

До
Председателя на Научно жури,
определено със Заповед
№ Р-109-378/06.10.2020 г.
на Ректора на МУ-Варна

СТАНОВИЩЕ

на дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“

От доц. д-р Живка Бонева Асьова, д.м.

Началник на Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,

Медицински Институт - МВР, гр. София,

външен член на Научно жури, назначено със заповед на Ректора на МУ-Варна

№ Р-109-378/06.10.2020 г.

Професионално направление: 7.1. „Медицина“; Област на висше образование:

7. „Здравеопазване и спорт“

Докторска програма: „Ендокринология и болести на обмяната“

Автор: д-р Елена Стоянова Маринова

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Втора катедра по Вътрешни болести, Факултет „Медицина“,
Медицински Университет – гр. Варна

Тема: „Неинвазивна оценка на артериалната ригидност при пациенти със
захарен диабет тип 2 – корелация с някои биомаркери.“

Научни ръководители: Доц. Мила Бояджиева, д. м.; Проф. Бранимир

Ганазирев, д. м.

I. Общо представяне на процедурата

Настоящото становище е изготвено в съответствие с изискванията на Правилника за устройството и дейността на МУ-Варна.

Представеният от докторантката академичен комплект материали е в съответствие с Регламент за придобиване на ОНС „доктор“ и включва:

- Завършен и отпечатан от докторанта дисертационен труд;
- Автореферат;
- Публикации и участия, свързани с разработената тема;
- Успешно положен докторантски минимум;
- Допълнителни материали, справки и документи, в съответствие с изискванията.

Дисертационният труд е обсъден и насочен към публична защита от ФС на Факултет „Медицина“ при МУ – Варна, Протокол № 29/28.09.2020 г.

II. Кратка биографична справка

Д-р Елена Стоянова Маринова е родена в гр. Шумен през 1983 г. Завършва висшето си медицинско образование в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна през 2008 г. През същата година е назначена като лекар в отделение по Кардиология към университетската болница в гр. Плевен, а през 2009 г. - в СБАЛК по Кардиология, гр. Варна. Същата година след спечелен конкурс започва специализация по Ендокринология и болести на обмяната към МБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна. От 2012 г. е лекар-ординатор в Клиниката по Вътрешни болести и хоноруван асистент към Катедра пропедевтика на ВБ. През 2015 г. придобива специалност Ендокринология и болести на обмяната. През 2016 г. е избрана за редовен асистент към Катедра пропедевтика на ВБ. През 2017 г. е провела обучителни курсове по „Ехография на шийна област“ и „Клинична невросонология“. На 11.12.2018 г. със Заповед №Р-109-655 е зачислена като докторант със самостоятелна форма на обучение към Втора Катедра по Вътрешни болести, Факултет „Медицина“, МУ – Варна. В представената автобиография докторантката е посочила много добро владение на английски език.

III. Актуалност и значимост на темата

Представеният дисертационен труд е посветен на актуалния проблем, касаещ предизвикателствата в ранната диагностика на макроваскуларните усложнения при захарен диабет тип 2, които включват процесите на съдова калцификация и артериална ригидност. Вниманието към артериална ригидност като един от нетрадиционните сърдечно-съдови рискови фактори нараства в последните години, поради независимата и предиктивна стойност за сърдечно-съдови събития, особено при високорискови пациенти, като такива с Т2ЗД. Ранното установяване на тези промени, във фазата на субклинична атеросклероза, би позволило прилагане на мерки за превенция на сърдечно-съдовите усложнения. Литературни данни показват, че използването на едноточкова ехотракинг технология дава информация за локалната артериална ригидност на общата каротидна артерия, която е демонстрирала корелация с ригидността на аортата и следователно с риска за развитие на сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Настоящата научна работа насочва вниманието и към още една нова „гореща точка“ в научните изследвания в последните 10 години – значението на некабоксилираната форма на остеокалцина за въглехидратния и липидния метаболизъм. През последните десетилетия многократно се подчертава връзката между съдовата калцификация и смъртността от всички причини (сърдечно-съдови заболявания, особено при пациенти с висок атерогенен статус) или хронично бъбречно заболяване. Повече от век съдовата калцификация се

отбелязваше като пасивен, дегенеративен процес на стареене без никакви възможности за лечение. През последните десетилетия обаче проучванията потвърждават, че минерализацията на артериите е активен, сложен процес, подобен на костното формиране. Установиха се биомаркери на съдовата калцификация, които могат да бъдат изследвани в серума и се разработва ролята им на прогностични фактори (включително ролята на матричен Gla протеин, osteoprotegerin, костни морфогенетични протеини, фибробластен растежен фактор-23, остеокалцин, остеопонтин, остеонектин, склеростин, фибрили-1, карбоанхидраза II и др.). Все повече се разработва хипотезата за участие на остеокалцина в процесите на съдова минерализация и артериална ригидност. В съвременен мета-анализ, включващ 46 проучвания, 26 от тях съобщават за позитивна асоциация между плазмения остеокалцин и съдовата калцификация.

IV. Структура на дисертационния труд

Работата, с която се запознах доказва наличие на ясно очертан профил на научните интереси, конкретни научни задачи и работни хипотези.

