

РЕЦЕНЗИЯ

от професор д-р Михаил Ангелов Боянов, доктор на медицинските науки,
Катедра вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София

Член на научно жури съгласно Заповед № Р-109-585/ 17.12.2021 г. на Ректора на
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление *Медицина и спорт*; докторска програма *Ендокринология*
(03.01.16)

Автор: д-р Радина Стоянова Димитрова; **Форма на докторантурата:** редовна

Катедра: Втора катедра по вътрешни болести; УС „Ендокринология“, Факултет по
медицина, Медицински университет - Варна.

Тема: *СРАВНИТЕЛНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА МЕТАБОЛИТНИ МАРКЕРИ ПРИ ОЦЕНКА НА
КОСТНОТО ЗДРАВЕ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛНА ВЪЗРАСТ*

Научен ръководител: професор, д-р Кирил Христов Христов, доктор по медицина,
Р-тел Клиника по ендокринология и болести на обмяната, ФМ, Медицински университет -
Варна.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Д-р Радина Стоянова Димитрова е представила комплект материали на електронен носител, който е в съответствие с чл.69 (1) от РАЗДЕЛ III. ОТЧИСЛЯВАНЕ НА ДОКТОРАНТИ от Правилник за развитието на академичния състав в МУ-Варна. В комплекта са включени всички необходими документи: административни и по същността на дисертационния труд – автореферат, дисертационен труд, публикации.

Докторантът е приложил 5 (пет) публикации.

Нямам забележки и коментар по документите.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Радина Стоянова Димитрова завършва природо-математическа гимназия в Шумен и след това – през 2010 год. 6-годишния курс на обучение по медицина към МУ-Варна със степен „магистър“ и отличен успех. От окт. 2010 год. започва работа като лекар към МБАЛ „Еврохоспитал“ гр. Варна, където работи до дек. 2013 год. От март 2011 год. работи и в УМБАЛ „Св. Марина“ – 2 години към спешно звено, а от 2013 год. досега – в Клиника по ендокринология и болести на обмяната. В периода 2014-2018 год. специализира в областта на ендокринологията и болестите на обмяната и получава диплома за специалност през 2018 год. От м. юли 2018 год. е редовен докторант по ендокринология. През 2019 год. придобива

квалификация за ВСД „Ехография на шийна област“ и „Тънкоиглена аспирационна биопсия под ехографски контрол...“. Основните ѝ интереси са в сферата на щитовидната жлеза и диабетологията. Има публикации в български списания и 1 участие в учебник по вътрешни болести. Член е на БДЕ и БЛС. Владее много добре немски и английски език.

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

Темата на дисертационния труд е посветена на взаимовръзката между калциево-фосфорната обмяна, костния метаболитен и минерален статус и редица компоненти на метаболитния синдром. Актуалността на тази тематика е безспорна поради 2 причини. Първо, честотата на диагностицираните случаи на метаболитен синдром нараства значимо през последните десетилетия, както показват и данните от Национално епидемиологично проучване на Българското дружество по ендокринология под ръководството на проф. А-М. Борисова. Второ, същите промени се наблюдават и по отношение на костите. Влиянието на антропометричните показатели върху костната плътност и стандартните показатели (като серумни калций и фосфати) са доста добре проучени. С напредването на познанията за костната биология се разкриха и други важни костни молекули като маркерите на костна обмяна. Те допълниха класическата представа за антагонизма остеобласт / остеокласт. Именно промените в тези наскоро описани молекули не са толкова ясно дефинирани в контекста на метаболитния синдром. Темата за компонентите на метаболитния синдром, от своя страна, преживя през последните 2 десетилетия голям подем. В споменатото проучване на БДЕ е установена и висока честота на хипертония и дислипидемия сред българското население. От особен интерес остава въпросът кои са най-рисковите за комбинирана патология пациенти (метаболитна и костна). Всички тези неизцяло решени въпроси **правят разработката на докторантката актуална, с потенциални научно-практически приноси за клиничната практика.**

4. Познаване на проблема

Литературният обзор по разглежданата тематика обхваща 40 страници от дисертационния труд (прибл. 30%). Разгледани са в подробности въвеждащите данни за остеопорозата и метаболитния синдром. Специално внимание е отделено на взаимовръзките между тях – чрез мастната тъкан, инсулиновата резистентност, липидите и артериалната хипертония. Изложени са данни за повлияване на костната биология от метаболитната дисфункция. Текстът е ясен, конкретен и съвременен. С излагането на проблема в ширина и дълбочина, докторантката е показала задълбочено познаване на предходните научни

познания, върху които тя изгражда своите хипотези и научни търсения. Литературният обзор завършва със своеобразно творческо обобщение, което е „плюс“ на работата.

В литературния обзор и цялостната разработка са цитирани 411 източника, около поне половината от които – от последното десетилетие. Използвани са важни и достоверни източници като е търсен баланс между потвърждаващите и отхвърлящите поставяните тези научни студии. Като известна слабост отчитам факта, че са цитирани само 6 статии на български автори. Влиянието на антропометричните величини, телесното тегло, телесния състав, мастната / немастна тъкан и т.н. върху КМП са проучвани много задълбочено от български автори, като са налични и публикации по темата в международни списания. Независимо от това, докторантката е показала добро познание и е оценила творчески състоянието на проблема.

