

## С Т А Н О В И Щ Е

от доц. д-р Доля Тошкова Филипова, дм

Член на научното жури

Относно дисертационния труд на гл. асистент Стефан М. Кръстев на тема:

“ИЗСЛЕДВАНЕ ЕФЕКТА НА ТЕЧНИТЕ СЛОЕВЕ В МИЕЛИНОВАТА ОБВИВКА ВЪРХУ МЕМБРАННИТЕ СВОЙСТВА НА СИМУЛИРАНИ СЛУЧАИ НА ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩИ НЕВРОПАТИИ” представен за придобиване на образователната и научна степен “доктор” по професионално направление Биологични науки, шифър 4.3 (стар шифър 01. 06.08 - Биофизика)

Авторът на дисертационния труд Стефан М. Кръстев е главен асистент с дълъг преподавателски стаж от 20 години по медицинска физика и биофизика в МУ – Варна. Публикационната дейност включва 30 публикации, съавторство в две учебни пособия и други учебни материали. Член на учените в България от 1987г.

Представеният дисертационен труд с научни ръководители проф. Диана Стефанова, д.б.н. и доц. д-р Негрин Негрев, д.м. се отнася до един актуален и все още не напълно изяснен научен проблем - ролята на течните слоеве в миелиновата обвивка и топика на увреждането и при демиелинизиращи невропатии . Тези проучвания са от особено важно значение, като се има предвид, че демиелинизационни процеси се срещат при редица неврологични заболявания – автоимунни, генетични, хронични възпалителни. Тези заболявания, някои от които започват в най-ранна детска възраст, са с висока социална значимост - характеризират със своя прогресиращ ход, ниска ефективност на приложеното лечение, свеждащо се нерядко и до корективна хирургия и в повечето случаи водят до пълна инвалидизация на заболелите. Това определя актуалността и значимостта на проучванията чрез един съвременен и неинвазивен метод на математическото моделиране.

**Дисертационният труд е структуриран правилно** и е много добре онагледен с 27 фигури, по-голямата част от които представляват композиция от няколко фигури и 4 таблици. Той е представен е на 106 страници от които най-голяма част се пада на резултатите – 44 страници. Всяка от главите, отнасяща се съответно за интернодалната, паранодална и смесена интер и паранодална локализация на процесите завършва с обсъждане, което заедно с раздела обобщаване на получените резултати допринася за тяхното по-добро възприемане и осмисляне.

**Литературният обзор** е добре структуриран, логически свързан с целта на дисертацията. Той представя съвременните познания относно мултиламеларния характер на миелиновата обвивка, демиелинизиращите заболявания - болест на Шарко-Мари-Туут и хронични възпалителни демиелинизиращи полиневропатии, както и процесите, свързани с възбудимостта и математическото моделиране на нервното влакно. Литературният обзор показва задълбоченото проучване на проблема, като от представените 164 заглавия, 80 са от последните 10 години.

**Методичните подходи** са съвременни и адекватно подбрани и съответстват на поставените цели и задачи. Те се базират на предхождащите разработки за мултиламеларния и двойно-кабелни математични модели на структурата на миелиновата обвивка на влакната от проф. Д. Стефанова и колектив, приети и публикувани в реномирани международни списания.

Приложени са модели на стимулация при симулиране на три степени демиелинизации на влакната, без или с наличие на течни слоеве, изчисляване на интрацелуларни акционни и електротонични потенциали, изчисления на индексите на аксоналната възбудимост при интернодални, паранодални и смесени демиелинизации..

**Резултатите** от представените в дисертационния труд модели, показват съществени различия в изменение на свойствата на мембранната възбудимост на влакната, посредством оценка на интрацелуларни акционни и електротонични потенциали, времевите константи сила - продължителност, реобазните токове и циклите на възстановяване, скорост на разпространение на интрацелуларните акционни потенциали, в зависимост от показателите степен на увреждане на влакната, отчитане ефекта на течните слоеве и топиката на демиелинизационните процеси. Те показват, че влиянието на течните слоеве е специфично характерен за даден тип демиелинизация и ефектът на течните слоеве в миелиновата обвивка е най-голям при симулираните интернодални системни невропатии като заболяването Шарко-Мари-Туут тип 1А. При симулираните паранодални системни невропатии като хроничната възпалителна демиелинизираща полиневропатия, наличието на течните слоеве в миелиновата обвивка, води до подобряване на мембранните свойства.

На базата на получените резултати са представени изводите и 4 приноса, които приемам.

Съществено значение има това, че за първи път в литературата е изследван ефектът на течните слоеве на миелиновата обвивка върху нервната възбудимост на симулирани системни демиелинизиращи невропатии (принос 1). Приносите 2,3,4 освен теоретична, имат и потенциална практическа насоченост.

**Публикационната дейност**, свързана с дисертацията включва четири статии, в които личи личното участие на докторанта, като първи или втори автор. От тях 3 са публикувани в списания с импакт фактор, 2 в Journal of Integrative Neuroscience (ИФ – 1.294) и 1 в “Доклади БАН” (ИФ- 0.219), 1 е под печат в “Scripta Scientifica Medica”. Представени са две участия в научни форуми и едно резюме от участие. Публикационната дейност е напълно достатъчна и дори надхвърля изискванията за образователната и научна степен “доктор.”

**Авторефератът** включва достатъчен материал по обем, онагледен е добре и отразява напълно съдържанието на дисертационния труд.

Дисертационният труд е написан ясно и с добър стил на изложението. Имам някои редакционни забележки, относно такива формулировки като “нормални аксони”, “демиелинизирани случаи”, “нормалния случай” (напр. стр. 62, 66). Като се има предвид, че скоростта на провеждане по двигателните нервни влакна за горни и долни крайници в човешкото тяло показва известни различия, добре е, когато се посочва този показател да се посочва диапазонът в който тази скорост варира в норма, което на места липсва.

Считам, че работата е постигнала своята цел – разширяване на познанието ни върху възможните механизми, обуславящи нарушаване на свойствата на нервната възбудимост при демиелинизиращи невропатии. Получените резултати, показващи ролята на течните слоеве в процесите на демиелинизация и различия в зависимост от топиката на демиелинизационните процеси – интернодални, паранодални и смесени – интер и парандални, имат съществено значение със своята теоретична стойност. Направените изводи посредством неинвазивната оценка на възбудимостта чрез прилагането на методите на математичното моделиране предполагат и практическа насоченост чрез получената допълнителна информация за патофизиологичните механизми на заболяването Шарко-Мари-Туут тип 1А и на хронично възпалителната демиелинизираща полиневропатия. Те биха могли да имат своя принос, относно едно бъдещо повлияване на терапевтичния подход в лечебната практика на тези заболявания.

В заключение, имайки предвид гореизложеното, ще си позволя да препоръчам убедено на членовете на уважаемото научно жури, да присъди на гл. асистент Стефан Мирчев Кръстев образователната и научна степен “Доктор”.

17. 11. 20011

София

Изготвил становището:

Доц. д-р Доля Филипова, дм