доктор“ и включва:

- Завършен и отпечатан от докторанта дисертационен труд;
- Автореферат;
- Публикации и участия, свързани с разработената тема;
- Успешно положен докторантски минимум;
- Допълнителни материали и документи, в съответствие с изискванията.

Дисертационният труд е обсъден и насочен към публична защита от Академичния съвет при МУ – Плевен, с протокол №15/25.07.2022 г.

II. Кратка биографична справка

Д-р Силвия Ганева е родена през 1974 г. и завършва средното си образование в ПМГ „Васил Друмев“, гр. В. Търново, а висшето си медицинско образование - в Медицински университет-Плевен през 1998 г. Професионалният и път започва в ОБ гр. Никопол за периода 1998-1999 г., впоследствие до 2003 г. в УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр. Плевен - Токсикологично отделение, като от 2003 г. до момента работи в Клиника по ендокринология при УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр. Плевен последователно като ординатор и асистент. През 2004 г. придобива специалност по „Вътрешни болести“, а през 2011 г. – специалност „Ендокринология и болести на обмяната“. Д-р Ганева е посочила, че владее английски език.

III. Актуалност и значимост на темата

Представеният дисертационен труд е посветен на проблем, касаещ изключително актуалния проблем Метаболитен синдром и свързаното с него ниско-степенно хронично възпаление, което генерира усложнения. Съществуват съобщения, че индивидите с висцерално затлъстяване и метаболитен синдром имат променени серумни нива на инфламаторните цитокини, като TNF- α , CRP, интерлевкини (IL-6, IL-18), но все още има малко данни за асоциацията между лимфоцитните субпопулации и метаболитния синдром, а още по-малко за използването им като прогностичен маркер за развитие на неблагоприятни последици. Ето защо настоящата работа е особено актуална и съвременна и от научен, и от практически аспект.

IV. Структура на дисертационния труд

Представеният научен труд е изцяло завършен и написан на 185 страници и включва: въведение - 2 стр.; литературен обзор - 34 стр.; цел и задачи - 2 стр., материал и методи - 16 стр., резултати и обсъждане - 98 стр., изводи – 2 стр., приноси - 1 стр. Библиографската справка е на 20 стр. и съдържа 210 заглавия, от които 6 на кирилица, останалите - на латиница. Литературният обзор е подробен и обширен и е изцяло ориентиран към темата. Обзорът обхваща всички аспекти на зададената тема и извежда логично аргументацията за провеждане на научното проучване. Той отразява добрата научна подготовка и изградени знания по проблема на д-р Ганева. Подкрепен е с подходящи литературни източници, което показва добра информираност на докторантката за теоретичната дискусия по темата в съвременната научна литература. Положително впечатление прави обхващането на българските източници по проблема.

Целта е формулирана конкретно, ясно и точно в насока да се проучат нивата на цитокините: интерлевкин- 1, интерлевкин- 6, тумор- некротичен фактор алфа и

лимфоцитните субпопулации в периферна кръв като маркери за нискостепенно хронично възпаление и имунен отговор при пациенти с метаболитен синдром и да се анализира взаимовръзката им с различните клиничко-лабораторни отклонения, включени като компоненти в характеристиката му. За изпълнение на целта са поставени **8 задачи**, които произтичат от нея и позволяват всеобхватното разработване на проучването. Задачите са обособени в 2 подгрупи, съобразно проведените две проучвания със сравнителен характер: 1. Изследване на цитокини (интерлевкин 1, интерлевкин 6, тумор некротичен фактор алфа) и маркери на възпалението (високо сензитивен С реактивен протеин) при 79 пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 и 21 здрави лица и 2. Изследване на лимфоцитни субпопулации (CD3, CD4, CD8, CD19) и Th/Ts съотношението при 96 пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2, 22 пациенти със ЗДТ1 и 21 здрави лица. **Резултатите** и обсъждането са обобщени в 34 страници с включени в текста 38 фигури и 51 таблици, които отлично онагледяват получените данни. **Обсъждането** е 16 страници и в него докторантката обективно съпоставя получените собствени резултати с данни от научната литература, което показва способността на д-р Ганева да анализира, синтезира и интерпретира научната информация. Формулираните **8 извода** съответстват на резултатите и обхващат в цялостен аспект научната разработка. **Приносите са 7**, произтичащи от получените резултати и направените изводи, като са обединени от докторантката в три групи. В групата с **потвърдителен характер** се потвърждава наличието на нискостепенно хронично възпаление сред пациентите с метаболитен синдром независимо от наличието или липсата на захарен диабет тип 2; завишените нива на серумни цитокини и hsCRP, като маркери на нискостепенното хронично възпаление; комплексната роля на ИТМ, обиколката на талията, инсулиновата резистентност завишените нива на IL-6 и възрастта като рискови фактори за развитие на захарен диабет тип 2; наличието на имунна дисфункция, отразена чрез промяна в имунокомпетентните лимфоцити при метаболитен синдром. **Приносите с оригинален характер са, че за първи път в България** е проведено изследване на лимфоцитни популации чрез флоуцитометричен анализ при пациенти с метаболитен синдром и нормогликемия, както и при пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 за доказване на налична взаимовръзка между метаболитни нарушения и имунна дисфункция и се прави опит за определяне на прагова стойност на нивата на плазмените цитокини и лимфоцитни популации като предсказващи риска от развитие на Захарен диабет тип 2. **Принос с приложен характер** е създаването на софтуерен продукт-калкулатор за индивидуална оценка вероятността за наличие на заболяване - ЗДТ2 по определени стойности на диастолично АН и нива на hsCRP и IL-6. Този калкулатор би могъл да се използва в определени случаи на специализираната практика от ендокринолози и обезитолози, но не в общата

