

РЕЦЕНЗИЯ

Научен секретар

МУ - Плевен

Вх. № *НС-19/18.02.2022г.*

от

*Доц. Д-р Тихомир Панков Тотев, дм.,
Катедра „Акушерство и гинекология”, Факултет „Медицина”, МУ -
Плевен, член на Научно жури, определено със заповед на Ректора на
Медицински Университет - Плевен №3379/21.12.2021 на основание на
Решение на АС (Протокол № 7 от 20.12.2021 г.)*

*Относно: дисертационния труд на тема:
„Промени в нивата на циркулиращите биомаркери и ехографски
критерии при хипертензивни състояния по време на бременност”*

*За присъждане образователна и научна степен “ДОКТОР”
Област на висше образование: 7. Медицина и спорт, професионално
направление 7.1 Медицина, научна специалност „Акушерство и
гинекология”*

*на Д-р Никола Калинов Поповски - Катедра „Акушерство и
гинекология”, Факултет „Медицина”, Медицински Университет -
Плевен*

*Научен ръководител: Доц. Д-р Йордан Попов д.м.
Научен ръководител: Доц. Д-р Аспарух Николов д.м.*

Кратки биографични данни и кариерен профил

Д-р Никола Калинов Поповски е роден на 8.11.1988 г. в гр. Плевен. През 2007 г. завършва Математическа гимназия „Гео Милев“ гр. Плевен. През 2013 г. се дипломира в Медицински университет – Плевен. След спечелен конкурс на 1.04.2014 г. е назначен за асистент по акушерство и гинекология с преподаване на англоезично обучение към Катедра „Акушерство и гинекология“ на МУ – Плевен и работи в Клиника по Акушерство и гинекология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – гр. Плевен до момента. Специализира Акушерство и гинекология от 2014 г. до 2018 г. и през месец декември 2018 г. придобива специалност по Акушерство и гинекология. От 2018 г. до 2021 г. е задочен докторант към Катедра по Акушерство и гинекология в МУ – Плевен. През 2021 г. завършва магистратура по Обществено здраве и здравен мениджмънт в МУ – Плевен. Владее английски и немски език. Има добри компютърни умения. Провел е редица курсове по специалността в областта на пренаталната диагностика и минимално-инвазивната диагностика в гинекологията. Член е на БЛС, Българско дружество по акушерство и гинекология, Българско дружество по ултразвук в АГ, ISUOG. Участвал е в редица конференции и конгреси в страната и в чужбина. Има научни публикации в български и чуждестранни списания.

Актуалност на дисертационния труд

Д-р Никола Поповски е разработил един актуален и социалнозначим здравен проблем.

Хипертензивните състояния на бременността (ХСБ) са най-често срещаните медицински усложнения, засягащи 5-10% от бременностите в глобален мащаб. Преeklampсията (ПЕ) усложнява около 2-8% от бременностите по целия свят.

ПЕ е основна причина за майчина и перинатална заболеваемост и смъртност. Над 2/3 от хипертензивните усложнения на бременността се класифицират като ПЕ.

ПЕ е най-честото усложнение на бременността и е сред основните причини за майчина смъртност в България.

Натрупват се все повече данни за участието на биомаркерите от групата на матриксните металопротеинази и техните инхибитори в патофизиологията на преeklampсията.

Литературен обзор

От направения обзор проличава, че Д-р Поповски задълбочено и прецизно се е запознал с научната литература по темата. Основните обобщения на базата на съвременните източници са:

- Преeklampсията е едно от най-често срещаните хипертензивни нарушения на бременността, но тя е все още непълно проучена. Ранното откриване на преeklampсията е критично важно за определяне степента на риска и за адекватното поведение.
- Екстрацелуларният матрикс играе много важна роля в патофизиологията на преeklampсията посредством матриксните металопроотеинази (MMPs) и техните тъканни инхибитори (TIMPs). Все повече литературни данни са налице относно участието на MMPs и TIMPs в патогенетичните механизми на преeklampсията. Налице е необходимост от задълбочено изследване ролята на MMPs и TIMPs в патогенезата на преeklampсията и оценка на възможностите за диагноза и прогноза на заболяването посредством изследването на тези индикатори. Необходими са и по-детайлни проучвания и върху ролята на серумният подокаликсин в патогенезата на ПЕ.
- За да се намалят случаите с тежка ПЕ, е важно да бъдат идентифицирани жените с висок риск. Необходими са по-детайлни изследвания на биомаркерите на ЕЦМ и ехографските показатели при преeklampсия. Използването на подходящи индикатори би позволило ранно детектиране на ПЕ и прилагане на своевременна терапия.

