

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд и автореферат на тема „Хомеостаза на желязото при здрави хора и пациенти с метаболитен синдром с основен акцент върху хепсидина – хормона регулатор на метаболизма на желязото”, представен за публична защита пред Научно жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 „Медицина” и научна специалност „Вътрешни болести”, код 03.01.13

Автор: Д-р Биляна Илковска, специалист по медицинска биохимия, Клинична болница д-р Трифун Пановски, Битоля, Р. Македония. Докторант на самостоятелна подготовка за придобиване на образователна и научна степен „Доктор”. Първично звено, организиращо обучението е Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести”, Факултет „Медицина”, МУ - Варна

Рецензент: проф. д-р Нина Гочева, МБАЛ „НКБ” – София, избрана за рецензент на представения дисертационен труд на 03.10.2016 година от членовете на Научно жури, пред което ще бъде проведена публичната защита.

Не откривам пропуски в приложената от д-р Биляна Илковска документация. Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

Данни от професионална биография: Д-р Илковска завършва специалност „Медицина” със степен магистър в медицински университет – София през 2006 година. Специализира медицинска биохимия към Медицински факултет – Скопие, Началник на отдел за лабораторна диагностика до днес в Клинична болница д-р Трифун Пановски, Битоля, Р. Македония.

Анализ на представените научни трудове, включени в дисертацията за получаване на научната и образователна степен „Доктор”.

Представените от д-р Б. Илковска по същество документи съдържат:

1. Дисертационен труд вкл. библиографска справка 186 страници;
2. Автореферат, в който подробно са представени всички резултати от разработката
3. Списък на публикациите, свързани с дисертацията: три статии в македонско научно списание и македонско електронно списание; две публикации в индийско научно списание за научна дейност; една публикация в J of IMAV; четири от публикациите носят общ импакт фактор 17,8; 6 са публикуваните в реферирани списания резюмета на съобщения, представени на международни научни форуми

Във всички представени статии, публикувани в научни списания и резюмета на съобщения от международни научни форуми, д-р Биляна Илковска е първи автор.

Оценка на представения дисертационен труд

1. Актуалност на проблема

Относително непозната до този момент е връзката между желязото, неговият метаболизъм и появата на метаболитен синдром. Също толкова спорен е въпросът това дали метаболитният синдром би могъл да се разглежда като самостоятелна нозологична единица, а също така и доколко той би могъл да бъде предвестник от ранно развитие на атеросклероза и основа за поява на сърдечносъдови болести. Идеята е да се потърси корелация между обмяната на желязото във всички нейни аспекти и клиничната изява на метаболитния синдром при мъже и жени. Като ключов елемент на тази корелация е оценката на хепсидин в различни аспекти на неговата биологична роля. Известно е досега, че хепсидин е отрицателен регулатор на метаболизма на желязото с предимно тъканна експресия на ефектите си. Важно е да се посочи, че хепсидин може да съучаства чрез директно или индиректно действие за активиране или потискане процесите на атеросклероза чрез балансиране нивата на желязото, предотвратяване на появата на повишени нива на екстрацелуларен оксидативен стрес, участие в модуляцията на вродения имунитет. Допълнително неговите ефекти са доказано стимулирани от нивото на хипоксия, когато в случаи на повишена еритропоеза например може да се постигне освобождаване на депонирано желязо и повишена абсорбция на желязо чрез храната. Хипоксията е инхибитор на синтеза на хепсидин дори и при липса на анемия, факт, който е от значение за изучаване интимните механизми на сърдечната недостатъчност. От друга страна е интересно да се знае, че възпалението може да предизвика повишен синтез на хепсидин, което от своя страна води до намалено количество желязо. Тези и други данни от литературата поставят все още неразрешени въпроси, свързани с ролята на възпалението като тригериращ механизъм за развитие на атеросклеротични промени в съдовете. Все още не са ясни връзките между възпалението на вулнерабилните атеросклеротични плаки и метаболизма на желязото, отразен чрез нивата на феритин, хепсидин, фурин. В контекста на всички известни до момента резултати относно взаимните влияния на желязния метаболизъм, рисковите фактори за активиране процесите на атеросклероза и евентуално за превенцията ѝ, настоящия дисертационен труд е до голяма степен пионерска дейност. Специален интерес предизвиква и фактът, че на този етап може да се счита за доказано, че проинфламаторни цитокини като например IL-6 също могат да участват в индукцията на активността на хепсидин. Следователно, би могло хипотетично да се допусне, че хепсидин и динамиката в неговите концентрации, са в пряка или опосредствена връзка с възпалителните процеси в контекста на клиничните

