



РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Яна Димитрова Бочева, д.м.
Ръководител на катедра „Клинична лаборатория“ към
Факултет „Медицина“
в Медицински Университет “Проф.д-р П. Стоянов“-Варна

Относно дисертационен труд на д-р Моника Тошкова Тодорова, докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Клинична лаборатория“, проведено в Катедра „Клинична лаборатория“, Факултет „Медицина“, Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна, за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и докторска програма „Клинична лаборатория“, с научен ръководител Доц. д-р Даниела Иванова Герова, д.м.

На основание Заповед № Р-109-159/24.02.2023 г. на Заместник-Ректор „Кариерно развитие“ на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна и с решение на Научното жури на основание Протокол № 1/09.03.2023 г. съм определена да изготвя рецензия за дисертационен труд на тема „Роля на витамин D и витамин B12 при бременни жени и новородени “

Рецензията е изготвена според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ -Варна.

Всички етапи на докторантурата са спазени, няма промяна на първоначалната тема и научния ръководител. Д-р Тодорова е представила всички необходими документи и материали според изискванията на процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ съгласно изискванията на Правилника на МУ – Варна.

Кратки биографични данни за кандидата

Д-р Моника Тошкова Тодорова е родена в гр. Русе, където завършва Математическа гимназия „Баба Тонка“. Дипломира се в Медицински Университет „Проф.д-р П. Стоянов“-Варна през 2004г. с магистърска степен по специалност „Медицина“. Придобива специалност по клинична лаборатория през 2013г. в същата образователна институция и магистърска степен по „Здравен мениджмънт“ във ВУАРР-Пловдив. За периода 2019-2023г. се зачислява и обучава като редовен докторант към катедра по Клинична лаборатория в докторска програма „Клинична лаборатория“. Трудовият стаж на д-р Моника Тодорова, описан в представената автобиография включва периода 2007-2023г. За този период тя работи последователно в

Централна клинична лаборатория към УМБАЛ „Св. Марина“–Варна /2007-2016г./ като ординатор, в МБАЛ „Медика Русе“ ООД и ДКЦ2-Русе IX.2016-VII.2017г/ и ДКЦ „Св. Марина“ –Варна/от VIII.2017г/, МЦ „Аджибадем Сити Клиник“-Варна /от III.2019г./ като специалист „Клинична лаборатория“/ и в катедра „Клинична лаборатория към Медицински Университет „Проф.д-р П. Стоянов“-Варна като асистент от II.2018г. Бързо придобива компетенция за изпълнение на преподавателска дейност и адекватни професионални умения за изпълнение на дейността по дисертационния ѝ труд. Владее свободно английски език. Член е на Български лекарски съюз и Българско дружество по клинична лаборатория.

Актуалност на темата

Тематиката на представената дисертационна работа е подбрана внимателно и насочено с оглед личните клинични интереси на дисертанта и натрупаната експертиза и насоченост на научния ръководител. Модерните диагностични медицински специалности, към чието бурно развитие причисляваме и клиничната лаборатория, са насочили усилията си освен към валидиране и рутиниране на нови лабораторни, генетични и молекулярни маркери, и в търсене на нови проекции на известни параметри.

Бременността-нормална или патологично протичаща, изхода и раждането на здрав и жизнеспособен плод, както и причините, довели до усложнения или неблагоприятни изходи за майката и новороденото са и ще бъдат обект на научни разработки на различни мултидисциплинарни екипи. И макар алиментарните дефицити и грешките в суплементирането на храненето на тази специфична група от популацията да са по-скоро проблем в страни от развиващ се тип и специфични етнически и малцинствени групи от населението в развитите европейски държави,



дефицитите на витамин Д и витамин В12 се проучват толкова интензивно, че логично и български научен екип да формулира хипотези и защити с дисертационен труд резултати от проуването на бременни и новородени с оценен витамин Д и витамин В12- статус.

В световната литература са натрупани голям обем данни за разпространението на недостатъчността и дефицита на тези два микронутриента сред различни таргетни групи, включително и при бременни жени. Натрупана е информация както за неблагоприятните здравословни ефекти и усложнения на бременността, така и за краткосрочни и дългосрочни последици за здравето на детето и на майката в резултат от широкото разпространение на недостатъчност и дефицит на витамин Д и витамин В12, а все още в България статуса на витамин Д и витамин В12 при бременните жени и новородените не се обследва насочено и липсва здравна политика по проследяване и профилактика на ограничаването им. Логичен резултат от този информационен вакуум у нас към настоящия момент са оскъдните данни и научни публикации, което предизвиква изследователския интерес на дисертанта и научния ръководител.