практика. Приемам изброените приноси и смятам, че те имат несъмнено значение и в научен, и в практически аспект.

V. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Д-р Силвия Ганева представя 2 публикации в международни списания, 5 публикации в български списания, 7 участия в научни конгреси (от които в 2 международни) и участие в 2 научно-изследователски проекта във връзка с научната разработка. Представените публикации и участия изпълняват минималните наукометрични изисквания за научна степен „доктор“ в съответствие с Правилника за устройството и дейността на МУ-Плевен и със Закона за развитие на академичния състав в Република България.

VI. Критични бележки

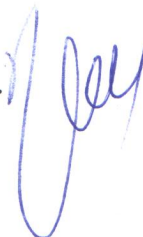
Нямам критични бележки към проведеното изследване и представените материали. Уместно е било по-прецизно структуриране на секция „Съдържание“ в началото на работата, а също при формулирането на приносите - изрично посочване коя част от изследванията са проведени за първи път за страната ни и коя част е принос в по-глобален аспект.

VII. Заключение

Дисертационният труд, с който се запознах показва, че докторантката д-р Силвия Симеонова Ганева – Тодорова притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения. Тя демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научно изследване. Дисертационната работа съдържа научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Плевен. Изложеното до тук ми дава довод убедено да подкрепя д-р Силвия Симеонова Ганева - Тодорова, като считам, че има пълно основание да и бъде присъдена образователна и научна степен ‘доктор’, както и да препоръчам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за това решение.

28.08.2022 г.

Доц. Живка Бонева, д. м.



To the Chairman of the Scientific Jury,
determined by Order
no. 2028 / 26.07.2022
of the Rector of MU-Pleven

OPINION

of a dissertation for the award of the title "Ph.D."

By Assoc. Prof. Dr. Zhivka Boneva Asiova, M.D., Ph.D.

Head of Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases,

Medical Institute - Ministry of Interior, Sofia,

External member of the Scientific Jury, appointed by order of the Rector of MU-Pleven

No. 2028 / 26.07.2022

Professional direction: 7.1. "Medicine"; Field of education: 7. "Health and sports"

Doctoral program: "Endocrinology and metabolic diseases"

Author: Dr. Silvia Simeonova Ganeva - Todorova

Form of doctoral studies: free

Department: Department of Endocrinology

Topic: "Changes in the plasma levels of cytokines and lymphocyte subpopulations in patients with metabolic syndrome"

Research supervisor: assoc. prof. Katya Todorova, M.D., Ph.D.. and

scientific consultant Assoc. Dr. Tsvetan Lukanov, MD, Ph.D.

I. General presentation of the procedure

This opinion has been prepared in accordance with the requirements of the Regulations for the structure and activity of Medical University - Pleven and the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria.

The academic set of materials presented by the doctoral student is in accordance with the Regulation for the acquisition of the title Ph.D. of National Academy of Sciences and includes:

- Dissertation work completed and printed by the doctoral student;
- Abstract;
- Publications and participations related to the developed topic;

- Successfully passed doctoral minimum;
- Additional materials and documents, in accordance with the requirements.

The dissertation work was discussed and directed to a public defense by the Academic Council at the MU – Pleven, with protocol No. 15/25.07.2022.

II. Brief biographical reference

Dr. Silvia Ganeva was born in 1974 and completed her secondary education at PMG "Vasil Drumev", town of V. Tarnovo, and her higher medical education - at Medical University-Pleven in 1998. Her professional path began in the city of Nikopol for the period 1998-1999, subsequently until 2003 in the "Dr. G. Stranski" UMBAL, the city of Pleven - Toxicology Department, and from 2003 until now she worked in the Clinic of Endocrinology at the UMBAL "D Dr. G. Stranski", Pleven successively as resident and assistant. In 2004, she acquired a specialty in "Internal Diseases", and in 2011 - a specialty in "Endocrinology and Metabolic Diseases". Dr. Ganeva indicated that she speaks English language.

III. Relevance and importance of the topic

The presented dissertation work is dedicated to a problem concerning the extremely novel problem - Metabolic syndrome and the associated low-grade chronic inflammation that is tightly associated with various complications. There are reports that individuals with visceral obesity and metabolic syndrome have altered serum levels of inflammatory cytokines, such as TNF- α , CRP, interleukins (IL-6, IL-18), but there is still little data on the association between lymphocyte subpopulations and metabolic syndrome, and even less for their use as a prognostic marker for the development of adverse outcomes. That is why the present work is particularly relevant and modern both from a scientific and a practical point of view.

