

СТАНОВИЩЕ

по дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен

“доктор” по научната специалност “Педиатрия”

на тема: **„Влияние на оксидативния стрес върху ранната съдова увреда при деца и млади възрастни с Бета-таласемия майор”**

Автор: Д-р Кристина Ивайлова Петрова

Научни ръководители: Проф. д-р Валерия Игнатова Калева, д.м.

Доц. д-р Мария Стоянова Димова-Милева, д.м.

Рецензент: Доц. д-р Петър Шивачев, д.м.

МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна, Катедра „Педиатрия”

Настоящата рецензия е изготвена съгласно заповед № Р-109-139/05.04.2024 г. на проф. д-р Димитър Райков, д.м.н., ректор на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и въз основа на представените от докторанта материали: дисертация, автореферат, справка за приносите и публикации по темата на дисертационния труд.

1. Актуалност на разработвания в дисертационния труд проблем в научно и научноприложно отношение

Предложеният за рецензиране дисертационен труд засяга област, която е безспорно дискусабилна, като проблемът е значим и недостатъчно добре разработен в световен и национален мащаб, като досега проучвания в тази област не са провеждани в България. В този смисъл изборът на тема е актуален и необходим.

Бета-таласемията (БТМ) е наследствена хемоглобинопатия с увреждане на бета-глобиновия ген, намален или липсващ синтез на β -глобинови вериги, оксидативно увреждане на еритроцитните мембрани от образуваните нестабилни тетрамерни агрегати и преждевременна хемолиза. Важно значение има и оксидативният ефект на натрупаното в организма свободно желязо вследствие на редовните хемотрансфузии. Липидната пероксидация е главен молекулен механизъм, осъществяващ свободно-

радикална токсичност, а образуваният малондиалдехидът (МДА) е предпочитан маркер за оценка на оксидативния стрес. Настъпилите ендотелна дисфункция и повишена артериална ригидност са важни предшественици на атеросклерозата. Доплерово ултразвуково изследване на каротидните артерии (КА) може ранно да идентифицира субклинична атеросклероза.

В тази връзка може да се заключи, че темата на дисертацията е сполучливо избрана, актуална, с научна значимост и голяма практическо приложение. При разработването ѝ дисертантът показва добра теоретична подготовка и аналитични способности. Дисертацията е написана на научен език, с много добър стил.

2. Степен на познаване състоянието на проблема и творческа интерпретация на литературата

Докторантът е използвал общо 358 литературни публикации, от които 21 на кирилица и 337 на латиница. Литературните източници са ползвани добросъвестно и коректно, като част от тях са цитирани в текста на дисертацията, което дава възможност да се открие личния принос на докторанта. Библиографската справка е достатъчно разнообразна и богата, за да се осъществи задълбочено научно изследване по темата. Изборът на научни публикации, стилът и аналитичността на дисертационния труд, позволяват да се обобщи, че докторантът познава добре достиженията на науката в изследваната от него област, систематизира известните научни постижения, синтезира научни тези, откроява и формулира нерешените проблеми.

3. Кратка аналитична характеристика на дисертационния труд

Предоставеният за рецензиране дисертационен труд е с обем от 137 страници и е структуриран по следния начин: въведение - 2 страници, литературен обзор - 34 страници, цел и задачи на изследването - 1 страница, материал и методи - 7 страници, резултати и обсъждане - 50 страници, изводи - 2 страници, заключение - 1 страница, самооценка на приносите на дисертационния труд - 1 страница, библиография - 12 страници, приложения - 2 страници, използвани съкращения - 1 страница. Съдържанието на главите е разпределено в отделни параграфи, като в края са направени конкретни

изводи, които представят резултати от изследването, обобщения и оценки по разглежданата проблематика.

Основният текст съдържа 21 фигури и 36 таблици, които са подходящо оформени. Структурата на дисертационния труд е класическа и отговаря на изискванията.

В увода докторантът аргументира актуалността и значимостта на темата, и изследователския проблем (стр. 5-6). Формулирани са целта и задачите на изследването (стр. 41-42), дефинира обекта на изследване и методологията (стр. 43-48), както и използваните статистически методи (стр. 48-49).

Обектът и предметът на дисертационния труд са коректно зададени. Включени са общо 78 участници, от които 38 деца и млади възрастни с БТМ и 40 здрави контроли, съответстващи по пол и възраст, съобразени с критериите за включване и изключване.

Изследователска цел – да се идентифицира наличие на ранна съдова увреда чрез изследване на артериална ригидност на периферни съдове и да се проучат нейните корелации с някои маркери за оксидативен стрес, показатели на липиден профил и липидни индекси при деца и млади възрастни с бета-таласемия майор, е правилно формулирана и съответства на реалните достижения, показани в дисертационния труд.