Представеният научен труд е написан на 136 страници и включва: въведение - 2 стр.; литературен обзор - 39 стр.; работна хипотеза, цел и задачи - 2 стр., материал и методи - 6 стр., резултати - 38 стр., обсъждане - 11 стр., изводи - 3 стр., заключение и приноси - 3 стр. Библиографската справка е на 16 стр. и съдържа 207 заглавия, от които 1 на кирилица, останалите 206 - на латиница.

Литературният обзор е подробен и обширен и е изцяло ориентиран към темата. Задълбочено и аналитично са представени данни за асоциацията между артериалната ригидност и захарния диабет, връзката с макроваскуларните усложнения и значението на остеокалцина за съдовата калцификация и артериална ригидност. Детайлно е описано значението на ултразвуковото измерване на локалната артериална ригидност посредством високочестотна едноточкова ехотракинг методика. Обзорът обхваща всички аспекти на зададената тема и извежда логично аргументацията за провеждане на научното проучване. Той отразява добрата научна подготовка и изградени знания по проблема на д-р Маринова. Подкрепен е с подходящи литературни източници, като 127 от източниците, или 61.3 % от библиографската справка са от последните 10 години, а 56 (27%) са от последните 5 години, което показва добра информираност на докторантката за теоретичната дискусия по темата в съвременната научна литература.

Целта е формулирана конкретно, ясно и точно в насока да се получат данни за локалната артериална ригидност на каротидните артерии при пациенти с T23Д без макроваскуларни усложнения чрез ехотракинг методика; да се потърси връзка на показателите на артериална ригидност с глюкометаболитни, липидни, хемодинамични параметри и нивата на серумен остеокалцин, както и да се оцени ефекта от суплементация с витамин K2 при част от лицата с диабет.

За изпълнение на целта са поставени **6 задачи**, които произтичат от нея и позволяват всеобхватното разработване на проучването.

Методика на изследването: проведеното проучване е с оригинален дизайн, проспективно, обхващащо българска популация от 100 пациенти с тип 2 захарен диабет на средна възраст 57.7 ± 7.48 год. и 30 лица без анамнеза за захарен диабет на средна възраст 56.7 ± 6.98 год. Участниците са подбрани по специфични включващи и изключващи критерии, спазени са етичните изисквания и са използвани клинични, образни и статистически методи. **Резултатите** са обобщени в 31 таблици, 20 диаграми и 11 графики върху 38 страници. Те са ясно структурирани и онагледени и демонстрират съответствие с поставените задачи и подкрепа на зададената работна хипотеза. Използвани са редица съвременни статистически методи за обработка на данните от изследваните кохорти, което показва, че докторантката добре си служи с тях.

Обсъждането на резултатите от проведените изследвания е 11 страници и е представено в 4 раздела: Анализ на характеристиките на изследваната група; Анализ на резултатите от ехотракинг измерените показатели на артериалната ригидност на каротидните артерии; Обсъждане на резултатите от изследваните серумни нива на остеокалцин; Обсъждане на резултатите от проведената суплементация с витамин К2. Във всеки от тях докторантката обективно съпоставя получените собствени резултати с данни от научната литература, което показва способността на д-р Маринова да анализира, синтезира и интерпретира научната информация.

Формулираните **10 извода** съответстват на резултатите и обхващат в цялостен аспект научната разработка.

Приносите са 8 и са в пълно съответствие с получените резултати, като са разделени на приноси с научно-теоритичен, с научно-практичен и с потвърдителен характер. Проучването е първото за България, което измерва артериална ригидност при пациенти с Т2ЗД посредством ехотракинг методика; което изследва остеокалцин, като маркер за артериална ригидност при пациенти с Т2ЗД и което изследва промяната на каротидната ригидност след суплементация с витамин К2. Посочва се, че определянето на повишената каротидна ригидност, чрез ехографската методика ехотракинг при пациенти с Т2ЗД, е неинвазивно, бързо и надеждно и подходящо за клиничната практика, тъй като би позволило ранна диагноза на съдовото засягане и би дало възможност за ранни профилактични мерки.

Изброените приноси имат несъмнено значение и в научен, и в практически аспект.

V. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Д-р Маринова представя 3 публикации. Докторантката е първи автор във всичките публикации, което е доказателство за водещата и роля в научните изследвания.

VI. Автореферат

Съдържанието и качеството на представения автореферат са в съответствие с изискванията за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ-София и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

VII. Критични бележки

Нямам критични бележки към проведеното изследване и представените материали. Препоръчително е в бъдещи разработки използването на по-широк спектър от български автори в литературната справка, които са писали по проблема и по-добро структуриране на източниците в библиографията.

VIII. Заключение

Дисертационният труд, с който се запознах показва, че докторантката д-р Елена Маринова притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения. Тя демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научно изследване. Дисертационната работа съдържа научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - София. Изложеното до тук ми дава довод убедено да подкрепя д-р Елена Маринова, като считам, че има пълно основание да и бъде присъдена образователната и научна степен ‘доктор’, както и да препоръчам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за това решение.

18.11.2020 г.

Доц. Живка Бонева, д.м.