Структура на дисертационния труд

Представеният труд е в обем 138 страници, разпределени в следните раздели: въведение - 2 стр., литературен обзор - 56 стр., цел и задачи - 1 стр., материал и методи - 12 стр., собствени резултати - 17 стр., обсъждане - 14 стр., изводи - 2 стр., приноси - 2 стр., библиография - 24 стр.

Дисертацията е онагледена с 9 таблици и 23 фигури. Използвани са 334 литературни източника, от които 15 на кирилица. Дисертационният труд е правилно структуриран, съдържанието му отговаря на изискванията. Пропорцията между отделните раздели е спазена.

Цел и задачи

Целта и задачите са ясно формулирани, което е предпоставка за качествена работа и получаване на адекватни резултати. Задачите включват анализ на следните показатели:

- Среден пулсативен индекс на утеринна и на умбиликална артерия при преекламписия и нормална бременност
- Среден пулсативен индекс на утеринна и на умбиликална артерия според времето на манифестацията на преекламписията
- Среден пулсативен индекс на утеринна и на умбиликална артерия според тежестта на преекламписията
- Майчини ехокардиографски параметри при преекламписия
- Серумни нива на колагеназите MMP-8, -13 при преекламписия
- Серумни нива на желатиназите MMP-2, -9 при преекламписия
- Серумни нива на TIMP-1, -2 при преекламписия
- Роля на серумния подокализин в патогенезата на преекламписията и определяне възможностите му като маркер за ранна диагноза и прогноза на преекламписия

Материал и методи

Изследвани са 55 пациентки с преекламписия и контролна група от 35 здрави жени с нормална бременност от Клиника по „Акушерство и гинекология”, УМБАЛ „Д-р Г.Странски” - Плевен, Катедра „Акушерство и гинекология”- Медицински Университет, Плевен през периода от юли 2020 до август 2021 г.

За изследване на сърцето, съдовете и бременността са използвани съвременни неинвазивни методи, с акцент върху ехокардиография и трансабдоминална ехография за определяне на Доплеров PI на умбиликална и утеринна артерия. Актуални са лабораторните и имунологичните методи за оценка на промените в серумните нива на MMP-2,-9,-8,-13, TIMP-1, -2 и Подокализин при преекламписия.

Направена е съвременна статистическа обработка на резултатите чрез софтуерни статистически пакети STATGRAPHICS и SPSS.

Оценка на резултатите и обсъждането

Получените резултати при проучванията по всяка задача са анализирани и налагат следните изводи:

- Средният пулсативен индекс на артерия утерина и средният пулсативен индекс на артерия умбиликалис са сигнификантно по-високи при преекламписия спрямо нормална бременност.
- При ранна преекламписия в 71.43% от случаите се открива висок среден пулсативен индекс на утеринната артерия, докато 28.57% са с нормален индекс. Тези резултати потвърждават нарушената трофобластна инвазия в спиралните артерии при ранна

пreekламписия. При късна пreekламписия в 85.37% от случаите се открива висок среден пулсативен индекс на умбиликалната артерия, докато 14.63% са с нормален индекс, показвайки значимо нарушение на фетоплацентарната циркулация при късна пreekламписия.

