

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, дмн,
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Александровска“, Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ- София

относно дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен «доктор» на тема «ТЕЛЕСЕН
СЪСТАВ, БИОХИМИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ, СИЛА НА ЗАХВАТ И СКОРОСТ НА
ХОДЕНЕ ПРИ ЖЕНИ С ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ»

на Д-р Гергана Тошева Маринова
Втора катедра по вътрешни болести към Медицински Факултет,
УС „Ендокринология и болести на обмяната“
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

I. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд обхваща 151 стандартни машинописни страници и е структуриран както следва:

1. Литературен обзор – 47 стр.
2. Цели и задачи – 1 стр.
3. Материали и методи – 8 стр.
4. Резултати – 45 стр.
5. Обсъждане – 6 стр.
6. Изводи – 2 стр.
6. Справка за приносите – 1 стр.
7. Библиография – 25 стр.; обхваща 325 литературни източника (13 - на кирилица, 312 – на латиница).

Съдържанието е представено коректно и подробно. Изведени са най-често използваните съкращения. Отделните глави и под-глави са надлежно форматирани, което дава яснота и прегледност на дисертационния труд. Материалът е онагледен с 38 таблици и 53 фигури.

Структурата на дисертационния труд и самостоятелното участие на дисертанта в изработването му съответстват на изискванията, съгласно правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности на МУ-Варна.

II. Актуалност, значимост и практическа насоченост на темата

Хипертиреозидизмът е често състояние, което се характеризира с повишено количество тиреоидни хормони в циркулацията, като излишъкът им предизвиква катаболично състояние, характеризиращо се с повишен енергиен разход, нарастване на основната обмяна, повишена липолиза, разграждане на костен матрикс и повишен метаболизъм на протеини.

Един от основните ефекти на хипертиреозидизма е бързата редукция на телло без промяна в хранителния и двигателния режим на индивида. Това се дължи на повишения базален метаболитен разход, при който организмът изразходва повече енергия дори в състояние на покой. Освен това, излишъкът от тиреоидни хормони има катаболен ефект върху мускулната тъкан, като стимулира разграждането на мускулните протеини за енергия. Това може да доведе до намаляване на мускулната маса и сила, като пациентите често съобщават за мускулна слабост, особено в проксималните мускули на крайниците, като бедрата и раменете.

Загубата на мускулна тъкан е компонент на саркопенията - заболяване, свързано с влошено качество на живот, обездвижване, увеличен болничен престой, както и когнитивни нарушения и повишена ранна смъртност сред засегнатите. От друга страна ускореният метаболизъм на костната тъкан може да доведе до повишен костен разпад, увеличавайки риска от остеопороза. Това се дължи на дисбаланс между костната резорбция и формиране, при който костната загуба преобладава.

Високата честота на хипертиреозидизма особено при жени и изразените ефекти, които той предизвиква в телесния състав на засегнатите с повишаване значително на риска от саркопения и остеопороза, прави темата на дисертацията особено актуална. От друга страна, макар връзката между тиреотоксикозата и остеопорозата да е много добре проучена, в литературата се откриват оскъдни данни, оценяващи засягането на мускулатурата при

хипертиреоидизъм, чрез едновременно оценка на промяната в телесния състав, силата на захват и скоростта на ходене, а резултатите са противоречиви. Това подчертава необходимостта от по-задълбочени изследвания върху връзката между измененията в телесния състав, количествените и качествените показатели на саркопения и състоянието на хипертиреоидизъм.

III. Компоненти на дисертационния труд

Литературният обзор е построен целенасочено, акцентите са поставени върху съответните аспекти на основната тема. Подробно е разгледано влиянието на тиреоидните хормони върху телесния състав в норма и патология, ролята им за правилното развитие и функция на мускулната тъкан, ефекта им върху скелетната мускулатура в условия на хипертиреоидизъм, вкл. и някои по-редки патологии като тиреотоксичната миопатия и тиреотоксинната периодична парализа и възможността от влошаване на съществуващи миопатии в условия на хипертиреоидизъм.

На следващ етап са описани и анализирани различните методи за изследване на телесния състав – антропометрични и инструментални (ядрено-магнитен резонанс, компютърна томография, двойно-енергийна абсорбциометрия, биоелектрически импеданс), както и отделните компоненти на телесния състав в норма и в условията на хипертиреоидизъм и ефектите му върху телесната вода, мастната тъкан, мускуланата тъкан и костната маса. Разгледана е и връзката на някои биохимични показатели (витамин Д, креатинин, КФК и албумин) и телесния състав.

