

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р КАТЯ ТОДОРОВА, д.м.,

Катедра по Кардиология, пулмология, ендокринология и ревматология, Медицински
Университет, Плевен,

Началник Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ

“д-р Г. Странски”, Плевен,

Относно дисертационен труд на на тема:

**Гликемия при остър исхемичен мозъчен инсулт-
прогностично значение и връзка с метаболитни и възпалителни маркери**

Разработен от

Д-р Жанета Атанасова Янева

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научен ръководител:

Доц. д-р Мила Бояджиева, дм

Медицински университет – МУ "Проф. Параскев Стоянов" Варна, Медицински
факултет

Втора Катедра по Вътрешни болести

по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,

професионално направление 7.1. Медицина

и докторска програма

“Ендокринология“

1.Сведение за процедурата:

Съгласно решение на Факултетния съвет на Факултет „Медицина“ на МУ- Варна с Протокол №36/10.03.2025г. се разкрива процедура по защита за придобиване на образователна и научна степен (ОНС) „Доктор“ на д-р Жанета Атанасова Янева. Със заповед № Р-109-160/ 14.03.2025г на Ректора на МУ- Варна, проф. д-р Д. Райков дмн, е определен състав на Научното жури (НЖ) по процедурата и решението на първото неприсъствено заседание на НЖ е да представя становище, като външен член за МУ- Варна.

Изискуемия комплект документи, представени на електронен носител, е предаден в срок и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) (<http://mon.bg>, от 05.05.2018), Правилника за приложението (ПП ЗРАСРБ) му и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ- Варна .

2.Професионални данни за кандидата:

Д-р Жанета Атанасова Янева е родена през 1988г. и е завършила средното си образование в I Езикова Гимназия, с отличен успех. Тя е магистър по медицина, дипломирана в Медицински университет – МУ "Проф. Параскев Стоянов" Варна, Медицински факултет през 2013г. като първенец на випуска. От 2014г. е започнала работа в Клиника по ендокринология към УМБАЛ „Св. Марина“ като лекар, по-късно като лекар-специализант и понастоящем като лекар специалист - ендокринолог в същата Клиника. Била е хоноруван асистент-преподавател в Клиника по ендокринология в периода 2016г -2017г., а от 2017г. и до момента е редовен асистент по Ендокринология, като осъществява лечебна, преподавателска и научно-изследователска дейност към МУ- Варна. Тя е зачислена като редовен докторант към Втора Катедра по Вътрешни болести в Докторска програма: „Ендокринология“.

Има завършена магистратура по Здравен мениджмънт, дипломирана през 2022г.

Публикационната активност на д-р Жанета Атанасова Янева до момента е представена от 11общо публикации на различна тематика, от които 4 публикации в база данни WoS и Scopus, 7 пълнотекстови научни статии в публикувани в националния референтен списък и едно съавторство в учебник по Вътрешни болести.

Научната активност на д-р Янева включва **8 научни доклада** с различна тематика и съобщения с отпечатани резюмета, от които 4, изнесени на английски език в международни и 4 в национални научни форуми.

Има участия в 16 чуждестранни обучителни семинари и конференции.

Има участия в два научни проекта, свързани с темата на дисертацията.

Д-р Жанета Атанасова Янева владее писмено и говоримо на отлично ниво английски (B2) и немски (B2) език и руски език на много добро ниво (B1).

3. Актуалност на проблема разработен в дисертационния труд

Избраната тема за научна разработка от д-р Жанета Атанасова Янева е насочена към изучаване на ролята и прогностичната значимост на гликемията, с участието на специфични метаболитни и възпалителни маркери, в условията на остър исхемичен инсулт (оИМИ). Този проблем е с поддържан научен интерес в световната и национална литература и е пречупен през призмата на изключително високата честота на оИМИ на България, която я нарежда на второ място в света. Задълбоченото изучаване на промените в гликемията, в стресови условия, и на свързаните с нея повишени биомолекули от различен произход, характерни за оИМИ е от съществено значение за протичането, прогнозата, изхода на болестта, както и изявата на неблагоприятни дългосрочни последици. Тези подлежащи метаболитни, хормонални и проинфламаторни патофизиологични механизми са недобре проучени за България и отчасти в света. Тази аргументираност определят научният труд на д-р Янева като навременен, актуален и значим.

4. Структура на работата

Представеният дисертационен труд е структуриран според общо възприетите критерии и изисквания и съдържа всички необходими раздели. Дисертационният труд съдържа общо 143 страници, онагледен е с 38 таблици, 283 фигури и 4 схеми. Написан е на ясен, точен и лесно четим професионален и граматически правилен български език

Библиографията съдържа 285 литературни източника, от тях 9 на кирилица и 276 на латиница.