В този контекст считам идейният проект на този дисертационен труд, представен ми за оценка, за актуален като замисъл, перспективен като публикационни резултати и същевременно класически като методологично изпълнение.

Характеристика, обем, структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертационният труд е изложен на 178 страници, в това число: Въведение- 2 стр., Литературен обзор - 51 стр., Цел и задачи – 2стр., Материали и методи - 9 стр. Резултати - 53 стр., Дискусия-32 стр., Изводи- 2 стр., Приноси - 2 стр., Публикации- 1 стр, Библиография - 24 стр. Онагледяването се състои от 59 таблици и 34 фигури. Библиографията съдържа 350 източника, от които 4 са на кирилица. Последната включва съвременни източници, 72% от които са от последните 10 години.

Структурата на дисертационния труд е балансирана и отговаря на съвременните формулировки за вътрешно съотношение на частите на дисертационния труд без уклон към теоретизиране или методологични излишества с достатъчен акцент към резултатите и тяхната

интерпретация. Демонстрира се ясен стил, с отлично владение на тясноспециализирана терминология.

Литературният обзор е обширен, логичен, добре структуриран и следващ идентичен стил и последователност при разглеждането на двата микронутриента. Текстът включва излишно подробни физиологични и пропедевтични данни за бременността като физиологично състояние, дефинира патологична бременност и неблагоприятни изходи за майката и новороденото в същия стил и преминава към биосинтез, метаболизъм и физиологична роля на двата дискутирани показателя с последващо дефиниране на нужди, суплементация за поддържане на оптимални нива на витамините, ефекти върху развитието на плода в условията на недостатъчност или дефицит.

Разглеждат се и cut-off стойностите, определящи витамин D статуса и се акцентира върху необходимостта от комбинация на измерването на серумните концентрации на тоталния витамин B12 с последващо проследяване нивата на метилмалонова киселина. Ценни са таблично изнесените препоръки за дневен прием на двата микронутриента по възраст и физиологично състояние. Съобщават се актуални данни за разпространение на витамин D и B12 дефицит сред общата популация и се дискутира високата му честота при бременните жени в специфични географски райони и сред редица етнически малцинства.

Обзорът обобщава информация по съществуващите в практиката аналитични методи за определяне на Витамин D и витамин B12, метилмалонова киселина и хомоцистеин и обсъжда аналитичната чувствителност, точността и надеждността на лабораторните анализи в сравнителен план. Последното според мен е водещо за дисертационен труд на лабораторен специалист и считам поднесената информация за недостатъчна.

Основен извод от направения литературен обзор е наличието на ограничени данни относно витамин D и B12 статуса на бременните жени, честотата на дефицита/недостатъчността им сред тази таргетна група, както и за връзката между витамин D и B12 дефицит и евентуални усложнения, настъпващи по време на бременността за България.

Целта е формулирана в ясно и е логично последствие от изводите в литературния обзор, съответства на заглавието и се доуточнява от текста на задачите на дисертационния труд.

Задачите са общо 3, като две от тях са смислово обединение с по 5 подзадачи, свързани с витамин D и свързани с витамин B12. Те са изведени логично спрямо формулираната цел и са много добре дефинирани.



Работата представлява проспективно проучване с голям брой експериментални таргети и цели, простиращи се основно в полето на интерпретацията на получените резултати за витамин Д и В12 статуса и влиянието върху бременността, здравето на новороденото и възникването на усложнения на бременността.

Материал и методи

Дисертационният труд на д-р Тодорова е резултат от продължителна и амбициозна изследователска работа по научен проект, подкрепен от Фонд „Наука“ към МУ-Варна, в който участват представители на различни предклинични и клинични специалности. Дизайнът на проучването е проспективно мултицентрово, изпълнено на база ДКЦ „Св. Марина“ – Варна, АСС МЦ – Варна, СБГАЛ „Проф. др Д. Стаматов“ – Варна и МБАЛ „Св. Анна“ – Варна. за периода от 02.07.2019 – 31.12.2021 год. Характеристиките на участниците- 259 бременни жени и използваните методи за изпълнение на поставените задачи и научна цел, са представени ясно и напълно компетентно от дисертанта. Работено е изцяло по правилата на добрата научна практика, след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) при МУ-Варна (протокол № 84/27.06.2019г.). Аналитичните методи, част от които са разработени и валидирани за нуждите на научния проект са прецизно проведени и описани с внимание към всеки от етапите на лабораторното изследване- спазени стандартни преданалитични правила, преданалитична пробоподготовка на анализа и перфектно описан аналитичен етап на хроматографският анализ с UV и мас-селективна детекция, вкл. идентификация и количествен анализ и валидационна процедура. Последната е проведена и описана според изискванията на Международната конференция за хармонизация на техническите изисквания за регистрация на лекарствени продукти за човешка употреба с включени данни за стандартните валидационни параметри и при двата метода за определяне на 25-хидрокси витамин D3 25(OH)D и метилмалонова киселина. Статистическите методи включват дескриптивен, вариационен, корелационен, непараметричен анализ и параметричен t-test на StudentFisher и графичен анализ за визуализация на получените резултати.