- При тежка пreekламписия в 84.62% от случаите се открива висок среден пулсативен индекс на утеринната артерия, докато 15.38% са с нормален индекс. Тези резултати предполагат, че с увеличаване на тежестта на ПЕ се наблюдава нарушаване на утероплацентарната циркулация водеща до плацентарна исхемия, намалено маточно перфузионно налягане, абнормално ЕЦМ съдово и маточно ремоделиране. При лека пreekламписия в 6.9% от случаите се открива висок среден пулсативен индекс на умбиликалната артерия, докато 93.1% са с нормален индекс. Така определянето на UmA PI намалява перинаталната заболяемост и смъртност във високо-рисковите акушерски ситуации при адекватно поведение.
- Посредством трансторакална ехокардиография са оценени хемодинамичните промени при пreekламписия. Намерени са: диастолна дисфункция, повишени левокамерен краен диастоличен диаметър, левокамерен краен систоличен диаметър, дебелина на междукамерният септум и дебелина на задната стена на лявата камера. Въпреки че, стойностите на тези параметри попадат в референтните граници, изброените ехокардиографски показатели бяха сигнификантно по-високи при пreekламписия спрямо жени с нормална бременност.
- Серумните нива на MMP-8, -13 не показват статистически значима разлика при пreekламписия спрямо нормална бременност.
- MMP-9 нивата при жени с нормална бременност са по-високи спрямо пациентки с пreekламписия, като тези стойности не са значими. Серумните нива на MMP-2 при пациентки с пreekламписия са статистически значимо по-високи в сравнение с жени с нормална бременност. Намерена е и връзка между промените в серумните нива MMP-2 и средния пулсативен индекс на артерия утерина. MMP-2 има отношение към патогенетичните механизми в развитието на пreekламписията.
- Серумните нива на TIMP-1, -2 не се различават сигнификантно при пreekламписия спрямо нормална бременност.
- Серумните нива на Подокаликсин при пациентки с пreekламписия са сигнификантно завишени спрямо жени с нормална бременност. Дефинирана е прагова стойност от 3ng/ml за серумен подокаликсин, която разграничава пreekламписия от нормална бременност. Конструиран е логистичен регресионен модел

показващ, че завишените серумни подокаликсинови нива индицират 3 пъти по-висока вероятност за развитие на преекламписия, спрямо здрави бременни жени без повишени нива. РСХ участва в патофизиологията на хипертонията по време на бременността и развитието на преекламписия. Връзките между Доплеровите ултразвукови показатели - среден пулсативен индекс на утеринна и умбиликална артерия и подокаликсин разкриват васкуларни промени свързани с патологично ремоделиране на тези артерии при преекламписия.

Оценка на приносите на дисертацията

Посочените приноси са разделени на такива с потвърдителен характер (3) и на приноси с оригинален характер (7). Те отразяват реалната научна стойност на направените проучвания и получените резултати.

Научна дейност

Д-р Поповски участва в два научни проекта на Медицински университет - Плевен. По темата на проучването дисертантът има 6 статии - 4 в български списания, една от които с импакт ранг и 2 в чужди списания, една от които с импакт фактор. Отбелязани са и 4 участия в научни форуми, от които 3 в България и 1 в чужбина.

Заклучение

Дисертационният труд на Д-р Поповски представлява едно задълбочено и полезно за акушерската наука и практика проучване. Комплексната оценка на този труд ми дава основание да препоръчам на уважаемото Научното жури да присъди образователната и научна степен „Доктор” в професионално направление „Медицина” по научна специалност „Акушерство и гинекология” на Д-р Никола Калинов Поповски.

Дата: 17.02.2022 г.

Подпис:.....
Доц. д-р Тихомир Тотев, д.м.

REVIEW

by

**Assoc. Prof. Dr. Tihomir Pankov Totev, Ph.D.,
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Medical
University - Pleven, member of the Scientific Jury, determined by order of the
Rector of the Medical University - Pleven №3379 / 21.12.2021 based on the
Decision of the AC (Minutes № 7 of 20.12. 2021)**

**Subject: the dissertation on the topic:
“Changes in the levels of circulating biomarkers and ultrasound criteria in
hypertensive conditions during pregnancy”**

**For awarding educational and scientific degree “DOCTOR”
Field of higher education: 7. Medicine and sport, professional field 7.1
Medicine, scientific specialty “Obstetrics and gynecology”**

**of Dr. Nikola Kalinov Popovski - Department of Obstetrics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Medical University - Pleven**

**Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yordan Popov, Ph.D.
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Asparuh Nikolov, Ph.D.**

