

СТАНОВИЩЕ

от

**проф. д-р Добрин Н. Константинов, дм,
външен член на Научно жури, назначен със Заповед № Р-109-139/05.04.2024 г.
на Ректора на МУ-Варна,**

**за докторската дисертация на д-р Кристина Ивайлова Петрова
на тема:**

**„Оценка на оксидативния стрес и ранната съдова увреда при деца и млади
възрастни с бета-таласемия майор”,
в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”, шифър 7.1.
„Медицина”, научна специалност „Педиатрия”**

Биографични данни.

Д-р Кристина Ивайлова Петрова е завършила висшето си образование във МУ-Варна с магистърска степен по медицина през 2013 година. От 2014 г. е лекар в Клиника по детска клинична хематология и онкология на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, а от 2019 г. е и асистент към Катедра по педиатрия, МУ-Варна. От 2020 год. е включена в Докторантска програма на МУ-Варна. Придобива специалност по Детска клинична хематология и онкология, след успешно положен изпит през 2019 г.

Значимост на темата.

Изборът на тема „Оценка на оксидативния стрес и ранната съдова увреда при деца и млади възрастни с бета-таласемия майор” е удачен и значим за дисертационен труд. Прилаганата от ранна детска възраст трансфузионна програма и съпровождащата я хелатираща терапия позволяват в последните десетилетия пациентите с вродената хомозиготна форма на бета-таласемия да достигат обща преживяемост сходна с тази на техните връстници. В годините, обаче, се наблюдава специфичен болестен профил и здравни рискове сред този контингент пациенти и тези факти налагат оправдан научен интерес.

Структура.

Докторският труд е представен на 137 стандартни страници. В изложението са включени 21 фигури и 36 таблици. Разпределението е удачно и пропорционално и е осъществено, както следва: „Литературен обзор“ обхваща 34 стр.; „Цел и задачи“ – 2 стр.; „Материали и методи“ – 8 стр.; „Резултати и и обсъждане“ са разработени на 51 стр. Основните изводи, приноси, списък на публикации и съобщения и приложения са поместени на 18 страници. Книгописът е представен на 31 страници.

Като цяло оформлението на дисертационния труд – структурно, езиково и графично, заслужава много висока оценка.

Във връзка с дисертационния труд авторът има 3 публикации в българския специализиран печат (в една от тях, е първи и единствен автор, във втора е първи автор в съавторство) и 2 участия в национални научни прояви като единствен автор на презентация.

Анализ на дисертационния труд

Литературният обзор е обстоен, включващ 358 литературни източника, от които 21 на кирилица и 337 на латиница, като значителна част от източниците са от последните 5 години. Самият обзор подходящо е разделен на основни теми като стартира с общи разяснения за бета-таласемичния синдром и с по-задълбочена информация за тежката му, хомозиготна форма – бета-таласемия майор. В следващите части на обзора, д-р Кристина Петрова се спира подробно на описанието на същността на оксидативния стрес и свързани с него различни процеси на клетъчно и тъканно засягане, както и компенсаторните, защитни механизми на противодействие в организма. Подробно се разглежда продуктът на оксидация – малондиалдехид и неговата роля като маркер на оксидативния статус на организма. Представени са съвременни схващания за оксидативния стрес при бета-таласемията и в частност, ролята на желязния свръхтовар при образуването на токсични свободни радикали, както и мястото на мелондиалдехида при конкретното заболяване. В друг раздел подробно се разглежда оксидативният стрес и връзката му при предизвикане на съдови нарушения, в това число, чрез влияние върху липидната хомеостаза, механизмите на атеросклеротични изменения; ролята на ендотела и повлияването му от предизвикания оксидативен стрес; методи за измерване на артериалното ригидност и др. В отделен раздел подробно се обсъжда сърдечно-съдовият риск при бета-таласемия и възможностите за неговата оценка. В края на обзорния раздел, дисертантката подходящо е извела изводи от направената широка литературна справка, които позволяват ясно да подходи към определяне на целта и задачите на дисертационния труд.

Целта на проучването е удачно формулирана – идентифициране наличието на ранна съдово засягане посредством изследване на артериална ригидност на периферни съдове и проучване на неговите корелации с маркери за оксидативен стрес, показатели на липиден профил и липидни индекси при деца и млади възрастни с бета-таласемия майор.