прояви на острия коронарен синдром, наблюдаван често при пациенти с метаболитен синдром.

- 2. Материал и методи-** изследването включва 240 лица, разделени в две основни групи. С метаболитен синдром са 120 пациенти – 60 мъже и 60 жени. Методите са последователно приложени към проследяваните групи – документален метод, клиничен метод, лабораторни изследвания, статистически анализи. Използвани са стандарти за вземане на кръв, за обработка на кръвните образци и за всички останали хематологични и биохимични показатели. Лабораторното определяне на желязото, феритина, трансферина, CRP (с-реактивен протеин) и всички останали използвани в разработката показатели, се подчиняват на дефинирани правила и стандарти съобразно международната практика. Хепсидин се изследва чрез ELISA метод за количествено дефиниране на концентрациите му.

Статистическите анализи включват: дескриптивен анализ, разпределение на честоти, Spearman коефициент, Pearson коефициент на регресионен анализ, параметричен и непараметричен метод и други, които са в съответствие с поставената цел и хипотеза.

- 3. Резултатите** от собствените проучвания в отделните етапи са групирани в няколко направления. Началният и основен етап на дисертационния труд е свързан с процеса на валидиране на ELISA метода за определяне концентрацията на хепсидина в серума и създаване на калибрационна крива при здрави лица. Този етап от разработката показва наличие на статистически достоверна разлика между двата пола, както и значима разлика между жените в пременопауза и жените след менопауза. Втората основна част от разработката е посветена на резултатите от сравнителен анализ на здравите лица от контролната група и пациентите с метаболитен синдром. В тази част са представени резултатите, получени чрез различни методи на сравнение между проследяваните параметри: хематологични, параметри за деградационни продукти в серума, също така метаболитни параметри (глюкозни нива, нива на отделните липидни фактори, вкл. Apo A и Apo B). В резултат се получава потвърждение на факта, че индивидите с метаболитен синдром, както и жените в менопауза имат статистически по-високи стойности на факторите, свързани с по-висок риск от развитие на сърдечносъдови болести, респективно с по-висок риск от клинично изяви атеросклеротични усложнения. От гледна точка на клиничния кардиолог, данните, получени за честотата на повишени нива на CRP при лицата с метаболитен синдром, са изключително важни. Тези резултати са базата, върху която се тръгва към следващия етап в проучването – търсене на връзка с лабораторно определените нива на хепсидин (при здрави и при индивиди с метаболитен синдром) с факторите, които определят нивото на сърдечносъдовия риск чрез активността на възпалението от една страна и от друга – чрез директните влияния на желязото. Ключови са резултатите, според които се демонстрират по-високи стойности на възпалителния биомаркер CRP между лицата с метаболитен синдром. Същевременно серумните нива на желязото и хепсидина са в по-

ниски стойности при жени без метаболитен синдром. Същата тенденция се открива и за лицата от мъжки пол, проследявани в проучването.