Задачите на дисертационния труд са прецизно дефинирани, свързани с:

1. Сравнителна оценка на някои изходни хемодинамични показатели (сърдечна честота, артериално налягане и пулсово налягане), при пациентите с БТМ и здрави контроли.
2. Сравнителна оценка на някои хематологични параметри (Hb, Ery и Hct) и показатели за желязен свръхтовар (серумен феритин) при пациентите с БТМ и здрави контроли.
3. Анализ на показателите на липидна обмяна и някои атерогенни индекси, като маркери за сърдечно-съдов риск, при пациентите с БТМ и при здрави контроли.
4. Определят на серумните концентрации на МДА при пациенти с БТМ и сравняване с тези на здрави контроли.
5. Измерване и сравняване локалната артериална ригидност на двете КА чрез echo-tracking (ET) при пациентите с БТМ и здрави контроли.
6. Изследване на корелациите между нивата на серумния феритин и показателите на липидната обмяна, и някои атерогенни липидни индекси при пациентите с БТМ.
7. Изследване на корелациите между стойностите на хемоглобина и показателите на липидния профил и липидните индекси.

8. Изследване на корелациите на ЕТ параметрите на двете КА с пола, възрастта, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси при пациентите с БТМ.
9. Изследване на корелациите на ЕТ параметрите на двете КА с нивата на серумен феритин и МДА при пациентите с БТМ.
10. Изследване на корелациите между спленектомията и ЕТ параметрите на двете КА, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси при пациентите с БТМ.

Резултати и обсъждане. Получените резултатите, обособени в три части, са представени от докторанта систематично, съобразно с поставените задачи, добре онагледени с таблици и фигури, последвани от обсъждане.

1. **Обща характеристика на участниците в проучването.** Анализирани са антропометрични и демографски показатели, като – възраст, пол, тегло, ръст, телесна повърхност, ВМІ, тютюнопушене, хелатираща терапия, спленектомия. Не са установени сигнификантни разлики между групите пациенти с БТМ и здравите контроли.
2. **Сравнителен анализ на получените резултати при пациентите с БТМ и контролната група.** Сравнени са хемодинамичните параметри. Очаквано при пациентите с БТМ от *хематологичните показатели*, средните стойности на Hb, Ery и Hct са сегнификантно по-ниски, а тези на серумно желязо и серумен феритин значимо по-високи. При *липидния профил* на пациентите с БТМ стойностите на общ холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол са по-ниски, а стойностите на триглицеридите по-високи в сравнение с контролната група, без статистически значими разлики. По отношение на *липидните индекси*, сигнификатност е установена само при CRI-I и AIP, което е докладвано и от други автори. Несигнификантна е и разликата по отношение на *МДА* между изследваните пациенти и контролната група, което докторантът свързва с пропуснатата възможност за сравнително изследване на серумните нива на антиоксидантните витамини. Анализът на *echo-tracking (ET)* показателите на дясна обща КА установи гранично ниво на значимост само при AC (R), докато за лява КА липсват статистически значими разлики.
3. **Корелационни зависимости на резултатите при пациентите с БТМ.** Доказани са силни положителни корелации на серумния *феритин* с голяма част от показателите

на *липидната обмяна и липидните индекси*, като - общ холестерол, LDL-холестерол, триглицериди, CRI-I, CRI-II и AtC. Подобна зависимост при пациенти с БТМ е установена и от много други автори. При корелационния анализ на стойностите на *хемоглобина* и показателите на *липидния профил* се установи силна положителна зависимост с общия холестерол и LDL-холестерола, умерена положителна със стойностите на HDL-холестерол и умерена отрицателна със стойностите на AIP. Подобна зависимост е установена и при други проучвания. По-ниските претранфузионни нива на хемоглобина се асоциират с по-тежка дислипидемия, което означава, че неефективната еритропоеза не е потисната и това води до по-високи нива на оксидативен стрес и засилване степента на дислипидемията. Тези резултати потвърждават необходимостта претрансфузионните нива на хемоглобина да се поддържат над 95 г/л, както е по препоръки на Международната федерация по таласемия. По отношение на *ЕТ* за оценка на артериалната ригидност на общите КА, в групата пациенти с БТМ се наблюдава умерена положителна корелация на възрастта със стойностите на PWV β (R), силна положителна корелация с PWV β (L), умерена положителна корелация с β -stiffness (R) и силна положителна корелация с β -stiffness (L). При сравняване на тези показатели при пациентите под и над 26 години също се установяват по-високи стойности при по-голяма възраст, което потвърждава публикуваните в литературата данни, че промените в артериалната еластичност започват в млада възраст и се увеличават с нарастване на възрастта. Доказани са също силни положителни връзка на β -stiffness на КА и на PWV β на лява КА с пола, по-силно изразени при жените. По отношение на липидните параметри, свързани с развитието на атеросклероза и съдова ригидност, са доказани статистически значими положителни корелации на PWV β и β -stiffness на двете КА с CRI-I, CRI-II, AtC и триглицеридите. Стойностите на β -stiffness параметъра, измерен на лява КА, корелират положително и със средните стойности на общия холестерол. В проучването не се доказва статистически значима корелация между ЕТ показателите за артериална ригидност и лабораторните стойности на МДА. По отношение на серумния феритин, статистически значима положителна корелация е установена само с β -stiffness index за дясна КА. Възможна причина за липсата на корелации между тези параметри е малката група изследвани пациенти. Спленектомията корелира силно положително със стойностите на LDL-холестерол и общия холестерол. Силна положителна връзка е установена и с нивата на non-HDL-холестерол, а умерена положителна – с нивата на CRI-II. По отношение на показателите за артериална ригидност се установява умерена положителна връзка със