Собствени резултати

В общо 53 страници д-р Тодорова описва подробно и последователно изпълнението на всяка една от поставените задачи, водещи до изпълнението на ясно формулираната цел на научния й труд.

Съставени са 59 таблици и 34 фигури, съпроводени от разбираем текст, а приложените статистически методи за анализ са правилно подбрани и коректно интерпретирани.

По задача I авторката е събрала, анализирала и разпределила включените пациентки в три групи I-ва група – здрави бременни жени, II-ра група – бременни жени с гестационен захарен (GDM) и III-та група – бременни жени с прееклампсия. Данните от антропометричните измервания и проведения скрининг за (GDM) са обобщени и онагледени чрез корелиращи с текстовия анализ и интерпретации фигури и таблици за представяне на възрастта на бременните жени, BMI изчислен към момента на забременяване, гестационното наддаване на тегло и сезонността като потенциални рискови фактори за възникване на неблагоприятни усложнения на бременността – GDM, прееклампсия.

По задача II- витамин D статус- авторката последователно и много добре представя резултатите от изследването на серумните нива на 25(OH)D на включените в проучването бременни жени. Определен е витамин D статуса в цялата кохорта изследвани бременни жени и е представено разпределението на случаите с дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамина, оценено е влиянието на индекса на телесната маса и сезона върху витамин D статуса при трите изследвани групи.

Изследва се зависимостта на витамин D статуса от приема на витамин D като фармацевтичен продукт и/или хранителни добавки, съдържащи витамина, в трите изследвани групи. Резултатите показват статистически значимо различие в разпределението на бременните жени според витамин D статуса им в зависимост от приема на витамин D препарати. Прави впечатление високият процент на липсата на прием на витамин D в групата на бременните жени с прееклампсия. При анализа на резултатите интерес представлява тенденцията на бременните жени с висок BMI да имат по-ниска нагласа към суплементиране. Установява се значима, но слаба отрицателна корелационна зависимост м/у BMI и прием на витамин, както и положителна и значителна по степен корелационна зависимост м/у прием на витамин D и серумни нива на 25(OH)D.

При оценка на влиянието на витамин D статуса относно неблагоприятния изход от бременността по отношение на новороденото и възникването на преждевременно раждане и раждане на дете с ниско тегло при здрави и бременни жени с усложнения на бременността се установява положителна и умерено силна корелационна зависимост между серумните нива на 25(OH)D и продължителността на бременността при жените с прееклампсия.

Делът на несуплементираните е по-висок при преждевременно родилите в сравнение с родилите на термин и обратно делът на



суплементираните с адекватна доза витамин D е по-висок при жените, родили на термин в сравнение с преждевременно родилите.

Положителна и умерено силна корелационна зависимост се установява между серумните нива на 25(OH)D и продължителността на бременността при жените с прееклампсия, както и между серумните нива на 25(OH)D и прием на витамин D препарати.

При оценяване влиянието на витамин D статуса на бременните жени относно раждане на новородено с ниско тегло (LBW) се установява, че делът на несуплементираните жени, родили LBW дете е три пъти по-голям от този на жените, родили дете с нормално тегло. При анализ на честотното разпределение по групи по този неблагоприятен показател се вижда, че при здрави бременни жени и жени с прееклампсия вероятността от раждане на дете с ниско тегло е по-малка при тези от тях, които са суплементирани с адекватна доза витамин D в сравнение с тези, които са несуплементирани или суплементирани с ниска доза витамин D. От детайлен субгрупов анализ на средните серумни концентрации на 25(OH)D от обединените резултати, получени при двете групи жени с възникнало усложнение на бременността (прееклампсия и GDM), родили новородено с нормално тегло и такива, родили дете с ниско тегло, прави впечатление, че те са с 31.09% по-високи при жените, родили дете с нормално телесно тегло, спрямо тези, родили LBW дете.

