

СТАНОВИЩЕ

*От доц. Бранимир Николов Каназирев
Катедра по Пропедевтика на Вътрешните Болести при Медицински
Университет-Варна
председател на Научното жури за присъждане на научна и образователна
степен „Доктор“,
определено със заповед на Ректора на Медицинския университет Варна ,
№Р-109-357/18.10.2016 г. и №Р-109-360/31.11.2016 г.*

Относно:

Дисертационен труд на *д-р Биляна Илковска*, докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, Факултет медицина, Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна, на тема

„Хомеостаза на желязото при здрави хора и пациенти с метаболитен синдром с основен акцент върху хепсидина - хормона регулатор на метаболизма на желязото“

АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТА:

Темата на дисертационния труд на д-р Биляна Илковска *„Хомеостаза на желязото при здрави хора и пациенти с метаболитен синдром с основен акцент върху хепсидина - хормона регулатор на метаболизма на желязото“* е актуална и значима научна тема с приложения в клиничната и лабораторна практика.

Метаболитният синдром съчетаващ диабет, наднормено тегло, дислипидемия и хипертония е сред основните комплексни рискови състояния за развитието на сърдечно-съдовите заболявания. От тази гледна точка представлява клиничен интерес какво е състоянието на хомеостазата на желязото при пациентите с метаболитен синдром и дали това има значение за диагнозата, еволюцията и прогнозата на това заболяване. В единични публикации е установено, че при пациенти с метаболитен синдром са налице промени в кръговрата на желязото с повишаване на натрупването на желязо в организма и увеличение на плазмените концентрации на феритина и хепсидина. Желязото е важен компонент в транспорта и складиране на кислорода, участва в оксидативния метаболизъм на скелетната мускулатура и миокарда чрез реакциите на електронен транспорт и окислително фосфорилиране. Хепсидинът като чернодробен пептид е ключов регулатор в хомеостазата на желязото на принципа на обратната връзка и действа в основните пунктове на железен

кръговрат: абсорбция от гастроинтестиналния тракт и освобождаването от ентероцити и макрофаги. Едновременно с това хепсидина е реактант на остро и хронично възпаление, чието повишение по време на възпаление води до фактическо блокиране на желязото в местата на съхранение и реално до т.н. функционален железен дефицит. По този начин хепсидина е участва в процесите на оксидативен стрес и се явява като междинно звено между възпалението от една страна и фиброзата и атерогенеза от друга.

През последните години установяването на обратното състояние на железен дефицит в напредналите стадии на сърдечната недостатъчност доби статут на клинично значимо понятие и повлияването му с въвеждане на венозно желязо намери място в препоръките за лечение на сърдечна недостатъчност на Европейската Асоциация по Кардиология. Едновременно с това се установи, че при сърдечната недостатъчност без клинични оплаквания в I функционален клас по NYHA също има увеличение на феритина и хепсидина и повишено отлагането на желязо. Последни изследвания показват значителен дефицит на желязо в костния мозък на животни и хора с коронарна болест на сърцето, което поражда идеята, че хомеостазата на желязото е изключително важен компонент в патогенетичните механизми на сърдечно-съдовите заболявания.

СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

Научният труд на д-р Биляна Илковска съдържа 188 страници съдържание, 106 страници резултати, 71 фигури, 48 таблици и библиографията от 225 източника подредени като въведение, хипотеза, мотиви, цели, материали и методи, статистическа обработка, резултати, обсъждане, изводи, приноси и библиография.

ЦЕЛИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО:

Целите на проучването са дефинирани по следния начин:

1. Да се въведе определяне на серумната концентрацията на хепсидин с помощта на методът ELISA и се определят референтните стойности на хепсидина при здрави хора, които да се сравнят със стойностите на пациенти с метаболитен синдром.

2. Да се определи връзката на хепсидина с другите елементи в кръговрата на желязото като трансферин и феритин, както и с биомаркерите на възпалението и останалите общи лабораторни показатели.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:

Докторската дисертация е изработена в Клинична болница д-р Трифон Пановски - Битоля, в сътрудничество с Център по обществено здраве – Битоля и Републиканския институт за кръвопреливане, сектор - Битоля. В изследването са

участвали общо 240 лица на възраст от 18 до 65 години, които бяха разделени в две групи (проучвана и контролна група). Изследваната група обхваща 120 пациенти с метаболитен синдром, които бяха диагностицирани и лекувани в Център за диабет в Отделение по вътрешни болести. Контролната група обхваща 120 клинични здрави лица, регистрирани доброволно да участват в проучването.

ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Изследвани са повече от 20 лабораторни показатели при здрави и при пациенти с метаболитен синдром:

1. Серумните нива на хепсидина с помощта на метода ELISA заедно с другите параметри свързани с метаболизма на желязото- феритин, трансферина, серумно желязо
2. Хематологични показатели-желязо свързаните показатели-хемоглобин, хематокрит, еритроцити, както и другите параметри на кръвната картина.
3. Деградационните показатели - урея, креатинин, пикочна киселина
4. Липиден профил - общ холестерол, HDL и LDL - холестерол, триглицериди, апо А1, апо В
5. Глюкоза
6. Ензимна активност-аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, γ -глутамил трансфераза
7. Показатели на възпалението-С - реактивен протеин

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ:

Статистическият анализ включва различни анализи, които са в съответствие с хипотезата и поставените цели с особено значение ANOVA и корелационен анализ.