стойностите на β -stiffness (L), E_p (L) и $PWV\beta$ (L). Получените от резултати са съвместими с тези от други проучвания и базирайки се на тяхната сигнификантност, докторантът приема, че рискът от ССЗ е по-голям при спленектомирани пациенти с БТМ.

Изхождайки от получените резултати и литературните данни, д-р Петрова, логично формулира десет стегнато представени **изводи**.

Авторефератът е съставен според изискванията и отразява коректно всички основни части от дисертацията. В съдържателно отношение, посочените в автореферата приноси отразяват обективно постиженията на докторанта.

По проблемите, третиран в дисертационния труд д-р Кристина Петрова е реализирала **три публикации** в български издания и две участия на научни форуми.

4. Обобщение на силните страни на дисертационния труд

1. Дисертацията третира актуална и значима проблематика. Анализът на патофизиологичната верига – оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, променена съдова еластичност, дава възможност за стратифициране на сърдечно-съдовия риск при пациентите с БТМ, чрез оценка на липидните профили/индекси и echo-tracking показателите на каротидните артерии.

2. Дисертационният труд е много информативен и демонстрира богатата осведоменост на автора по проблемите, застъпени в анализа. Логическата последователност на изложението позволява на автора да аргументира своята концептуална теза.

3. В увода адекватно е коментирана актуалността на темата, формулиран е изследователският проблем и тезата на изследването. Коректно са дефинирани предметът, обектът, целта и задачите на дисертационното изследване.

4. Докторантът познава проблема в дълбочина. Дисертацията е базирана на широк обем изследвани научни източници. Авторът демонстрира аналитичност и концептуалност.

5. Докторантът показва безспорни изследователски умения – познава много добре материята по темата, откроява нерешените проблеми по изследваната проблематика.

6. Постигнатите в хода на дисертационното изследване резултати са практически апробирани.

5. Научни, научно-приложни и приноси с потвърдителен хапактер

Дисертационното изследване притежава научни и научно-приложни приноси в следните направления:

1. За първи път в България, при пациенти с БТМ, се измерва ригидността на каротидните артерии посредством echo-tracking методиката и се оценяват липидния профил и индекси, като се анализират връзките им с показателите за жлезен свръхтовар, оксидативен стрес и артериална ригидност.
2. Изчисляването на липидните индекси е потенциален клиничен инструмент за оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с БТМ.
3. Определянето на ригидността на каротидните артерии чрез ехографската методика echo-tracking е достъпен, неинвазивен и полезен метод оценка на съдовото здраве при деца и млади възрастни и може да се включи в алгоритъма за проследяване на пациентите с БТМ.
4. При деца и млади възрастни е налице положителна корелация между липидните индекси и показателите за артериална ригидност.
5. При деца и млади възрастни е налице положителна корелация между липидните индекси и показателите за артериална ригидност.
6. Спленектомията корелира с по-тежка дислипидемия и артериална ригидност.
7. Идентифицирането на субклинична съдова увреда е потенциален подход за скрининг и превенция на сърдечно-съдови усложнения при пациентите с БТМ.

6. Публикации по дисертационния труд

Посочени са три публикации на докторанта по дисертационния труд, които са достатъчни и в тях са представени основни моменти на дисертацията. Явно е, че идеите и научните постижения на докторанта са получили обществено признание и се използват от научната общност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложеният за рецензиране дисертационен труд на тема „Влияние на оксидативния стрес върху ранната съдова увреда при деца и млади възрастни с Бета-таласемия майор” е лично дело на докторанта д-р Кристина Петрова.

Авторефератът е коректно съставен, като разработка, оформление и представяне на научните постижения и приноси. Публикациите отговарят на темата и съдържанието на дисертационния труд. Дисертационното изследване е разработено в съответствие с изискванията за придобиване на образователната и научна степен “доктор” на ЗРАСРБ, и Правилника за неговото приложение. Дисертационен труд има напълно завършен вид. Той демонстрира актуални научно-приложни постижения, които представляват принос за практическото решаване на широк кръг от проблеми свързани с пациентите с бета-таласемия майор. Налице са всички необходими основания да декларирам категорично своята положителна оценка за дисертационното изследване на д-р Кристина Петрова.

В заключение, напълно убедено предлагам на уважаемото научно жури да присъди на д-р Кристина Петрова образователната и научна степен “доктор” по научната специалност „Педиатрия“.

12.06.2024 г.

Рецензент:

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

/Доц. д-р Петър Шивачев/