- 4. Интерпретация** на данните и адекватност на направените изводи. Обсъждането на резултатите би могло да се разпредели и проследи в две основни направления: 1. Анализ на резултатите, получени в контролната група здрави лица и съпоставени с резултатите за двата пола, анализ на резултатите, получени от здрави мъже и жени в периода преди и след менопауза и 2. Анализ и обсъждане на резултатите между групите мъже и жени с/без метаболитен синдром. До голяма степен разсъжденията по първата линия имат потвърдителен характер. Основните данни в тази посока определят влиянието на менструалния цикъл като главен фактор за проявените разлики в стойностите на хепсидина, феритина и желязото между двата пола при здрави лица. В тази посока са и резултатите, които подсказват подчертана корелационна връзка между абсорбцията на желязо и нивата на хепсидин. Същевременно по отношение на трансферина не се установяват значими полови различия. Важно за второто направление на разсъжденията е липсата на връзка между нивата на феритина и триглицеридите, както и нивата на глюкозата, холестерола и наличие само на умерена корелационна зависимост с нивата на LDL – холестерола и нивата на HDL – холестерола. Изглежда, че нивата на желязото и нивата на хепсидин в частност нямат директна връзка с факторите, които биха могли да повлияят върху честотата на клиничната изява на атеросклерозата при липса на други големи рискови фактори. Тяхното влияние при здрави индивиди се ограничава изключително върху хематологичните и вероятно хемостазни показатели. Не е ясна и връзката на железния метаболизъм с появата на метаболитен синдром. Значението на хепсидина и респективно концентрацията на желязото при пациенти с метаболитен синдром за потенциране развитието на атеросклеротичния процес, ефект, търсен във второто направление на разсъждения в дисертационния труд, изглежда се изяснява опосредствено чрез поддържане или може би активиране на възпалителната компонента. Такива данни има посочени в разработката и те могат да станат основа за допълнителни научни хипотези. Този извод се налага и от цитираните изследвания, които намират, че пациенти с метаболитен синдром имат повишени концентрации на медиатори или биомаркери, свързани с възпалението (напр. лептин, резистин, туморонекротизиращ фактор) или например понижени нива на адипонектин.

Д-р Илковска използва компетентно получените данни и ги анализира концептуално. Положително оценявам факта, че докторанта има собствено становище и личен опит в отделните етапи на дисертационния труд. Изводите, до които стига дисертанта, са логични и са базирани изключително и единствено върху резултатите, получени в хода на разработката. Разсъжденията са точни и коректни.

- 5. Препоръки** към евентуално бъдещо доизграждане на хипотези, свързани с изучаване хемостазата на желязото и ролята на хепсидин.

- а/ Към използваните клинични и лабораторни методи биха могли да се включат и резултати, получени при пациенти с вече известна атеросклеротична болест
- б/ Да се изследват стойностите на hs-CRP и да се проследят корелационните връзки с хепсидин в същите групи пациенти, както и да се проследят взаимовръзките с други маркери на възпалението
- в/ Интересно е да се проучи дали използването на статини би имало отражение върху нивата на CRP или hs-CRP, както и върху нивата на хепсидин.
- 6. Приноси, свързани с изследването.** Една голяма част от приносите имат потвърдителен характер, което обаче не омаловажава достойнствата на научните достижения. С оригинален научен и научно-приложен характер са резултатите, които са свързани с посоките към изясняване на връзките и следствията на желязния метаболизъм и развитието и евентуално клиничните последици при пациенти с метаболитен синдром. Положителни са приносите, полагащи основите на бъдещи изследвания, които биха имали влияние върху възможностите за изясняване интимните механизми на атеросклерозата.

В представения дисертационен труд д-р Б. Илковска е водещ изследовател, което личи и в научните публикации, свързани с темата. Дисертационният труд е обобщение на нейните интереси, натрупан опит и научен интерес. Избраната област е важна за науката и за клиничната практика и има определено бъдеще. Задълбочаването и систематизирането на данните, свързани с метаболитния синдром и връзките му с метаболизма на желязото, с вероятно влияние върху развитието на атеросклеротичния процес, остават приоритет на водещи изследователи и в момента.

Въз основа на посочените предимно положителни страни на научния труд на д-р Биляна Илковска считам, че изискванията за получаване на научната и образователна степен „Доктор“, съгласно Закона за развитието на академичния състав на Република България и съгласно Правилника на МУ-Варна са изпълнени. Позволявам си да предложа на останалите членове на научното жури да подкрепят д-р Биляна Илковска и да гласуват положително за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ в областта „Медицина“, научно направление Вътрешни болести“.

ПРОФ. Д-Р НИНА ГОЧЕВА



12.12.2016 г.