Особенбо внимание в литературния обзор е отделено на саркопенията като генерализирано заболяване на скелетната мускулатура, което е свързано с повишена вероятност от неблагоприятни последици като повишен риск от падания, фрактури, инвалидизация и обездвижване, влошено качество на живот, сърдечно-съдов риск и смъртност. Разгледани са препоръките за изследване и диагностичните критерии за саркопения, подробно са представени патогенетичните механизми на развитието и, възможностите за превенцията и лечението и, както и връзката между хипертиреоизма и саркопенията.

В резюме, обхванатите в литературния обзор аспекти на промените в телесния състав при хипертиреоидизъм и връзката им със саркопенията

представляват адекватна обосновка на целта и задачите и логично обосновават мотивацията за разработване на дисертационната тема.

Формулировката на **целта** и **задачите** е ясна и точна и касае оценката на връзката между хипертиреоидизма при жени и телесния състав, силата на захват и скоростта на ходене (диагностични компоненти за саркопения), както и с някои биохимични показатели (витамин Д, креатинин, креатинфосфокиназа, албумин). Задачите са осем на брой и адекватно отразяват поставената цел.

В раздела **“Материал и методи”** подробно са отразени: дизайна на проучването; начин на набиране на пациентите с критерии на включване и изключване; изследвани показатели. Стриктният подбор на обхванатия контингент по стандартизирани критерии гарантира надеждността на получените резултати. Методите на отделните клиничко-лабораторни показатели, както и на използваните дефиниции са прецизно описани.

Разделът **“Резултати”** съдържа отделните аспекти на дисертационната разработка и са преставени, следвайки логиката на поставените за изпълнение на целта задачи. По задача 1 са отразени са резултатите от съпоставянето на антропометричните и биохимични параметри между жени с хипертиреоидизъм и здрави контроли, като не се установяват значими разлики между двете групи по отношение на антропометричните показатели, докато хормоналните изследвания, изразяващи се в значително понижена стойност на серумния TSH и повишени нива на FT3 и FT4, характеризират хипертиреоидното състояние на пациентките с тиреотоксикоза и очаквано показват статистически значима разлика спрямо контролната група. Средните стойности на имунологичните показатели - TPO Ab и TRAb също са сигнификантно по-високи при хипертиреоидните лица. От изследваните биохимични показатели два се открояват със значима разлика в стойностите между двете групи – креатинфосфокиназа и витамин Д, като стойностите и на двата са по-ниски сред хипертиреоидните пациентки, в сравнение с еутиреоидните контроли. Респективно честотата на витамин Д недосатъчност и дефицит е значително по-висока при наличието на хипертиреоидизъм.

Резултатите от задача 2 представят сравнението в показателите на

телесния състав между хипертиреоидните жени и контролите. Установява се, че костната маса сред жените в хипертиреоидно състояние е статистически значимо по-ниска от тази на здравите контроли. Разликите по отношение на висцералната и подкожната мастна тъкан при двете групи са несигнификантни. Значими разлики се установяват обаче по отношение на мускулната маса и в четирите изследвани крайника, като количеството мускулна тъкан във всеки един от крайниците на пациентите в хипертиреоидно състояние е по-малко в сравнение с еутиреоидните контроли при запазена латерализация - независимо от тиреоидния статус на жените, количеството на мускулатурата е по-голямо в дясната спрямо лявата половина.

Резултатите по задача 3 сравняват силата на захват, индекса за мускулната маса на крайниците (ASM/m^2) и скоростта на ходене (диагностични компоненти на саркопения) между жени с хипертиреоидизъм и здрави контроли. Установява се, че намалението на количеството мускулна тъкан в горните крайници при хипертиреоидните жени е свързано и със значително по-ниска мускулна сила, по-изразена мускулна слабост, по-ниско количеството мускулна тъкан на крайниците, изразено като $ASMI$ и по-ниска скорост на ходене спрямо здравите. Въз основа на резултатите от диагностичните показатели за саркопения се регистрира такава при много висок процент от жените с тиреотоксикоза - 35,56% за сметка на само единичен случай в контролната група.

