

РЕЦЕНЗИЯ

от

доц. д-р Даниела Иванова Герова, дм
Катедра по Клинична лаборатория
Факултет по Медицина, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна
вътрешен член на научно жури за присъждане на ОНС „ДОКТОР“

Относно: Защита на дисертационен труд и процедура
за придобиване на образователна и научна степен (ОНС) „ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Докторска програма: „Клинична лаборатория“

докторант: д-р Гергана Младенова Чаушева

Катедрата по Клинична лаборатория,
Факултет по Медицина, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна

Форма на докторантурата: редовна форма на обучение

**ТЕМА: ЛАБОРАТОРНА ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ ЛИЦА С
ДЪЛГОГОДИШЕН ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 – АДИПОКИНИ,
ОСТЕОПРОТЕГЕРИН, АСИМЕТРИЧЕН ДИМЕТИЛ-АРГИНИН**

Научен ръководител: доц. д-р Яна Димитрова Бочева, дм

Общо представяне на процедурата:

Със заповед № Р-109-5/06.01.2023 г. на проф. д-р Валентин Игнатов, дм, Ректор на Медицински университет – Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по Медицина по Протокол №78/19.12.2022 г. съм избрана за вътрешен член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Гергана Младенова Чаушева. На основание Протокол №1/18.01.2023 г. съм определена да изготвя рецензия по процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор“.

Представените материали по процедурата са в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, както и с Правилника за

развитието на академичния състав на МУ-Варна за присъждане на образователна и научна степен „доктор“.

Кратка биография и данни за кариерното развитие и квалификация на докторанта

Д-р Гургана Младенова Чаушева завършва IV ЕГ „Фредерик Жолио-Кюри“ гр. Варна с усилено изучаване на френски език през 2006 г. През 2012 г. завършва висшето си образование в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна и се дипломира като лекар-магистър (диплома №001931/2012). В началото на 2013 г. започва работа като лекар в Клинична лаборатория на МЦ „Св. Анна“ ЕООД Варна, а няколко месеца след това е назначена като лекар специализант по Клинична лаборатория към Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“ Варна, където работи и до момента. През февруари 2017 спечелва конкурс и е назначена като асистент по Клинична лаборатория към УС Клинична лаборатория, Катедра Обща медицина и Клинична лаборатория на МУ Варна. Година след това успешно приключва със специализацията си и придобива Свидетелство за призната специалност по Клинична лаборатория (№3917/2018). Междувременно завършва и получава допълнителна образователно-квалификационна степен „Магистър“ по специалността „Здравен Мениджмънт“ (диплома №004126/2016 г.). Основните ѝ отговорности като преподавател са свързани с обучението на студенти от специалност „Медицина“ (англоезично обучение, АЕО). В края на 2020 г. се зачислява и като редовен докторант по Докторска програма: „Клинична лаборатория“.

За краткия период на работа в УМБАЛ „Света Марина“ д-р Чаушева развива активна научна дейност като участва в 21 научни форуми в страната и чужбина. Научните ѝ интереси са в областта на лабораторната диагностиката на сърдечно-съдовите заболявания, диабет, хематологични и бъбречни заболявания. Част от тези интереси са представени в 7 статии, публикувани в български и международни списания.

Д-р Гургана Младенова Чаушева е член на БЛС и на Българското дружеството по Клинична лаборатория. Владее английски, френски и руски езици. Омъжена е и е щастлива майка на три деца.

Актуалност и значимост на темата

ЗД е едно от най-разпространените хронични заболявания, определян като пандемия, характерна както за високоразвитите, така и за развиващите се страни. Захарният диабет тип 1 (Т1Д) представлява 5–10% от всички типове ЗД и води до значимо намаляване на очакваната продължителност на живот. Приблизително една трета от риска за обща смъртност при Т1Д се асоциира с развитие на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), които са по-чести и настъпват по-рано в сравнение с общата популация. В този контекст установяването на информативната стойност на иновативни серумни биомаркери по отношение на Т1Д, които биха могли да прецизират стратификацията на сърдечно-съдовия риск (ССР), е особено актуална и значима тема. Успешното ѝ разработване би подпомогнало клиницистите с възможността за по-адекватно мониториране на пациентите с Т1Д, своевременно приложение на съвременна терапия, с която да се постигне по-голяма преживяемост и да се подобри качество на живот на пациентите.

Обща характеристика и структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд е отпечатан на 176 стандартни страници и е онагледен с 56 таблици и 52 фигури. Структуриран е съгласно приетите изисквания като включва: заглавна страница, съдържание – 2 стр., съкращения – 1 стр., въведение – 2 стр., литературен обзор – 43 стр., цел и задачи – 1 стр., материали и методи – 6 стр., резултати – 75 стр., дискусия на резултатите – 31 стр., изводи – 2 стр., приноси – 1 стр., списък на публикациите и участията в научни форуми, свързани с дисертационния труд – 1 стр. и библиографска справка – 14 стр., включваща 307 литературни източника, от тях 14 на кирилица и 293 на латиница. Сто от цитираните източници (32,6%) са публикувани през последните пет години, а 221 източника общо (71,8%) – в последното десетилетие, 84 източника (27,4%) са публикувани преди 2013 година.

