

РЕЦЕНЗИЯ

От

Проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м.

научни специалности – Ендокринология и болести на обмяната, Вътрешни
болести

Професор УС „Ендокринология“, Втора катедра по вътрешни болести към
Медицински университет- Варна

Клиника по ендокринология и болести на обмяната – УМБАЛ „Св.
Марина“, гр. Варна

Съгласно заповед № Р-109-100/ 28.01.2025 На Ректора на Медицински
университет Варна и Протокол № 1/07.02.2025 съм избран да изготвя
рецензия на дисертационния труд на д-р Гургана Тошева Маринова.

Тема на дисертационния труд:

**„Телесен състав, биохимични показатели, сила на захват и скорост на
ходене при жени с хипертиреозидизъм“**

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в професионално
направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Ендокринология“

с научен ръководител: Доц. д-р Мира Валентинова Сидерова, дм

Предоставени ми бяха всички необходими материали за изготвяне на
рецензия. Потвърждавам, че процедурата по разкриване, разработка и
допускане до защита е проведена съгласно изискванията на Закона за
развитието на академичния състав в Република България, Правилника за
приложението му, както и съгласно изискванията на Правилника за развитие
на академичния състав в Медицински университет, гр. Варна за придобиване
на ОНС „доктор“.

иографични данни

Д-р Гергана Тошева Маринова е родена на 25 Ноември 1984г. в гр. Варна. Завършва със златен медал Трета природоматематическа гимназия в града пред 2003г., както и с отличие Медицински университет- Варна през 2009г. През 2017г. придобива специалност „Ендокринология и болести на обмяната“, провеждайки специализация в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната към УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна. До 2019г. е част от лекарите ординатори към клиниката, като през 2016г е назначена за хоноруван асистент към Катедра по „Пропедевтика на вътрешните болести“, след което към Втора катедра по вътрешни болести, УНС „Ендокринология и болести на обмяната“.

След конкурс, през 2019г. е зачислена за докторант, редовна форма, към Втора катедра по вътрешни болести на МУ-Варна, УНС „Ендокринология и болести на обмяната“.

Д-р Гергана Тошева има научни разработки и публикации основно в сферата на тиреоидната патология и телесния състав. Притежава сертификат за ехография на шийна област.

ктуалност на проблема

В предоставената ми за рецензия научна разработка е разгледан един изключително актуален проблем- хипертиреозидизма при жени. Факт е, че той засяга основно жени в трудоспособна възраст, което е свързано с множество здравословни прояви и произтичащото от това влошено качество на живот. Представена е една различна гледна точка към хипертиреозидизма, а именно засягането телесен състав, силата на захват и скоростта на ходене при жени с хипертиреозидизъм. В световната литература има много оскъдна информация за проблема, налични за единични статии, разглеждащи някои от гореспоменатите изследвания при хипертиреозидни лица и само една статия, публикувана от турски колектив през 2022г., която изследва хипертиреозидни лица по подобен комплексен начин.

Изследването на телесния състав набира популярност през последните години, тъй като се установи, че за правилното функциониране на организма е от изключителна важност оптималното съотношение и разпределение на отделите тъкани. И докато десетилетия наред основният фокус падаше върху мастната и мускулната тъкан, то през последните години се говори и за оптимално количество и качество на мускулната тъкан. Описаната през 1998г. от Ървин Розенберг – нова патологична единица „саркопения“ е все още в период на изучаване и натрупване на данни. Тя се диагностицира

именно чрез изследване на телесния състав с фокус количеството мускулна тъкан на крайниците, както чрез измерването на силата на захват, а за определяне на тежестта ѝ- и скоростта на ходене.

И докато вече съществуват насоки за диагностициране на първична саркопения, то все още липсват такива за откриване на вторична саркопения, както и достатъчно данни относно състоянията, които биха предразположили развитието ѝ. И докато първична саркопения при жени се търси над 65 годишна възраст, то не е ясно каква възрастова група се засяга при вторичен процес.