Резултатите по задача 4 анализират зависимостите между антропометричните показатели и телесния състав, както и между антропометричните показатели и диагностичните критерии за саркопения - $ASMI$, силата на захват и скоростта на ходене. Интерес представлява фактът, че за разлика от здравите контроли, при които не се установяват корелационни зависимости между възрастта и количеството мускулна тъкан, при жените с хипертиреоидизъм увеличаването на възрастта е свързано с намаляване количеството на скелетната мускулатура във всяка област на тялото. От друга страна с увеличаването на възрастта, намалява индексът $ASMI$, като тази връзка се отчита само при хипертиреоидните лица.

Резултатите по задача 5 оценяват връзката между хормоналните и биохимичните показатели и телесния състав, както и между хормоналните и биохимични показатели и диагностичните компоненти на саркопения - сила на захват, скелетно-мускулна маса на крайниците/ m^2 и скорост на ходене.

Установява се, че понижаването на TSH от еутиреоидно към хипертиреоидно състояние е съпроводено с намаление на мускулатурата във всеки един от крайниците, както и с понижаване на костната маса, докато периферните тиреоидни хормони (FT3 и FT4) не показват връзка с никой от параметрите на телесния състав. Освен това понижаването на серумния TSH е съпроводено с намаление на ASMI, силата на захват и забавяне скоростта на ходене. От друга страна нито един от таргетните биохимичните показатели (25(ОН)Д, креатинин, КФК и албумин) не показва сигнификантни корелационни зависимости с разпределението на телесния състав.

Резултатите по задача 6 разглеждат риска за развитие на вторична саркопения и праговата възраст, над която вероятността за вторична саркопения нараства. Проведеният за целта анализ демонстрира, че възрастта, над която би трябвало да се провежда скрининг за наличието на вторична саркопения сред жени с новодиагностициран хипертиреоидизъм е 54 години, т.е. 11 години по-рано от възрастовия праг за първична саркопения. Тези резултати са особено ценни от клинична гледна точка.

Резултатите по задача 7 търсят 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, сред засегнатите от саркопения лица, като не се откриват сигнификантни зависимости между някои от изследваните хормонални и биохимични параметри и ASMI, сила на захват или скоростта на ходене.

Резултатите по задача 8 съпоставят изследваните параметри сред жените с хипертиреоидизъм, спрямо тези с хипертиреоидизъм и установена саркопения. Не се установяват разлики в антропометричните и хормоналните показатели между двете изследвани групи, докато по отношение на биохимичните показатели се установяват по-ниски нива на креатинфосфокиназа и по-високи на креатинин, общ белтък, албумин и чернодробни ензими при жените с тиреотоксикоза и саркопения в сравнение с тези без. Обрано на очакваното обаче, лицата с тиреотоксикоза, но без саркопения са с по-ниски стойности на витамин Д. Освен това количеството костна маса е най-ниско сред жените, страдащи, както от тиреотоксикоза, така и от саркопения, последвано от подгрупата само с тиреотоксикоза и най-високо сред контролната група.

Обсъждането е построено логично и разглежда резултатите в контекста на наличната до момента литература по въпроса. В текста личи доброто познаване на проблема и вникването в заложените в научната разработка хипотези

Изводите са представени отделно по различните задачи и конкретно и точно и отразяват в резюме резултатите, свързани с основните и най-важни аспекти на разработката.

Приносите са разделени на такива с национално и международно значение. Повечето от приносите са оригинални и допринасят за обогатяването на цялостните познания в областта на връзката между тиреотоксикозата и промените в телесния състав и в частност саркопенията.

Библиографията обхваща 325 литературни източника и отговаря на изискванията като същевременно е достатъчно изчерпателна и съвременна.

Дисертантът има 4 **публикации** във връзка с дисертацията, 1 участие в национален научен форум и 3 участия в международни конгреси и симпозиуми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Дисертационният труд на Д-р Гергана Тошева Маринова "ТЕЛЕСЕН СЪСТАВ, БИОХИМИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ, СИЛА НА ЗАХВАТ И СКОРОСТ НА ХОДЕНЕ ПРИ ЖЕНИ С ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ" е актуален и правилно структуриран. Дизайнът на отделните проучвания и цялостната постановка на разработката съответстват на поставените цели и задачи. Дисертацията отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗАРСБ), Правилника за прилагане на ЗАРСБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Варна за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Ендокринология“.

Давам положителна рецензия и убедено препоръчвам на членовете на уважаемото научно жури да дадат положителен вот за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на Д-р Гергана Тошева Маринова.

24.02.2025 г.

София

Подпис :

/доц. А.Гатева/

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