Brief biographical data and career profile

Dr. Nikola Kalinov Popovski was born on November 8, 1988 in the city of Pleven. In 2007 he graduated from the "Geo Milev" Mathematical School in Pleven. In 2013 he graduated from the Medical University - Pleven. After winning a competition on April 1, 2014 he was appointed an assistant of obstetrics and gynecology with teaching English at the Department of Obstetrics and Gynecology at MU - Pleven and works in the Clinic of Obstetrics and Gynecology at the University Hospital "Dr. Georgi Stranski" - Pleven so far. He specializes in Obstetrics and Gynecology from 2014 to 2018 and in December 2018 acquired a degree in Obstetrics and Gynecology. From 2018 to 2021 he was a part-time doctoral student at the Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University - Pleven. In 2021 he completed a master's degree in Public Health and Health Management at the Medical University - Pleven. He speaks English and German. He has good computer skills. He has conducted a number of courses in the field of prenatal diagnostics and minimally invasive diagnostics in gynecology. He is a member of BMA, Bulgarian Society of Obstetrics and Gynecology, Bulgarian Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG. He has participated in a number of conferences and congresses in the country and abroad. He has scientific publications in Bulgarian and foreign journals.

Relevance of the dissertation

Dr. Nikola Popovski has developed a topical and socially significant health problem.

Hypertensive conditions of pregnancy (HCP) are the most common medical complications, affecting 5-10% of pregnancies globally. Preeclampsia (PE) complicates about 2-8% of pregnancies worldwide.

PE is a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Over 2/3 of hypertensive complications of pregnancy are classified as PE.

PE is the most common complication of pregnancy and is among the main causes of maternal mortality in Bulgaria.

There is growing evidence of the involvement of matrix metalloproteinase biomarkers and their inhibitors in the pathophysiology of preeclampsia.

Literature review

From the review it is clear that Dr. Popovski has thoroughly and precisely acquainted with the scientific literature on the subject. The main summaries based on modern sources are:

- Preeclampsia is one of the most common hypertensive disorders of pregnancy, but it is still incompletely studied. Early detection of preeclampsia is critical for determining the degree of risk and for adequate behavior.
- The extracellular matrix plays a very important role in the pathophysiology of preeclampsia through matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs). More and more literature is available on the involvement of MMPs and TIMPs in the pathogenetic mechanisms of preeclampsia. There is a need for in-depth study of the role of MMPs and TIMPs in the pathogenesis of preeclampsia and assessment of the possibilities for diagnosis and prognosis of the disease through the study of these indicators. More detailed studies on the role of serum podocalyxin in the pathogenesis of PE are also needed.
- To reduce the incidence of severe PE, it is important to identify high-risk women. More detailed studies of ECM biomarkers and ultrasound in preeclampsia are needed. The use of appropriate indicators would allow early detection of PE and timely therapy.

Structure of the dissertation

The presented work has a volume of 138 pages, divided into the following sections: introduction - 2 pages, literature review - 56 pages, purpose and tasks - 1 page, material and methods - 12 pages, own results - 17 pages, discussion - 14 pages, conclusions - 2 pages, contributions - 2 pages, bibliography - 24 pages.

The dissertation is illustrated with 9 tables and 23 figures. 334 literature sources were used, 15 of which were in Cyrillic. The dissertation is properly structured, its content meets the requirements. The proportion between the individual sections is observed.

Purpose and tasks

The goal and tasks are clearly formulated, which is a prerequisite for quality work and obtaining adequate results. The tasks include analysis of the following indicators:

- Pulsatility index of the uterine and umbilical arteries in preeclampsia and normal pregnancy
- Pulsatility index of the uterine and umbilical arteries according to the time of manifestation of preeclampsia
- Pulsatility index of the uterine and umbilical arteries according to the severity of preeclampsia
- Maternal echocardiographic parameters in preeclampsia
- Serum levels of collagenases MMP-8, -13 in preeclampsia
- Serum levels of gelatinases MMP-2, -9 in preeclampsia
- Serum levels of TIMP-1, -2 in preeclampsia
- Role of serum podocalyxin in the pathogenesis of preeclampsia and determining its potential as a marker for early diagnosis and prognosis of preeclampsia

Material and methods

55 patients with preeclampsia and a control group of 35 healthy women with normal pregnancies from the Clinic of Obstetrics and Gynecology, University Hospital "Dr. G. Stranski" - Pleven, Department of Obstetrics and Gynecology - Medical University, Pleven during the period from July 2020 to August 2021.