Оценка на структурните части на дисертационния труд

Литературният обзор е съвременен и изчерпателен и показва отлично познаване на проблематиката. Първоначално са представени епидемиологичните данни, свързани с Т1Д и оценка на ССР, както и кандидат-биомаркери за оценката му. След това подробно са разгледани структурата, биосинтеза и начините на елиминиране, биологичната роля и патогенетичните механизми за развитие на ССЗ, аналитичните методи за количествено

определяне и клинично приложение на няколко биомаркера: асиметричен диметиларгинин (ADMA), остеопротегерин (OPG), адипонектин (ADNC) и лептин (Lep). В заключение на така представения систематичен литературен обзор се обобщава, че не са открити цялостни изследвания, свързани с анализа и възможностите на иновативните биомаркери спрямо специфични скали за оценка на ССР (ST1RE и ESC от 2019 г.) и хематологични промени при пациенти с Т1Д.

Целта на дисертационния труд е добре формулирана и следва логически прегледа на литературата. За успешното постигане на целта, която е „Да се анализира прогностичната стойност на ADMA, OPG, ADNC и Lep спрямо специфични инструменти за оценка на ССР – ST1RE и ESC 2019 г. и спрямо хематологични показатели при лица с дългогодишен Т1Д“ са определени за изпълнение *шест конкретни задачи*, съответстващи напълно на поставената цел.

Разделът „*Материали и методи*“ е представен на 6 страници. Проучването е проспективно по вид и е започнало след получаване на одобрение от Комисията по етика на научните изследвания към МУ – Варна. Обхваща тригодишен период, в който са включени 59 здрави доброволци и 124 пациенти с Т1Д, подбрани съобразно ясно дефинирани критерии за включване и изключване. Избрани са адекватни методи, осигуряващи възможността да се изпълнят качествено поставените задачи.

Разделът „*Резултати*“ е изложен подробно в обем от 75 страници. Научните резултати са описани коректно, онагледени са със съответни таблици и графики и са представени в последователност, съответстваща на поставените задачи, като е спазен замисълът на научната разработка. Използвани са подходящи статистически методи за обработка на данните. Представени са клинично-лабораторните характеристики на изследваните лица. Липсата на различия по отношение на пол и възраст в двете групи лица (контроли и пациенти с Т1Д) говори за добре обмислен и коректен подбор, гарантиращ качеството на сравнителния анализ. Пациентската група е подразделена в подгрупи според два различни калкулатора за изчисляване на ССР риск – STENO Type 1 Risk Engine (ST1RE) и насоките на Европейското дружество по кардиология (ESC) от 2019 г. Добре би било още тук да се представи подразделението на пациентите и според RiskFactor3, конструиран от изследователския екип модел, представляващ комбинация от утвърдени в клиничната

практика рискови фактори за развитие на ССЗ при ЗД и включващ само три параметъра (HbA1C, CRP и AlbU), с което значително се улеснява калкулирането на риска.

Следва представяне на резултатите по отношение на прогностичната стойност на всеки един от изследваните четири биомаркери за оценка на ССР при пациентите с дългогодишен Т1Д, които следват един и същ логически алгоритъм. Приложени са разнообразие от статистически методи, като са посочени не само значимите различия, но и тези, които не са достигнали статистическа достоверност. Особено интересно е приложението на множествения и/или единичния линейни регресионни анализи, с чиято помощ са открити уравнения за: връзката между променливите AlbU и HbA1 с ADMA, за връзката на OPG с AlbU, за връзката на ADNC с AlbU и за връзката на Lep със CRP и AlbU при физиологични (в контролната група) и/или патологични условия (в пациентската група). При проведените ROC анализи са изведени **cut-off** стойности: за **ADMA** при жени спрямо RiskFactor3 за разграничаване на пациенти с до два рискови фактора от тези с 3 рискови фактора (0,535 $\mu\text{mol/l}$ с диагностична чувствителност (ДЧ) 72,2%, диагностична специфичност (ДС) 63,2% и диагностична ефективност (ДЕ) 66%); за **OPG** спрямо ST1RE за разграничаване на пациенти с нисък към умерено висок ССР от такива с много висок ССР (5,315 pmol/l , с ДЧ 64,1%, ДС 63,5% и ДЕ 63,7%). При опит да се определят полово зависими cut-off стойности за OPG се установява следното: cut-off стойността за жени при отдиференциране на висок от много висок ССР според ESC от 2019 г. е 5,025 pmol/l с ДЧ 70%, ДС 60% и ДЕ 67,2%, а за мъже и жени cut-off стойностите при отдиференциране на лица с много висок ССР според ST1RE са съответно: 5,075 pmol/l с ДЧ 70,8%, ДС 55,9%, ДЕ 62% и 5,355 pmol/l с ДЧ 66,7%, ДС 60%, ДЕ 61,8%. ROC анализът за **ADNC** показва, че като самостоятелен биомаркер той няма достатъчно добра диагностична надеждност в отдиференциране на пациенти с нисък към умерено висок от много висок ССР съгласно критериите на ST1RE и ESC от 2019 г. и не са изведени cut-off стойности. Cut-off стойностите за **Lep** са: при мъже спрямо ST1RE – 2,28 ng/ml с ДЧ 70,8%, ДС 78,1% и ДЕ 75%. При стратификацията според ESC от 2019 г. са установени следните cut-off стойности: за мъже – 1,38 ng/ml с ДЧ е 65,8%, ДС 66,7% и ДЕ 66%, а при жени – 5,475 ng/ml с ДЧ 60,5%, ДС 60% и ДЕ 71,7%. Според RiskFactor3 стратификацията cut-off стойност за мъже не е изведена, а при жени е 5,815 ng/ml с ДЧ 77,8%, ДС 62,9% и ДЕ 67,9%.