Оформлението на **дисертационния труд** като цяло, както и на приложения **автореферат**, е в пълно съответствие с изискванията на Правилника на МУ-Варна.

5. Същност на дисертационния труд

5.1 Заглавието е ясно и точно формулираното и подчертава в обобщен вид научната значимост на проблема.

5.2 В Литературния обзор е описана неблагоприятната роля на променливите нива на кръвна глюкоза в условията на остър стрес, какъвто е оИМИ. Особено ценни са обясненията за ролята на относителната хипергликемия и връзката им със смъртността при хоспитализирани пациенти, както и описанието на HbA1c базирани гликемични променливи. Подробно е представена значимостта на различни метаболитни, инфламаторни и хормонални фактори, влияещи върху гликемичния статус, а с това и върху увредената мозъчна тъкан. Описана е ролята на някои невроактивни стероиди, като в детайли е разгледан кортизола, като едновременно причина за възникване на СХ и мозъчна невротоксична увреда и като най-обещаващ прогностичен показател при оИМИ. Проследена е значимостта на някои възпалителни биомолекули, като проява на сложно взаимодействие между имунната система и ЦНС в условията на оИМИ. Представен е програнулина (PGRN) като биомаркер за оценка на тежестта на невро-тъканна деструкция и неговата предполагаема роля като адипокин, свързан с възникване на патологична инсулинова резистентност (ИР) и допринасящ в патогенезата на тип2 захарен диабет (Т2ЗД). В обобщен вид се налага твърдението, че изследването на тези показатели би било изключително полезна оценка за функционалния изход на болестта.

5.3 Целта на дисертацията е да потърси връзка между прогностичното значение на нивото на гликемията и изхода на оИМИ, както и асоциация с метаболитни и възпалителни маркери.

Тя съответства на заглавието и възможностите на проучването. С изпълнение на поставените **пет конкретни задачи** се отговаря напълно на формулираната цел.

5.4 Материал и методи: Извършено е двуетапно проучване върху кохорта хоспитализирани пациенти с оИМИ. Първият етап на проучването е ретроспективен, като са подбрани данни от електронната система за регистриране на пациенти на общо

555 участника във времеви период 2016-2017. Подборът е осъществен по специфични изключващи критерии. Вторият етап на проучването обхваща времеви период 2021-2023г. Научното изследване, по своя дизайн е срезово, обхващащо 114 селектирани пациенти с оИМИ, проследени в първите 24 часа от хоспитализацията. Подбора на пациентите е въз основа на добре подбрани включващи и изключващи критерии.

Спазени са всички етични изисквания за провеждане на научно изследване.

Използвани са скорови системи за оценка тежестта на инсулта на Националните институти по здравеопаване и за оценка на степента на инвалидизация след оИМИ при дехоспитализация чрез модифицираната скала на Ранкин.

Представени са характеристиката на проведените антропометрични, клинично-лабораторни и хормонални изследвания.

Много точно са описани методиките за изследване на HbA1c, кортизол, инсулин, PGRN и тумор-некротичен фактор алфа. Изложени са формулите, по които са били изчислени HbA1c-базирани гликемични индекси, като показатели за стесова хипергликемия (CX).

Достоверността на получените резултати е доказана чрез използване на съвременни методи за статистическа обработка, а именно: Дескриптивна статистика, Методи за проверка на хипотези, Корелационен анализ и Множествен регресионен анализ. Значителна част от данните са обработени с GraphPad Prism 7.03 (за I етап) и 8.3.0 (за II етап) за Windows, а друга част от даните - чрез използване на IBM SPSS Statistics Version 26.0 за Windows 10.

5.5 Резултати и обсъждане:

За целите на първия етап от проучването изследваната популация е разделена на три подгрупи: без известен Т2ЗД, със CX и с изветен Т2ЗД. Пациентите са сравними по възраст и всички останали основни показатели, различават се само по нивата на кръвната захар при постъпване, левкоцитен брой и серумен креатинин. За нуждите на втората част на проучването, пациентите са разпределени в четири подгрупи съобразно нивата на кръвната захар и стойността на HbA1c при постъпване: нормогликемия, CX, известен Т2ЗД, новооткрит Т2ЗД и подгрупа към нормогликемичните пациенти – с предиабет.

Установява се, че гликемичните нарушения са широко разпространени при пациентите с оИМИ, което доказва съществуване на асоциативност между гликемичния статус и настъпване на оИМИ и налага внимателно изследване, проследяване и лечение на дисгликемията. Доказва се, че базираните на HbA1c гликемични променливи са по-добри детерминанти на СХ в сравнение с абсолютната стойност на кръвната глюкоза.

При изследване на връзката между промените в гликемията и тежестта на оИМИ се установява че съществуват различия, в групите с Т2ЗД и СХ, между преживели и починали пациенти, като СХ се наблюдава по-често при пациентите с по-тежък оИМИ. С този резултат се доказва неблагоприятната роля на СХ за лошия функционален изход от оИМИ с фатален край. Потвърждава се също така, неблагоприятната роля на персистиращата хипергликемия, независимо от диабетния статус на пациентите, за възникване на летален изход от оИМИ.

Анализът на оценъчната стойност на кортизоловите нива в хода на оИМИ доказва, че високите нива на кортизол са независимо свързани с лош функционален изход и с фатален край от оИМИ. Нивата на кортизол сред починалите пациенти са отчетени значимо по-високи, което доказва асоциативността му с тежестта на оИМИ и леталния край.

Проведеният регресионен анализ, който отличава тежестта на оИМИ при хоспитализация, кортизола и средна кръвна захар на гладно като показатели, които статистически значимо прогнозираят смъртния изход, също доказва неблагоприятната роля на кортизола като се потвърждава, че неговите нива могат да бъдат адекватен измерител на стерсовата реакция при оИМИ.

Проследяване на промените в проинфламаторните биомаркери потвърждават ролята на възпалителния статус, доказан чрез високите стойности на отношението Neutro/Lympho за възникване на оИМИ, за неговата по-тежка форма на изява и показват самостоятелна връзка с неблагоприятния изход на болестта, в насока фатален край.

Предположението, че PGRN участва в регулирането на глюкозния метаболизъм и неговите нива са повишени при пациенти с Т2ЗД не било е потвърдено. Намерена е единствена корелация на PGRN с тежестта на оИМИ при дехоспитализация.

Това дава основание да се твърди, че PGRN може да се приеме като оценъчен показател за тежестта на оИМИ, но неговата прогностична роля, относно определяне изода на болестта остава несигурна.

5.6 Изводи: В съответствие с получените резултати, както и данните от литературния обзор са формулирани 9 извода, като всеки един от тях е с изключителна важност.

5.6 Приноси и значимост на разработката за науката и практиката:

Самооценката на д-р Жанета Атанасова Янева се изразява в очертаване на общо 6 приноса. Три от формулираните приноси са оригинален характер, а останалите три приноси са потвърдителен характер.

6. Публикации по темата на дисертацията:

Представен е списък с 4 публикации по темата на дисертацията, от които една оригинална статия е публикувана в международно списание на английски език и три (една оригинална статия и два обзора) са публикувани в списания на български език. Д-р Жанета Янева е представила части от своята работа в четири научни форуми, три в България с международно участие и един чуждестранен.

Заклучение:

Дисертационния труд на д-р Жанета Атанасова Янева на тема „Гликемия при остър исхемичен мозъчен инсулит - прогностично значение и връзка с метаболитни и възпалителни маркери” е задълбочено и завършено проучване, първо по рода си в България, което се базира на обширен литературен анализ и представя оригинален изследователски подход. В него е разработен не достатъчно добре проучен научен и социално-значим проблем, свързващ промените в гликемията в хода на оИМИ. Заложените цел, задачи и реализирани резултати по убедителен начин доказват неблагоприятното влияние на стресовата хипергликемия при пациенти без предходно диагностициран Т2ЗД, както и при тези с добър контрол, като причина за по-висока честота на повишена заболеваемост и смъртност сред критично болните пациенти оИМИ и изтъкват предимството на HbA1c базирани гликемични индекси като маркери за оценка на тежестта и прогнозата на болестта. Доказана е неблагоприятната роля на хиперкортизолемията в първите 24ч., тежестта и фаталния изход на инсулта. Най-важните резултатите от дисертационния труд са публикувани в реномирани високо-

специализирани национални и международни списания, което е реална оценка за неговата стойност.

Обемът и качеството на научния труд, оригиналните резултати, задълбочените анализи, направените изводи и представени приноси напълно отговарят на изискванията за разработване на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор”. Така представените дисертационна разработка и автореферат са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, ПП на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ- Варна.

Предвид това убедено давам своята **положителна оценка** и гласувам „ **ЗА**” присъждането на образователна и научната степен „Доктор” по медицина на д-р **Жанета Атанасова Янева** в професионално направление „Медицина” по научната специалност „Ендокринология”.

Плевен, 04.04.2025 г.

доц.д-р Катя Тодорова дм

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