

До Председателя на Научно
жури, назначено със заповед на
Ректора на Медицинския
университет-Варна
№Р-109-378/06.10.2020 г.

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев
Началник на Клиника по кардиология към Национална кардиологична болница
член на жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“, определено
със заповед на Ректора на Медицинския университет-Варна
№Р-109-378/06.10.2020 г.

Относно: дисертационен труд на д-р Елена Стоянова Маринова, докторант на свободна форма на обучение към Втора катедра по вътрешни болести, УНС Ендокринология и болести на обмяната, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна, на тема

Неинвазивна оценка на артериалната ригидност при пациенти с тип 2 захарен диабет - корелация с някои биомаркери

научни ръководители доц. Мила Бояджиева и проф. Бранимир Каназирев

Представените от д-р Елена Стоянова Маринова документи – дисертационен труд, автореферат и допълнителни документи са в съответствие с изискванията на регламента за придобиване на ОНС „Доктор“ и правилника на Медицински университет, Варна. Не откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

Всички представени материали са прецизно подредени и описани.

Няма данни за плагиатство.

Кратки биографични данни

Д-р Елена Стоянова Маринова завършва висшето си медицинско образование в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна през 2008 г. След спечелен конкурс започва специализация по Ендокринология и болести на обмяната в МБАЛ “Св. Марина“ гр. Варна. От 2012 год. е лекар-ординатор в Клиниката по Вътрешни болести и хоноруван асистент към Катедрата по Пропедевтика на ВБ към МУ-Варна. През 2015 г. придобива специалност Ендокринология и болести на обмяната, а през 2016 год. е избрана за редовен асистент към катедра Пропедевтика на ВБ. През 2017 г. провежда обучение за високоспециализирана дейност „ехография на шийна област“. Същата година е провела обучителен курс по Клинична невросонология.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е съвременна и актуална.

Артериалната ригидност (АР) се отнася към нетрадиционните сърдечно-съдови рискови фактори. Тя се появява паралелно с ендотелната дисфункция в хода на развитие на атеросклеротичния процес, като съществува неяснота по отношение на причинно-следствената връзка между двата процеса. Известно е, че атеросклеротичният процес при диабетици започва по-ранно, протича с по-ускорени темпове и води до дифузни промени на артериалната съдова система, в сравнение с пациенти без диабет. Измерването на АР, като тъканен биомаркер за субклинична атеросклероза понастоящем е обект на научен интерес.

Създадени са референтни стойности за локалната АР измерена на каротидната артерия при здрави индивиди, но данни за ригидността при пациенти с Т23Д все още са оскъдни. Натрупването на данни за АР при пациентите с Т23Д би позволило по-добро управление на сърдечно-съдовите усложнения и терапевтична намеса във фазата на субклинична атеросклероза.

Остеокалцинът (ОС) е неколагенов протеин, известен в клиничната практика като маркер за костно формиране. Той се синтезира от остеобластните клетки и действа като регулатор на минерализацията в костния матрикс. Последното десетилетие, обаче става известна ролята му на хормон, участващ във въглехидратния, енергийния и липидния метаболизъм. Ниските концентрации на ОС се свързват с повишен риск за развитие на Т23Д. Обобщавайки данните при хора за ролята на ОС като хормон, регулиращ глюкозния, енергийния и мастния метаболизъм, възниква въпроса за връзката му с развитието на атеросклеротичната съдова болест при пациентите с Т23Д. Хипотезата за връзка между ОС и маркерите за атеросклероза става обект на множество проучвания през последните години.

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Елена Маринова е оформен на 136 страници според изискванията и съдържа въведение, литературен обзор, цели и задачи, материали и методи, анализ на резултати и обсъждане, изводи, приноси, заключение и библиография. Приложен е списък на публикации и научни съобщения по темата. Дисертационният материал е онагледен с 31 таблици, 20 диаграми и 11 графики.

Въведението е на 2 стр. **Литературният обзор** е представен на 41 страници показва много добра осведоменост на автора по отношение на артериалната ригидност и ЗД, метаболитните нарушения свързващи ЗД с медиалната съдова калциноза, връзка на артериалната ригидност с хемодинамиката, ултразвуковото измерване на локалната артериална ригидност чрез ехотракинг, артериална ригидност и макроваскуларни усложнения при Т23Д, роля на остеокалцин при въглехидратна обмяна, съдовата калцификация и артериалната ригидност. Авторът показва добра информираност по темата на дисертацията. На базата на литературния обзор извежда *изводи*.