РЕЗУЛТАТИ:

Д-р Илковска установява висока аналитична надеждност на разработения ELISA метод за определяне на хепсидина и референтните стойности при здрави индивиди.

Установява, че при пациенти с метаболитен синдром от мъжки и женски пол има увеличени стойности на хепсидина в сравнение със здрави лица.

Установява, че пола и менопаузалния статус имат значително влияние върху стойностите на хепсидина. Мъжете с метаболитен синдром имат значимо по-високи стойности на хепсидина в сравнение с жените в пременопауза и жените в след менопауза. Установява значимо по-високи стойности на хепсидина при жените в периода след менопаузата в сравнение с жените в пременопауза.

Серумните нива на хепсидин са в корелационна връзка с: феритин, еритроцити, хемоглобин, хематокрит, урея, креатинин, пикочна киселина и ГГТ.

Нивото на феритин корелира с няколко компонента на метаболитния синдром: повишени триглицериди, намален HDL-холестерол, затлъстяване.

ОБСЪЖДАНЕ:

Обсъждането представя получените данни в контекста на достиженията в тази област в научната литература. Интерпретираните резултати показват отличната информираност на д-р Илковска по отношение на изследваните лабораторни параметри на метаболизма на желязото.

ИЗВОДИ:

Д-р Илковска обособява изводите, които произлизат вследствие на получените резултати от самото проучване и ги подчинява на целите, задачите и структурата на дисертацията.

1.Разработен е ELISA метод за определяне на серумните нива на хепсидин при здрави хора, който може да намери приложение в лабораторната практика.

2.Серумните нива на хепсидина са зависими от възраста, пола и менопаузалния статус

3.Серумните нива на хепсидина сред пациенти са увеличени при пациенти с метаболитен синдром и от двата пола в сравнение със здрави контроли.

4. Установява значително изразена корелационна връзка между хепсидина и феритина, серумното желязо, феритина при здрави и при метаболитен синдром, и слаба корелация с биомаркера на възпалението. Тези положителни корелации в комбинация с липсата или слабата корелация с другите изследвани показатели показват, че именно в сферата на желязната хомеостаза са част от патогенетичните механизми при пациентите с метаболитен синдром.

5.Серумните нива на хепсидина са в корелационна връзка също с еритроцити, креатинина, пикочната киселина, HDL-холестерола, АЛАТ, ГГТ, хемоглобина, хематокрита .

5.Установена е статистически значима корелация между феритина и хемоглобина, хематокрита, АСАТ, HDL-холестерола, желязото, АЛАТ и ГГТ.

6.Всичко това показва, че серумните концентрации на хепсидин и феритин могат да се използват като биомаркери за метаболитен синдром.

Поставени са основите за бъдещи изследвания, с помощта на които би могло да се промени алгоритъма на диагностика на метаболитния синдром (чрез въвеждане на изследването на серумните нива на хепсидин и феритин към други утвърдени и използвани в практиката биомаркери).

ПРИНОСИ:

Приносите са с оригинален научен и научно-приложен характер и с потвърдителен характер и са важни за клиничната практика за Македония и България.

1.Разработен е за първи път в Македония ELISA метод за количествено определяне на серумните нива на хепсидина при здрави хора под формата на контролната група от проучването.

2. Изследвана е за първи път в Македония и България концентрацията на хепсидин в серума на болни с метаболитен синдром и неговите корелационни зависимости с другите клиничко-лабораторни показатели.

3.Изследваната е за първи път в Македония и България хомеостазата на желязото при пациенти с метаболитен синдром със значимо по-високи нива на хепсидин и феритин при пациентите с метаболитен синдром в сравнение с контролна група.

4.Изследвана е корелацията на хепсидина при метаболитен синдром с изследваните клиничко-лабораторни показатели.

5.Поставени са основите за бъдещи изследвания, с помощта на които би могло да се усъвършенствува алгоритъма за диагностика на метаболитния синдром чрез въвеждане на изследването на серумните нива на хепсидин и феритин към другите диагностични критерии за метаболитен синдром.

ПУБЛИКАЦИИ:

Във връзка с дисертационния труд дисертанта има 4 публикации в международни списания с импакт фактор и 2 публикации в македонски списания без импакт фактор. Представени са и 6 съобщения на научни форуми. Във всички съобщения и публикации д-р Биляна Илковска е първи автор. Авторефератът съдържа 66 страници и отразява съдържанието на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дисертационният труд на д-р Биляна Илковска на тема *„Хомеостаза на желязото при здрави хора и пациенти с метаболитен синдром с основен акцент върху хепсидина - хормона регулатор на метаболизма на желязото“* е важен за клинично-лабораторната практика и отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет – Варна.

Въз основа на гореизложените качества на дисертационния труд на д-р Биляна Илковска препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Биляна Илковска образователната и научна степен „Доктор“.

20.12.2016

Варна

Изготвил:

Доц. Д-р Бранимир Николов Каназирев, дм