

СТАНОВИЩЕ

от

**Професор д-р Лилия Давидкова Демиревска-Михайлова, д.м.
Професор към Клиника по кардиология, Катедра: „Кардиология,
интензивна терапия и вътрешни болести“, Военномедицинска
академия, гр. София**

Относно: Дисертационен труд на д-р **ГЕОРГИ АЛЕКСАНДРОВ ГЕРГАНОВ**-докторант в редовна форма на обучение за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Вътрешни болести“ в професионално направление 7.1. Медицина.

Тема на разработения научен труд: „СЪДОВИ ЕФЕКТИ НА БИОЛОГИЧНАТА И ТАРГЕТНО-СИНТЕТИЧНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ“

Научни ръководители: доц. д-р Мария Димова-Милева, д.м., доц. д-р Цветослав Георгиев, д.м.

Становището е изготвено в съответствие със заповед на Ректора на МУ- Варна № Р-109-499/02.12.2025г., за отчисляване с право на защита на д-р Георги Александров Герганов и определяне на научно жури. Съобразно протокол №1/4.12.2025год. на научното жури, съм определена да изготвя становище.

Д-р Георги Герганов е представил всички необходими материали в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет- Варна. Всички етапи и срокове са спазени. Нямам забележки по представените ми документи за изготвяне на рецензия. Не установявам плагиатство или опити за плагиатство в представените ми материали. Нямам конфликт на интереси с дисертанта.

Общо представяне на процедурата, целесъобразност на поставената цел и задачи

Дисертационният труд и авторефератът към него са добре структурирани и отговарят на изискванията. Дисертацията е написана в 177 страници и е онагледена с 63 таблици и 28 фигури, които нагледно представят резултатите от работата. Книгописът включва 521 заглавия. Структурата на дисертационният труд съответства на съвременните изисквания и съдържа всички необходими раздели. Отделните раздели са добре балансирани. Езикът е научно издържан, а медицинските термини са употребени компетентно. Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на заседание на Катедрен съвет към Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Авторефератът е в обем от 99 страници и представя основните данни, които са изнесени в дисертационния труд.

Литературен обзор

Литературният обзор е съвременен, аналитичен, правилно структуриран и съдържа достатъчен по обем информация. В него подробно и изчерпателно се обобщават познанията за честотата, рисковите фактори, патофизиологията, клиничната картина, диагнозата и стратегиите за лечение на ревматоидния артрит. Подчертава се ролята на възпалението в патофизиологията на заболяването, както и неговото овладяване, което е в основата на съвременното лечение със синтетични и биологични болестопроменящи антиревматични лекарства. Дискутират се причините за повишения сърдечно-съдов риск и съдова увреда при ревматоиден артрит. В обзора се прави задълбочен преглед на съвременните методи за оценка на ендотелната дисфункция и артериална ригидност. Отделя се място на ефекта на биологичните и таргетно-синтетичните болестопроменящи лекарства върху съдовото увреждане при болните с ревматоиден артрит.

Направеното заключение в края на литературния обзор дава основание да се формулират точно и ясно целта на проучването и съответните задачи, както и необходимостта от разработването на дисертационния труд.

Цел, задачи и методи на изследването

Целта е ясно формулирана и конкретна- да се сравнят показателите на ехографски измерената артериална ригидност, нивото на асиметричен диметиларгинин (ADMA) и липидните параметри на пациенти в три групи: пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с TNF инхибитора adalimumab, пациенти, лекувани с JAK инхибитора upadacitinib, и контролна група от здрави индивиди.

Задачите са пет и също са фокусирани върху поставената цел- откриване на маркери за ранна съдова увреда при пациенти с ревматоиден артрит под формата на ехографски показатели за артериална ригидност и биомаркери (ADMA); анализиране на влиянието на липидния профил върху съдовите показатели и неговите промени при лечение; оценка на ролята на болестната активност и композитни индекси (DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI) върху изследваните маркери; оценка на сърдечно-съдовия риск чрез Framingham Risk Score и откриване на независими фактори за ранна съдова увреда.

В раздела „Материал и методи“ са представени в достатъчен обем данни за изследваните пациенти, приложените диагностични и терапевтични методи и статистически методи. Дисертационният труд е основан на кроссекционно обсервационно проучване на 79 пациенти с ревматоиден артрит (41 лекувани с TNF инхибитори и 38 лекувани с Upadacitinib) и 30 здрави доброволци на възраст над 18 години. Набирането на терапевтичните групи е извършено сред болни от Клиниката по ревматология в УМБАЛ „Света Марина“ и от персонала на УМБАЛ „Света Марина“ (здрави доброволци) въз основа на точно определени включващи и изключващи критерии. След клиничен преглед и оценка на болестната активност посредством скали и индекси е оценен и сърдечно-съдовия риск чрез Framingham Risk Score. Описани са серологичните методи за активност на заболяването и тяхното клинично значение. Проведена е оценка на артериална ригидност чрез ултразвуков доплеров апарат Aloka ProSound Alpha 7 с високочестотен линеен трансдюсер (12MHz), снабден със софтуер за автоматично изчисление на съдови хемодинамични параметри. Изследваните параметри са: скорост на пулсовата вълна, бета-индекс на ригидност, аугментационен индекс, артериален комплайънс, константа на

еластична деформация. Използваните статистически методи са подходящи за анализ на резултатите.