5. Методика на изследването

Въз основа на литературния обзор и направеното обобщение д-р Радина Димитрова формулира като цел на своите търсения *„Да се установи връзка между костното здраве при постменопаузални жени и техния метаболитен профил чрез съпоставка на някои метаболитни параметри и инфламаторни маркери и да се оцени взаимовръзката на метаболитния синдром с костния интегритет“*. От тази цел следват логично и 6-те поставени задачи. Формулирани са и 5 хипотези като 1-вата и 2-рата са повторение на добре известни факти и би следвало да отпаднат.

Избраната методика на изследване е разрезно, обсервационно, проучване при българска популация постменопаузални жени. Тази методика позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на формулираните задачи.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Материалът и Методите на изследването са представени в 4 страници. 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 Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, а клинично-лабораторните - в Централна Клинична Лаборатория при УМБАЛ „Св. Марина“ - гр. Варна. Това е осигурило необходимия контрол на качеството и съвременност на прилаганите лабораторни китове.

Би било уместно да се посочи каква софтуерна версия и каква референтна база данни са ползвани при рентгеновата остеоденситометрия. Също така е важно да се отбележи коя точно формула на FRAX е прилагана (специфичната за България или за друга страна).

Проучването е обхванало 84 жени постменопаузални жени на възраст над 45 години, при които са изследвани планираните показатели.

Резултатите и Обсъждането са представени на общо 80 страници. Като известна слабост отчитам сливането им в един раздел, но така пък се подобрява прегледността на получените резултати и сравнението им с вече публикуваните чужди данни.

Накратко данните от дисертационния труд показват неочаквано ниска честота на нормалната косъна плътност сред изследваните жени. При жените с остеопороза като цяло са по-ниски фосфатите и изчислената гломерулна филтрация, а TNF- α е повишен.

Резултатите от проведените анализи за връзка между костните маркери и КМП (много слаба или липсваща) не са изненадващи, тъй като маркерите отразяват едномоментно костната обмяна, а КМП – дълготрайните процеси. Неслучайно само остеокалцинът донякъде спомага за разграничаване на лицата с остеопороза.

Връзките на серумните калций и фосфати с КМП също не са преки и неслучайно такива почти не се отчитат. Единствено серумните фосфати корелират с КМП.

Връзките на КМП с антропометричните показатели също са слаби или много слаби (когато въобще ги има), което е вече доказано и в много други публикации от последните 2-3 десетилетия.

Интерес представляват анализите на взаимовръзките между КМП и показателите на липидния профил. Връзката с триглицеридите и HDL-C е правопрпорционална, докато с LDL-C – обратнопрпорционална. Не се установява връзка с C-рекативния протеин, но има такава с TNF- α .

Анализите, посветени на артериалната хипертония са интересни, но бройките участници в отделните подгрупи (степени на хипертония) са твърде ниски, за да се получат значими изводи.

Докторантът открива, че паралелно с броя компоненти на метаболитния синдром нараства и КМП, но не са представени данни за фрактурния риск.

Полезен от практическа гледна точка е предложеният в края на разработката алгоритъм за комплексна оценка на костното и метаболитно здраве. Той отразява виждането на

докторанта за нуждата от холистичен подход в медицината и представлява своеобразен принос.

Изводите отговарят на поставените задачи и отразяват същността на разработката. Изводи от 1 до 4 препотвърждават азбучни истини в остеологията.

7. Критични забележки и препоръки

Те са отбелязани в текста по-горе към съответните раздели. Допълнително могат да се отбележат:

- Слабост на проучването, е че участничките нямат остеопорозни фрактури, които биха позволили освен чисто теоретичното изчисляване на фрактурен риск и съпоставка с реалността;
- При анализите не е необходимо да се правят изводи за отделни прешлени (напр. стр. 91); те важат само за съвкупността L1-L4;
- Когато се обсъждат разликите между подгрупи жени по различни показатели е необходимо да се посочва винаги и конкретната бройка в подгрупите.

8. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационният труд съдържа няколко научни и научно-приложни постижения. С нови анализи се доказват съществени страни в съществуващи научни проблеми; получени са и потвърдителни факти.

Приносите с оригинален характер касаят факта, че за първи път у нас се извършва разширено проучване на връзката между метаболитния профил и показателите на калциево-фосфорната обмяна, КМП и костния обмен. Останалите приноси са по-скоро потвърдителни и само част от тях оригинални за страната.

Приносите би следвало да бъдат изброени след заключението и библиографията – не преди тях.

9. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторантката е представила 5 пълнотекстови публикации, свързани с научния труд – 4 обзора и 1 оригинална статия, отразяваща аспект на дисертационния труд. Във всички публикации д-р Радица Димитрова е 1-ви автор. Така тя покрива минималните национални изисквания за „доктор по медицина“ и съответно – тези на раздел IV, глава II (придобиване на

научни степени) на Правилника за развитието на академичния състав в Медицинския университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна.

Докторантката е представила и 1 участие в научен проект на МУ-Варна, подкрепил дисертационната разработка.

10. 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.

11. Автореферат

Авторефератът обхваща 87 страници и по съдържание и качество отговаря на изискванията на съответните правилници. В него синтезирано, но достатъчно детайлно, са отразени основните резултати, постигнати в дисертацията. Така той отговаря на съдържанието

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват принос* и **отговарят на** изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Радина Стоянова Димитрова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Ендокринология като **демонстрира** качества и умения за формулиране на хипотези, цели и задачи и самостоятелно провеждане на научно изследване.

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 Радина Стоянова Димитрова в докторска програма по Ендокринология (03.01.16).

08 февруари 2022 г.

Рецензент:



Проф. д-р Михаил Боянов, дмн