Разглеждайки пресечните точки между саркопенията и хипертиреозидизъм при жени чрез изследване на телесния състав, силата на захват и скоростта на ходене, този труд е пионерен за България и един от малкото в световен мащаб. Маркирани са и някои често спрягани в литературата биохимични маркери, които се изследват в дисертацията. Там, за съжаление, към момента няма еднозначни данни кой от тях би бил полезен за диагностициране и проследяване на саркопения при лица с хипертиреозидизъм.

С подробното и добре описано разглеждане на всеки един от тези компоненти в дисертационния труд, той е с изключителен принос към натрупването на информация в световния литературен фонд относно проблема.

3. Характеристика на дисертационния труд

При написването на дисертационния труд е спазена класическата структура. Общият обем е 150 страници, разпределени по следните раздели: : Заглавна страница (1 страница); Съдържание (2 страници); Използвани съкращения (2 страници); Увод (2 страници); Литературен обзор (47 страници); Цел и задачи (1 страница); Материали и методи (6 страници); Резултати (45 страници); Обсъждане (15 страници); Изводи (2 страници); Заключение (1 страница); Приноси (1 страница); Публикации, свързани с дисертационния труд (1 страница); Използвани източници (23 страници). Библиографията съдържа 325 литературни източника, от тях 13 на кирилица и 312 на латиница. Трудът е онагледен с 38 таблици и 53 фигури.

структура на дисертационния труд

Дисертацията е с балансирана структура като са спазени препоръчителните пропорции между отделните раздели.

Литературният обзор подробно разглежда всички, маркирани в заглавието теми. Информацията е ясно и убедително представена, като прави

впечатление, че е базиран основно на актуални литературни източници от последните 5 до 10 години.

Задълбочено е разгледана характеристиката на телесния състав при жени в нормално здравословно състояние и промяната му при хипертиреоидизъм. Това е обосновано и с подробното описание на влиянието на тиреоидните хормони върху всеки отделен аспект, заложен в дисертацията.

Много добре и аналитично са представени методите за определяне на телесния състав, като са демонстрирани компетентни знания в съвременните апаратни методи.

Тъй като в трудът са маркирани диагностичните компоненти на саркопенията е направен задълбочен обзор, представящ този болестен процес, както и приложението и значението за съвременната медицина на функционалните изследвания- сила на захват и скорост на ходене. Силата на захват се отличава като лесно за изпълнение изследване, което се очертава като ценен биомаркер за биологичната възраст на човека и вече се използва в редица клонове на медицината.

Представени са и основните биохимични показатели, които нееднозначно се спрягат за маркери, насочващи към телесния състав и в частност- мускулната тъкан.

Поставената **цел** е ясно формулирана- да се оцени връзката на хипертиреоидизма при жени с телесния състав, силата на захват и скоростта на ходене (диагностични компоненти за саркопения), както и с някои биохимични показатели (витамин Д, креатинин, креатинфосфокиназа, албумин).

Реализирането на тази цел е свързано с изпълнението на конкретните **задачи**, които си е поставил докторантът, а именно:

1. Да се съпоставят антропометричните и биохимични параметри между жени с хипертиреоидизъм и здрави контроли.
2. Да се съпостави телесният състав на двете групи (здрави контроли и жени с хипертиреоидизъм).
3. Да се сравнят силата на захват, скелетно-мускулна маса на крайниците (ASM/m^2 , $ASMI$) и скоростта на ходене при жени с хипертиреоидизъм и здрави контроли.
4. Да се потърси зависимост между антропометричните показатели и телесния състав, както и между антропометричните показатели и

диагностичните критерии за саркопения- ASMI, силата на захват и скоростта на ходене.

5. Да се потърси връзка между хормоналните и биохимични показатели, и телесния състав, както и между хормоналните и биохимични показатели и диагностичните компоненти на саркопения- силата на захват, скелетно-мускулна маса на крайниците/ m^2 и скоростта на ходене.

6. Да се установи рискът за развитие на вторична саркопения, да се определи честотата ѝ сред изследваните лица и праговата възраст, над която рискът за вторична саркопения нараства.