Modern non-invasive methods have been used to examine the heart, blood vessels and pregnancy, with an emphasis on echocardiography and transabdominal ultrasound to determine the Doppler PI of the umbilical and uterine arteries. Laboratory and immunological methods for assessing changes

in serum levels of MMP-2, -9, -8, -13, TIMP-1, -2 and Podocalyxin in preeclampsia are relevant.

Modern statistical processing of the results has been done using software statistical packages STATGRAPHICS and SPSS.

Evaluation of results and discussion

The results obtained in the research on each task are analyzed and impose the following conclusions:

- The pulsatility index of the uterine artery and the pulsatility index of the umbilical artery are significantly higher in preeclampsia than in normal pregnancy.
- In early preeclampsia in 71.43% of cases a high pulsatility index of the uterine artery is found, while 28.57% have a normal index. These results confirm impaired trophoblastic invasion of the spiral arteries in early preeclampsia. In late preeclampsia in 85.37% of cases a high pulsatility index of the umbilical artery is found, while 14.63% have a normal index, showing a significant violation of fetoplacental circulation in late preeclampsia.
- In severe preeclampsia in 84.62% of cases a high pulsatility index of the uterine artery is found, while 15.38% have a normal index. These results suggest that with increasing severity of PE, impaired uteroplacental circulation leading to placental ischemia, decreased uterine perfusion pressure, abnormal ECM vascular and uterine remodeling. In mild preeclampsia in 6.9% of cases a high pulsatility index of the umbilical artery is found, while 93.1% have a normal index. Thus, the determination of UmA PI reduces perinatal morbidity and mortality in high-risk obstetric situations with adequate behavior.
- Hemodynamic changes in preeclampsia were assessed by transthoracic echocardiography. Found: diastolic dysfunction, increased left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter, interventricular septum thickness and posterior left ventricular wall thickness. Although the values of these parameters fall within the reference range, the listed echocardiographic parameters were significantly higher in preeclampsia compared to women with normal pregnancies.

- Serum levels of MMP-8, -13 do not show a statistically significant difference in preeclampsia compared to normal pregnancy.
- MMP-9 levels in women with normal pregnancies are higher than in patients with preeclampsia, and these values are not significant. Serum MMP-2 levels in patients with preeclampsia were statistically significantly higher than in women with normal pregnancies. A relationship was also found between changes in serum MMP-2 levels and the pulsatility index of the uterine artery. MMP-2 is related to the pathogenetic mechanisms in the development of preeclampsia.
- Serum levels of TIMP-1, -2 do not differ significantly in preeclampsia compared to normal pregnancy.
- Serum levels of Podocalyxin in patients with preeclampsia are significantly elevated compared to women with normal pregnancies. A threshold of 3 ng / ml for serum podocalyxin has been defined to distinguish preeclampsia from normal pregnancy. A logistic regression model was constructed showing that elevated serum podocalyxin levels indicated a 3-fold higher probability of developing preeclampsia compared to healthy pregnant women without elevated levels. PCX is involved in the pathophysiology of hypertension during pregnancy and the development of preeclampsia. The relationships between Doppler ultrasound - pulsatility index of the uterine and umbilical arteries and podocalyxin reveal vascular changes associated with pathological remodeling of these arteries in preeclampsia.

Evaluation of the dissertation contributions

Those contributions are divided into those of a confirmatory nature (3) and those of an original nature (7). They reflect the real scientific value of the research done and the results obtained.

Scientific activity

Dr. Popovski participates in two research projects at the Medical University - Pleven. On the topic of the research the dissertation has 6 articles - 4 in Bulgarian journals, one of which with impact rank and 2 in foreign journals, one of which with impact factor. There were also 4 participations in scientific forums, of which 3 in Bulgaria and 1 abroad.

Conclusion

Dr. Popovski's dissertation is an in-depth and useful study of obstetrics. The complex evaluation of this work gives me grounds to recommend to the esteemed Scientific Jury to award the educational and

*scientific degree "Doctor" in the professional field "Medicine" in the
scientific specialty "Obstetrics and Gynecology" by Dr. Nikola Kalinov
Popovski.*

Date: February 17, 2022

Signature:
Assoc. Prof. Dr. Tihomir Totev, Ph.D.