Резултати от изследването и обсъждане

Тъй като, повишеният сърдечно-съдов риск е водещ механизъм за заболяемост и смъртност при пациентите с ревматоиден артрит, неговото контролиране е важна цел в комплексното лечение на тези пациенти, а модулацията на имунитета може да понижи сърдечно-съдовия риск. С това проучване д-р Герганов се опитва да оцени дали има значими разлики в показателите на съдова увреда между пациентите, провеждащи биологично лечение с TNF инхибитори, селективния JAK 1-2 инхибитор упатацитиниб и група здрави доброволци. В този смисъл този дисертационен труд е добре планирано и реализирано цялостно научно изследване, което представя анализ на демографските характеристики, лабораторните показатели, сърдечно-съдовия риск, показатели, свързани с активността и лечението на пациенти с ревматоиден артрит, ехографски показатели за артериална ригидност. Групите са с много добре подбрани като липсва статистически значими разлики в демографските характеристики и по болестна активност и продължителност на болестта, с изключение на продължителността на приема на двете лекарства и съпътстващото имуносупресивно лечение.

Обсъждането е аналитично и фокусирано върху основната цел и задачи. В него дисертантът прави критичен анализ на получените резултати от комплексната оценка на ефекта от биологичното лечение с TNF инхибитори и с JAK 1-2 инхибитора упатацитиниб, сравнено със здрави доброволци, върху показателите за съдова увреда и сравнява собствените резултати с данните от световната литература. Основният фокус е насочен към неинвазивна ехографска оценка на артериалната ригидност, изследване на серумния биомаркер за ендотелна дисфункция ADMA, както и съпоставяне с клиничната активност на заболяването чрез утвърдени индекси. Дискутират се ефекти на биологичната терапия върху липидния профил, маркерите за ендотелна дисфункция, артериална ригидност и връзката им с активността на заболяването и сърдечно-съдовия риск.

В изследването се установяват по-високи стойности на общия холестерол, LDL и HDL в групата, лекувана с упатацитиниб, спрямо контролите и TNF групата, което е клас ефект на JAK инхибиторите и е в отговор на намаляване на възпалението при това лечение.

Ехографските показатели за артериална ригидност могат да се използват като надеждни маркери за ранна съдова увреда при пациенти с ревматоиден артрит. Възрастта корелира с маркерите за съдова увреда и в трите групи и е основен предиктор за промените в артериалната ригидност. Според дисертанта високата болестна активност и натрупаният ефект от продължителността на заболяването и лечението са основните фактори, които водят до прогресивно влошаване на артериалната еластичност и структурна съдова увреда. Регресионните модели показват, че при лекуваните с упатацитиниб и при по-дълга продължителност на лечението и по-висока болестна активност (оценена чрез CDAI) има повишена артериална ригидност, предполагаща влошена съдова функция. Маркерите за аортна ригидност при лекуваните с TNF групата е както при здравите контроли, което показва позитивни ефекти на тези лекарства върху съдовата функция. Не се откриват значими корелации между маркерите за ранна съдова увреда и трите използвани индекса за оценка на болестна активност (DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI), но се открива

отрицателна корелация между артериалния комплайънс и клиничния индекс за болестна активност CDAI.

Оценката на сърдечно-съдовия риск по Framingham се асоциира с повишена артериална ригидност и отразява ранната съдова увреда.

При провеждане на множествена линейна регресия с ADMA като зависима променлива настоящото тютюнопушене е единственият статистически значим предиктор, като се асоциира с по-високи стойности на ADMA – маркер за ендотелна дисфункция, което съответства на известната връзка между тютюнопушенето и увреждането на съдовия ендотел.

Дисертантът подчертава силните страни (иновативност, наличие на контролна група, фокус върху артериалната ригидност) и слабите страни (ограничения от страна на ехографската методика, кроссекционният дизайн на изследването, непозволяващ установяване на причинно-следствени връзки, относително малък размер на извадката) в своето изследване.

Д-р Герганов формулира 5 извода, които са представени стегнато, ясно и точно, съответстват на поставената цел и задачи и отразяват конкретните резултати.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Формулирани са 12 приноси, от които 2 с с методологичен и 10 с научно-приложен характер.

Публикации по дисертационния труд

Д-р Герганов е представил публикувани 3 научни статии по темата на дисертационния труд, в 2 от които той е първи автор. Като брой и качество, научните трудове изпълняват необходимите национални минимални изисквания за присъждане на ОНС „Доктор“.

Автореферат

Авторефератът отговаря напълно на изискванията като отразява съдържанието на дисертацията в съкратен обем, с основните моменти от проучването. В него са представени списък с публикациите и основните научни приноси.

Критични бележки

Нямам критични бележки. Дисертационният труд е написан на висок научен стил, като в същото време е лесен за четене и разбиране. Добре и достатъчно е онагледен с таблици и фигури. Резултатите са обобщени по подходящ начин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Георги Александров Герганов съдържа научно-методологични, научно-теоретични и научно-приложни резултати, които представляват

оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет- Варна.

Всичко това ми дава основание убедено да дам своята **положителна оценка** за проведеното научно изследване и **предлагам на почитаемото Научно жури, да присъди ОНС "Доктор" на д-р Георги Александров Герганов по научната специалност „Вътрешни болести“.**

12.01. 2026г.

Гр. София

Проф. д-р Лилия Демиревска-Михайлова, д.м.

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