По отношение на хематоморфологичните показатели са установени статистически значими различия между групата пациенти с Т1Д и здравите лица за общия брой на левкоцитите (WBC), абсолютния брой на неутрофилите (Neu) и на еозинофилите (Eo). Посочените параметри са с по-високи стойности при пациентската група, докато всички еритроцитни параметри при пациентите с Т1Д с изключение на ширината на разпределение на еритроцитите (RDW) в зависимост от големината и обема, показват тенденция за по-ниски стойности, без да е достигната статистическа значимост на различията. Съществен резултат е установяването на статистически значимо по-високи стойности за тромбоцитите (PLT), тяхната ширина на разпределение по обем (PDW), както и на съотношението на общия им обем спрямо общия обем на кръвта, изразено като процент (PCT%) при пациентите с Т1Д. Тези различия се променят когато се съотнесат спрямо пола, давността на диабета и гликемичния контрол.

Не са установени сигнификантни корелационни зависимости между **ADMA**, **OPG** и левкоцитните показатели. При приложение на линеен регресионен анализ със зависимите променливи среден обем на тромбоцита (MPV) и Hb се установяват следните уравнения: $MPV (fl) = 11,638 - 1,616 \cdot ADMA (\mu mol/l)$ и $Hb (g/l) = 11,673 - 0,041 \cdot OPG (pmol/l)$. Изследваните adjusted R² стойности показват, че 19,8% от измененията в MPV и 21,8% от измененията в Hb при мъже с много висок ССР според ST1RE, могат да се обяснят от представените регресионни модели.

В раздел „*Дискусия*“ резултатите са съпоставени с данни от световната литература. Аргументирано и обосновано е представена личната интерпретация на докторанта на получените резултати, като изпъква клиничната му задълбоченост при тълкуване на резултатите.

Изводите, изведени на базата на получените резултати, са 12 на брой. Всички са логични и правилно формулирани и отговарят на поставените цел и задачи.

Посочени са **приноси** с оригинален характер (4 на брой) и приноси с теоретичен и научно-приложен характер (6 на брой), които приемам напълно.

Публикации и научни прояви, свързани с дисертационния труд

Представени са две пълнотекстови статии, свързани с темата на дисертационния труд. Докторантът е участвал в три международни научни форума, на които е представил четири постера, включващи част от резултатите от проучванията по дисертационния труд и чиито резюмета са публикувани в реферирани в световната база данни литературни източници.

Заключение

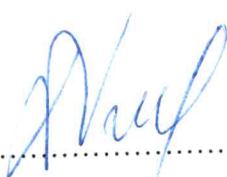
По структура, обем и съдържание представеният ми за рецензия дисертационен труд съответства напълно на нормативните изисквания и на Правилника на МУ-Варна. Той е свързан със социално-значимо заболяване и представлява собствена разработка на докторанта по актуален научно-медицински проблем. Поставените задачи, напълно съобразени с целта на проучването, са успешно реализирани. Получените резултати са задълбочено обсъдени и водят до формулиране на точни и ясни изводи. Съгласна съм с изтъкнатите приноси с оригинален и теоретичен и научно-приложен характер. При представяне на дисертационния труд докторантът демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Всичко това ми дава основание да изразя напълно убедено своята положителна оценка и да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Гертана Младенова Чаушева научно-образователната степен „ДОКТОР“ по докторска програма „Клинична лаборатория“.

06.02.2023 г.

гр. Варна

Изготвил рецензия:


/доц. д-р Даниела Иванова Герова, дм/