Задачите за изпълнение на целта са максимално конкретизирани и групирани,

като най-показателни сред тях са: сравнителна оценка на изходни хемодинамични показатели (сърдечна честота, артериално налягане и пулсово налягане); сравнителна оценка на хематологични параметри и показатели за желязо-свърхтовар; анализ на показателите на липидна обмяна и някои атерогенни индекси като маркери за сърдечно-съдов риск; определяне на серумните концентрации на малондиалдехид; измерване и сравняване на локалната артериална ригидност на двете каротидни артерии, посредством ехографска методика (echo-tracking); изследване на корелациите между нивата на серумния феритин и показателите на липидната обмяна и някои атерогенни липидни индекси; търсене на корелации между стойностите на хемоглобина и показателите на липидния профил и липидните индекси; изследване на корелации на ехографски параметри на каротидни артерии с пола, възрастта, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси, както и на нивата на серумен феритин и малондиалдехид; изследване на корелациите между налична спленектомия от една страна и ехографските параметрите на двете каротидни артерии, показателите на липидната обмяна и атерогенните липидни индекси, от друга, при пациенти с бета-таласемия майор.

Материал и методи. Подбрани за участие, съобразно прецизни критерии на включване и изключване, са 78 деца и млади възрастни, от които 38 пациенти с бета-таласемия майор (18 от мъжки и 20 от женски пол) и 40 здрави контроли (20 от мъжки и 20 от женски пол). Всички те са лекувани и наблюдавани в експертния център по коагулопатии и редки анемии към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за период от 1 г. и 4 м. Осигурена е подходяща документация, информационни материали, информирани съгласия. Методите на изследване включват – анкета, анамнеза описание на статус и антропология и насочени, във връзка с поставените задачи, лабораторни изследвания. Основно апаратно изследване, провеждано от дисертанта, преминал съответна квалификационна подготовка и сертифициране, е ехографско изследване на двете общи каротидни артерии. Резултатите са подложени на съответна статистическа обработка, подходяща за обективизирането и оценката им.

Резултати и обсъждане. Резултатите по проучването са обобщени и представени изчерпателно и в подходящ вид. Групираны са по категории, посочени в задачите на проучването. Избраното онагледяване в табличен и графичен вид е прецизно и дава пълна представа за получените данни и резултатите от статистическата обработка. В сравнителните изследвания между пациенти и контроли нагледно и със съответната статистическа значимост се доказват тезите на

дисертантката. Като много положителна характеристика на дисертационния труд, оценявам непосредственото след всяко представяне по категории задълбочено обсъждане на резултати, което спомага за конкретното тълкуване на данните, изчерпателното съпоставяне на собствените резултати с тези от литературните данни и обективизирането и ранното оформяне на изведените на финала изводи. Напълно съм съгласен с представените изводи. В критичен план са изведени заключения, основаващи се на обективни статистически критерии, които позволяват на д-р Петрова правилно да оцени собствените си приноси. Съгласен съм и с представените приноси на дисертационния труд. Разработката е първа за нашата страна и постигнатите цел и задачи, напълно в синхрон с международния опит, позволяват, в практичен план, да се добавят нови показатели за проследяване, профилактика и ранно терапевтично поведение на сериозните усложнения при контингента деца и млади възрастни с бета-таласемия майор.

Автореферат. Предложеният автореферат, по форма и съдържание, отговаря на изискванията и представя в подходящ и изчерпателен вид същността на дисертационната разработка.

Критични бележки и препоръки. На фона на много добре структурирания дисертационен труд, на качественото изпълнение на поставената цел и задачи и отчетени резултати, единствено бих посочил неподходящо избрания още в заглавието на труда термин - „увреда“. Думата, макар и смислово ясна, липсва в Официалния правописен речник на нашия език и е било подходящо да бъде заместена с друга, по избор на авторката.

Изказаната тук забележка не намалява високите качества на дисертационния труд и личната ми положителна оценка.

В заключение, на основание на изложеното по-горе положително становище, считам, че дисертационният труд отговаря напълно на всички академични изисквания и убедено бих препоръчал на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Кристина Ивайлова Петрова научната и образователна степен „Доктор“.

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