По задача III-Витамин B12 статус-Определени са серумни нива на тотален витамин B12, активен витамин B12 и метилмалонова киселина и честотата на витамин B12 дефицит или недостатъчност. За определяне на витамин B12 статуса на включените в проучването бременни жени, е избран предложението от Carmel алгоритъм. При сравнение на трите основни групи бременни жени относно средните измерени стойности на витамин B12 показателите в извадката се установява, че статистически значими различия се откриват единствено за параметъра тотален витамин B12, както и тенденция за статистически значими различия за метилмалонова киселина (ММА). По-високи измерени стойности за метаболитния параметър ММА се откриват при бременните жени с прееклампсия и GDM. Обследвано е и влиянието на сезона върху витамин B12 статуса на изследваните бременни жени, като по-високи серумни концентрации на тотален и активен витамин B12 са измерени в серума на бременните жени, при които пробовземането е извършено през зимното полугодие. При оценка на влиянието на индекса на телесната маса върху витамин B12 статуса в групата на бременните жени с GDM средните

измерени серумни концентрации на параметрите тотален и активен витамин В12 при участниците с наднормено тегло и затлъстяване ($BMI \geq 25$) са малко по-ниски, а тези на метаболитния параметър ММА, съответно малко по-високи, в сравнение с групата на бременните жени с нормален ВМІ. Зависимостите не са статистически значими. Зависимостта на витамин В12 статуса от приема на хранителни добавки, съдържащи витамина е оценена в трите изследвани групи. Между трите основни групи участници в проучването са установени статистически значими разлики в употребата на витамина. Статистически значимо по-висок процент на несуплементирани жени и жени, приемащи неадекватно количество витамин В12 се наблюдава при жените с GDM и прееклампися. Налице са данни за увеличаване на вероятността за понисък прием или липса на такъв при бременни жени, развили усложнения на бременността (GDM и прееклампися). При повече от половината (59.46%) от бременните жените с наднормено тегло и затлъстяване има недостатъчен прием на витамин В12. В резултатите по тази задача е описана и ролята на витамин В12 статуса относно неблагоприятния изход от бременността като преждевременно раждане, раждане на новородено с ниско тегло при здрави бременни и жени с усложнения на бременността. От анализа се установява, че бременните жени без или с недостатъчна суплементация с витамина се срещат и сред трите основни групи. Значими статистически зависимости между продължителността на бременността и параметрите, отразяващи витамин В12 статуса на бременните жени от сравнявани групи не се откриват. Силна и положителна зависимост между вероятността за раждане на новородени с LBW при увеличаващ се дефицит на тотален витамин В12 се потвърждава при жените, развили прееклампися. Слаба, но значима връзка между активния витамин В12 и риска от раждане на дете с ниско тегло се доказва в групата на здравите контроли.

В раздел *“Дискусия“* на дисертационния труд д-р Моника Тодорова прави задълбочен анализ на своите резултати, като ги сравнява с тези на други научни колективи, спазвайки поредността на изнесените резултати, логиката на изложението си и запазва водещата линия на поставената цел и задачи. Това показва доброто ниво на подготовка на дисертантката, която демонстрира познаване на българската и световна литература по разглеждания проблем. Установява се откритост и критичност по отношение на някои от ограниченията на разработката, които качества приветствам.

Изцяло съм съгласна с изведените 19 извода, които отразяват получените резултати. Формулирани са ясно и конкретно. Същите имат



подкрепата и доказателствения материал в предходната глава на дисертационния труд.

Дисертационният труд завършва с дефиниране на **5 приноса с оригинален характер и 6 -с практико-приложен характер**. Категорично съм съгласна и считам, че резултатите от този дисертационен труд предстоящо ще бъдат зачитани и цитирани в публикации в национални и чуждестранни издания. Препоръчвам серия от бързи публикации с оглед по-широка гласност на получените резултати.

Публикации и съобщения по темата.

Представен е списък с 3 пълнотекстови публикации и 6 участия в национални и международни конференции. Д-р Тодорова е първи автор във всички пълнотекстови публикации. Научната активност на дисертанта е съобразена със Закона за развитие на академичния състав на РБ и правилника за приложението му в МУ-Варна.

Заключение

Дисертационният труд на докторанта д-р Моника Тошкова Тодорова е по същество задълбочена научна разработка с практическа насоченост. Темата е актуална, интересна и предизвикателна. Приложените методи са адекватни за постигане на поставените цели и задачи, резултатите са значими, а изводите логични и правилно изведени. Приносите са с оригинален и приложен характер. Д-р Тодорова е отличен лабораторен специалист и е вложила много труд, търпение и упоритост в разработката на този труд.

Дисертационният труд на тема „Роля на витамин D и витамин B12 при бременни жени и новородени“ с автор д-р Моника Тошкова Тодорова покрива изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и съответния правилник на Медицински Университет “Проф.д-р П.Стоянов“-Варна.

Въз основа на направеното изложение давам положителна оценка на дисертационния ѝ труд и препоръчвам на почитаемото жури да присъди на д- Моника Тошкова Тодорова образователната и научна степен „ДОКТОР“.



26.04.2023г.
Гр. Варна

Проф.д-р Яна Димитрова Бочева, д.м.