1. Артериалната ригидност е предиктор за развитието на сърдечно-съдови заболявания, детерминирано посредством PWV. Предиктивната стойност на PWV е висока при високорискови популации, каквито са пациентите с диабет. PWV се счита за много важен рисков фактор в оценката на общия сърдечно-съдов риск и дава информация отвъд традиционните рискови фактори.

2. Наличието на Т23Д се асоциира с повишени стойности на cf-PWV измерена чрез апланационна тонометрия. Липсват данни за измерване на АР с ET техника при пациенти с Т23Д, която притежава предимства при тази група пациенти предвид свързаното с диабета наднормено тегло и затлъстяване.

3. Ехографската методика за измерване на показателите на локална АР – „ехотракинг“ е нов и неинвазивен метод за оценка на сърдечно-съдовия риск, имащ силата да предсказва бъдещи сърдечно-съдови събития. Данни за PWV β измерена на каротидната артерия са оскъдни при пациенти с Т23Д.

4. Остеокалцинът е хормон, като един от предполагаемите му таргетни органи е артериалната съдова стена. Наличните данни, макар и разнопосочни, в болшинството си определят връзка на ОС с процесите на съдова калцификация и АР.

5. Важно е да се отчита не само сумарната остеокалцинова концентрация (tOC), а нивата на различните форми на остеокалцин - cOC и ucOC, т.к. те имат различни биологични ефекти.

6. Ниските нива на ucOC и на tOC се свързват с повишен риск от развитие на T23Д. От друга страна ниските концентрации на ucOC при пациентите с T23Д се свързват с повишен сърдечно-съдов риск.

7. Интерес представлява въпроса дали серумните нива на ucOC и cOC при пациентите с T23Д имат корелационна зависимост с показателите на локалната ригидност на каротидната артерия. Докладваните данни за инхибирането на съдовата калцификация от OC са понастоящем не са убедителни и има необходимост от допълнителни изследвания.

8. Повечето публикации не отчитат влиянието на витамин K2 върху нивата на ucOC и cOC. Теоретично суплементацията с витамин K2 би променила съотношението между ucOC и cOC. Недобре проучен е въпроса за ефектите на витамин K2 суплементацията върху AP и в частност AP при пациентите с T23Д.

Библиографията съдържа 207 цитирани заглавия, от които 1 е на кирилица и останалите на латиница.

Д-р Елена Маринова си поставя за **цел** на своята изследователска работа да получи данни за локалната AP на каротидните артерии при пациенти с T23Д без макроваскуларни усложнения чрез ехотракинг методика, да потърси връзка на показателите на AP с глюкометаболитни, липидни, хемодинамични параметри и нивата на серумен остеокалцин, както и да оцени ефекта от суплементация с витамин K2 при част от лицата с диабет. За постигане на целта си поставя следните **задачи**:

1. Да се измери локалната AP на двете каротидни артерии, посредством ехотракинг методика, при пациенти с T23Д без установени макроваскуларни усложнения и да се сравни с тази при контроли.

2. Да се потърси връзка между ET показателите и възрастта на лицата с T23Д и антропометрични, глюкометаболитни и липидни нива.

3. Да се анализира съществува ли връзка между показателите на AP и хемодинамичните показатели (CASP, САН, ДАН, ПН, ср.АН) при лица с T23Д.

4. Да се определят серумните концентрации на ucOC и cOC при част от пациентите с T23Д и да се сравнят спрямо тези на здравите контроли.

5. Да се потърси връзка между AP при лица с T23Д и серумните нива на остеокалцин.

6. Да се потърси настъпила промяна в стойностите на показателите на AP и серумните нива на OC при пациентите провели суплементация с витамин K2.

Методичен подход: Изследването се проведе в периода октомври 2018г - септември 2019 г. и са включени 100 пациента (52 жени и 48 мъже) с T23Д и 30 здрави контроли (15 мъже и 15 жени). В проучването се включиха пациенти с диабет, без анамнеза за доказани макроваскуларни усложнения, на възраст над 18 години.

Статистическият анализ включва различни анализи, които са в съответствие с хипотезата и поставените цели.