IV. Structure of the dissertation

The presented scientific work is fully completed and written on 185 pages and includes: introduction - 2 pages; literature review - 34 pages; purpose and tasks - 2 pages, material and methods - 16 pages, results and discussion - 98 pages, conclusions - 2 pages, contributions - 1 page. The bibliographic reference is on 20 pages and contains 210 titles, of which 6 in Cyrillic, the rest - in Latin. The literature review is detailed and extensive and is entirely subject-oriented. The overview covers all aspects of the given topic and logically brings out the argumentation for conducting the scientific study. It reflects Dr. Ganeva's good scientific training and built-up knowledge of the problem. It is supported by appropriate literary sources, which shows the doctoral student's good awareness of the theoretical discussion on the topic in modern scientific literature. The coverage of the Bulgarian sources on the problem makes a positive impression.

The aim was formulated specifically, clearly and precisely in order to study the levels of cytokines: interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and lymphocyte subpopulations in peripheral blood as markers of low-grade chronic inflammation and immune response in patients with metabolic syndrome and to analyze their interrelationship with the various clinical-laboratory deviations included as components in its characterization. To fulfill the goal, 8 tasks have been set, which derive from and allow the comprehensive development of the study. The tasks are divided into 2 subgroups, according to the conducted two studies of a comparative nature: 1. Investigation of cytokines (interleukin 1, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha) and markers of inflammation (high-sensitivity C reactive protein) in 79 patients

with metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2 and 21 healthy individuals and 2. Investigation of lymphocyte subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD19) and the Th/Ts ratio in 96 patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes, 22 patients with TDM1 and 21 healthy individuals. The results and discussion are summarized in 34 pages with 38 figures and 51 tables included in the text, which perfectly illustrate the obtained data. The discussion is 16 pages long, and in it the doctoral student objectively compares her own results with data from the scientific literature, which shows Dr. Ganeva's ability to analyze, synthesize and interpret scientific information. The formulated 8 conclusions correspond to the results and cover the scientific development in a comprehensive aspect. The contributions are 7, arising from the results obtained and the conclusions drawn, and they are united by the doctoral student in three groups. In the confirmatory group, the presence of low-grade chronic inflammation among patients with metabolic syndrome was confirmed regardless of the presence or absence of type 2 diabetes; the elevated levels of serum cytokines and hsCRP, as markers of low-grade chronic inflammation; the complex role of BMI, waist circumference, insulin resistance, elevated IL-6 levels and age as risk factors for the development of type 2 diabetes; the presence of immune dysfunction reflected by a change in immunocompetent lymphocytes in metabolic syndrome. The contributions of an original nature are that for the first time in Bulgaria, a study of lymphocyte populations by flow cytometric analysis was carried out in patients with metabolic syndrome and normoglycemia, as well as in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, to prove an existing relationship between metabolic disorders and immune dysfunction and an attempt is made to determine a threshold value of the levels of plasma cytokines and lymphocyte populations as predictors of the risk of developing diabetes mellitus type 2. A practical contribution is the creation of a software product-calculator for individual assessment of the probability of the presence of a disease T2DM based on certain values of diastolic blood pressure and levels of hsCRP and IL-6. This calculator could be used in certain cases of specialized practice by endocrinologists and obesitologists, but not in general practice. I accept the listed contributions and consider them to be of undoubted importance in both scientific and practical aspects.

V. Assessment of publications and personal contributions of the PhD student

Dr. Silvia Ganeva presents 2 publications in international journals, 5 publications in Bulgarian journals, 7 participations in scientific congresses (including 2 international ones) and participation in 2 research projects related to scientific development. The presented publications and participations fulfill the minimum scientometric requirements for the scientific degree "Ph.D." in accordance with the Regulations for the organization and activities of the MU-Pleven and with the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria. VI.

Critical notes

I have no critical comments on the research conducted and the materials presented. A more precise structuring of the "Contents" section at the beginning of the ~~is~~ appropriate, as well as when formulating the contributions - explicitly indicating which part of the research was conducted for the first time for our country and which part is a contribution in a more global aspect.

VII. Conclusion

The dissertation that I have seen shows that the Ph.D. student Dr. Silvia Simeonova Ganeva - Todorova has in-depth theoretical knowledge and professional skills. She demonstrates

qualities and abilities to independently conduct scientific research. The dissertation contains scientific and practical results, which represent an original contribution to science and meet the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for the Implementation of the the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations of the MU - Pleven. What has been presented so far gives me reason to strongly support Dr. Silvia Simeonova Ganeva - Todorova, as I believe that there is full reason to award her the educational and scientific degree "doctor", as well as to recommend to the respected members of the scientific jury to vote positively for this decision.

28.08.2022 Assoc. Prof. Zhivka Boneva, M.D., Ph.D.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Z. Boneva', is written over the printed name of the signatory.