7. Сред лицата с идентифицирана саркопения, да се потърсят корелационни зависимости между антропометричните, хормонални и биохимични показатели, от една страна, и диагностичните компоненти за саркопения- ASMI, сила на захват и скоростта на ходене- от друга.

8. Съпоставка и търсене на корелационни зависимости между изследваните параметри сред жените с хипертиреозидизъм, спрямо тези с хипертиреозидизъм и установена саркопения.

Поставените задачи са ясно и точно формулирани и в съответствие със зададената цел, което показва владенето на проблема и добрата теоретична подготовка на дисертанта.

Материалите и методите на изследване са добре подбрани и изчерпателно обяснени.

Проведено е срезово проучване тип „случай-контрола“ сред пълнолетни жени, прегледани в доболничната практика.

В хода на проучването са изследвани общо 90 жени, разделени на 2 групи- 45 от тях, засегнати от хипертиреозидизъм (група А), а останалите 45 - без данни за тиреоидна патология, служещи за контролна група (група Б).

Допълнително за провеждане на поданализ, група А е разделена на 2 подгрупи- подгрупа А1 (жени с хипертиреозидизъм, без саркопения), и подгрупа А2 (жени с хипертиреозидизъм, със саркопения).

Изключително стриктно са подбрани и изключващите критерии, което позволява в изследването да не попаднат допълнителни фактори, които биха повлияли на изследваните таргетни показатели.

Използвани са антропометрични и физикални методи, телесния състав е измерен с помощта на биоелектричен импеданс анализатор, проведена е лабораторна диагностика на биохимични и хормонални показатели.

Статистически данните са обработени чрез използване на IBM SPSS за Windows 10.

Използваните статистически методи за обработка на данните са добре подбрани спрямо изследваната популация и изследваните величини.

Собствените **резултати** са представени подробно и структурирани точно и ясно по раздели, отговарящи на поставените задачи, като са добре онагледени с таблици и фигури.

С голяма научна стойност се открояват значителна част от данните. На първо място, не се откроява биохимичен показател, който може да бъде използван като маркер за промяна на телесния състав при жени с хипертиреоидизъм. И въпреки, че в литературата резултатите са противоречиви, основни се спрягат 2 - нивото на вит. Д и креатинфосфокиназата.

При съпоставяне на телесния състав, впечатление прави, че не мастната, а основно мускулната тъкан е засегната при жените с хипертиреоидизъм, което е и предпоставка за целенасочено изследване за саркопения сред тези лица.

Освен една единствена статия в световната литература, тази дисертационна разработка е вторият труд, където, в условията на хипертиреоидизъм, мускулатурата е изследвана функционално чрез методите на измерване силата на захват и скоростта на ходене. Отново жените с хипертиреоидизъм показват сигнификантно по-ниски стойности на измерените показатели, което говори, че като лесно изпълними, тези изследвания могат да намерят приложение в рутинния клиничен преглед сред тази засегната група.

Въз основа на резултатите от диагностичните показатели за саркопения, заболяването е диагностицирано при общо 17 от изследваните, като 16 от тях са е групата с хипертиреоидизъм (група А). Единствената пациентка от еутиреоидните контроли е на възраст 67, поради което при нея не може да бъде изключен първичен процес.

Получените резултати са важни за натрупването на данни в световния литературен фонд. Сред тиреоидните патологии има статии за вероятна връзка между хипотиреоидизма и възможността му да предизвика вторична саркопения, но не и за хипертиреоидизма и връзката му с вторична саркопения.

Друг важен резултат, който се откроява в настоящия дисертационен труд е по-ранната възраст за поява на вторична саркопения сред засегнатите от хипертиреоидизъм. Средната възраст на засегнатите от група А е 58,81

години ($\pm 12,885$) като най-младата пациентка, засегната от заболяването е на 38 години.

Д-р Тошева е подбрала коректно ROC curve модел за определяне на възрастта, над която би трябвало да се провежда скрининг за наличието на вторична саркопения сред жени с новодиагностициран хипертиреоидизъм. Като, след направена литературна справка, настоящите данни са единствените подобни, докладвани към момента. Изчислената възраст е 54 години (AUC 0,656 (0,519- 0,793), или това е 11 години по-рано от възрастта, над която се препоръчва изследване за първична саркопения. С тази информация се поставя въпросът за ранното засягане при хипертиреоидизъм, поради което отново се поставя акцент на включването в рутинния физикален преглед на тези жени изследването на силата на захват.

Последният се откроява като ценно изследване и при хипертиреоидизъм, поради факта, че корелира с ключови показатели. В група А се установява позитивна връзка с повечето антропометрични показатели (ръст, тегло, ИТМ, обиколки на талия и ханш). Силата на захват показва силна връзка с промяната на ТСХ като намалява от еутиреоидно към хипертиреоидно състояние (p 0,000; r 0,644). Тя показва отрицателни сигнификантни зависимости с FT3, ТРО Ab и TRAK. Интерес представлява факта, че силата на захват корелира и с биохимичен показател, а именно- понижението на креатинфосфокиназата в рамките на референтните граници е съпроводено с намаление в силата на захват (p 0,019; r 0,281).

В **обсъждането** д-р Тошева сравнява резултатите от своето изследване с подобни проучвания в световен мащаб, като така подчертава иновативността и актуалността на проведеното изследване. Впечатление прави, че обсъждането е разделено коректно, следвайки подредбата на резултатите.

Изводите са двадесет и един, ясно формулирани, следвайки педантично предварително поставените задачи.

приноси

Значимостта на представения от д-р Тошева труд се потвърждава от оригиналните приноси с научно-изследователски и научно-приложен характер.

За първи път в България се:

- извършва анализ на телесния състав на жени с новодиагностициран и нелекуван хипертиреоидизъм;

- изследва наличието на саркопения сред жени с нелекуван хипертиреоидизъм;
- използват силата на захват и скоростта на ходене като ценни, информативни и лесни за изпълнение изследвания сред хипертиреоидните жени;
- прави съпоставка едновременно между антропометрични и биохимични показатели, телесен състав, сила на захват и скорост на ходене при жени с новодиагностициран хипертиреоидизъм;
- изследват връзките между тиреоидни и биохимични показатели (от една страна) и телесния състав, силата на захват и скоростта на ходене (от друга страна) при жени с новодиагностициран хипертиреоидизъм.

Освен пилотно в България, това изследване е едно от малкото в световен мащаб, които:

- правят цялостна оценка на мускулното здраве при жени с хипертиреоидизъм, като се отчитат едновременно количеството на скелетна мускулатура като абсолютна стойност и чрез индекса ASMI, както и функционалното ѝ състояние;
- анализират силата на захват и скоростта на ходене в рамките на хипертиреоидизъм;
- маркират хипертиреоидизма като рисков фактор за развитие и по-ранна поява на саркопения.

Във всички публикации и участия в научни прояви, свързани с дисертационния труд, д-р Тошева е първи автор. Представени са 4 публикации по темата, едно участие в национален конгрес и три участия в международни конгреси.

втореферат

Авторефератът е в обем от 78 страници, като напълно отразява съдържанието на дисертацията.

аключение

Проучването на д-р Тошева е иновативно в своята цялост, като представлява задълбочена и компетентна научна разработка в една, както сравнително позната като хипертиреоидизма сфера, така и навлизайки в изцяло неразработена зона като саркопенията.

Проведени са комплексни изследвания благодарение, на които ясно и коректно формулираните цели и задачи, са добре реализирани. Приносите са оригинални с голяма научна значимост в изцяло нова сфера на медицината и може да бъде използван като основа за бъдещи разработки.

В заключение мога да кажа, че нямам критични забележки и препоръки към проведеното научно изследване и предоставените ми материали.

Д-р Тошева с представения от нея научен труд на тема „Телесен състав, биохимични показатели, сила на захват и скорост на ходене при жени с хипертиреоидизъм“, покрива всички изисквания за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ и отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане.

Давам своята положителна оценка на дисертационния труд на д-р Гергана Тошева Маринова и апелирам към уважаемите членове на Научното жури, да сторят същото.

27.02.2025г.

Проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м.

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