Резултати: Получените резултати на д-р Елена Маринова са изложени прилежно на 44 страници от дисертационния труд. Резултатите са добре онагледени. Получените резултати отговарят на поставените цели на изследването.

Обсъждането на резултатите е представено на 15 страници и анализира получените данни и сравнява, където е възможно, с други публикации по темата.

Изводи: Д-р Елена Маринова предлага 10 извода. Те произлизат пряко от поставените задачи и от проведеното изследване.

1. Пациентите с T23Д имат значимо повишена локална AP на каротидните артерии, изразено чрез по-високи стойности на PWV β , Ер и β -stiffness индекс и по-ниски AC и AI, спрямо здрави контроли.

2. Артериалната ригидност при пациентите с Т23Д се повишава с напредване на възрастта.
 3. С увеличаването на обиколката на талията, при пациентите с Т23Д, се наблюдава значимо нарастване на стойностите на PWV β , Ер и β -stiffness индекс. По-високото съотношение талия/ръст при тях се свързва с повишена каротидна PWV β .
 4. Нивата HDL показват обратна корелационна зависимост с артериалния кълмплайънс, и позитивна зависимост със серумните нива на ucOC и tOC в групата на пациентите с Т23Д.
 5. По-високите стойности на гликирания хемоглобин се свързват със значимо по-висока каротидна PWV β в изследваните групи.
 6. CASP, ПН, Ср.АН и тютютопушенето независимо корелират с PWV β (L), а САН и ПН независимо корелират с PWV β (R) при пациентите с Т23Д.
 7. Пулсовото налягане при пациентите с Т23Д, сигнификантно и независимо корелира с PWV β (R), PWV β (L), β -stiffness index (R) и β -stiffness index (L).
 8. Серумните концентрации на cOC, ucOC и tOC при пациентите с Т23Д са по-ниски спрямо контролите, като за cOC тази разлика е значима.
 9. Карбоксилираният остеокалцин положително и независимо корелира с β -stiffness index (R). Карбоксилираният остеокалцин значимо повишава серумните си концентрации след четири седмична суплементация витамин К2.
 10. При пациентите с Т23Д провели суплементация с витамин К2 се наблюдава тенденция за повишение на хемодинамичните показатели и ET параметрите на AP. Значимост на тези промени се достигна при CASP.
- В десертационния труд извод 9 е малко неясно изнесен като два пъти т.9, но става ясно, че и двете изречения касаят карбоксилирания остеокалцин.

Приноси: Приносите са 8, разделени в три групи - с научно-теоретичен (3), с практическо-практичен (3) и с потвърдителен характер и са важни за клиничната практика.

➤ **Приноси с научно-теоритичен характер**

- За първи път в България се измерва артериална ригидност при пациенти с Т23Д посредством ехотракинг методика
- За първи път в България се изследва остеокалцин, като маркер за артериална ригидност при пациенти с Т23Д
- За първи път в България се провежда интервенционално проучване търсещо промяна на каротидната ригидност след суплементация с витамин К2 при пациенти с Т23Д.

➤ **Приноси с научно-практичен характер**

- Определянето на повишената каротидна ригидност, чрез ехографската методика ехотракинг при пациенти с Т23Д, е неинвазивно, бързо и надеждно и подходящо за клиничната практика.
- Ранна диагноза на етап субклинична съдова увреда би позволила вземането на навременни терапевтични решения с цел намаляване на сърдечно-съдовите усложнения при пациентите с Т23Д.
- Независимо, че липсват статистически значими разлики в PWV β измерена на лява и дясна АСС, при дясната се установяват по-голям брой корелационни зависимости, което я определя като по-подходяща за провеждане на изследването.

➤ **Приноси с потвърдителен характер**

- PWV нараства с напредване на възрастта
- Тоталният и некарбоксилирания остеокалцин са в по-ниски концентрации при пациентите с Т23Д.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 3 публикации в списания и 2 резюмета от научни форуми.

Авторефератът е представен на български и на английски езици и българският вариант съдържа 64 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

Заклучение: Оценявам работата на д-р Елена Стоянова Маринова на тема *„Неинвазивна оценка на артериалната ригидност при пациенти с тип 2 захарен диабет - корелация с някои биомаркери“* като интересна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считаю, че този дисертационен труд отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет-Варна. Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Елена Маринова убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Елена Стоянова Маринова образователната и научна степен „Доктор“.

10.11.2020
София

Изготвил:


проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм