

Научен секретар
МУ - Плевен
Вх. № НС-14/26.01.2022г.

## СТАНОВИЩЕ

от

Проф. д-р Елена Димитрова Димитракова, дм

Катедра по Акушерство и гинекология , МУ- Пловдив

Началник Родилно отделение, АГ к-ка при УМБАЛ „Свети Георги”-Пловдив

Относно: дисертационен труд на тема „Промени в нивата на циркулиращите биомаркери и ехографски критерии при хипертензивни състояния по време на бременност” на д-р Никола Калинов Поповски за пристъждане на ОНС „Доктор”,

област на Висше образование 7.”Здравеопазване и спорт”,

Професионално направление 7.1 „Медицина” , Научна специалност „Акушерство и гинекология”

### I. КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И КАРИЕРЕН ПРОФИЛ НА КАНДИДАТА

Д-р Никола Поповски е роден през 1988 г. Завърши Математическа гимназия „Гео Милев” – Плевен през 2007 г., а през 2013 г. се дипломира като магистър-лекар в МУ- Плевен. 2018 е годината, в която придобива специалност „Акушерство и гинекология”. Следва 3-годишен период на задочна докторантura към Катедра по Акушерство и гинекология на МУ- Плевен. От 2021 г. е и магистър по Обществено здраве и здравен мениджмънт. От 2014 г. и към настоящия момент работи като ординатор в УМБАЛ „Д-р Георги Странски”- Плевен и като асистент в Катедра „Акушерство и гинекология” на МУ- Плевен.

Д-р Поповски удостоверява проведени редица допълнителни курсове на обучение – диагностична лапароскопия в гинекологията, диагностична и офис-хистероскопия, колпоскопска диагностика, Доплерово изследване в АГ, Фетална морфология.

Владее добре английски и немски езици. Притежава добри компютърни умения.

Членува в БЛС и БДАГ.

## II. ЗНАЧИМОСТ НА ПРОБЛЕМА

Обект на дисертационния труд е изключително важен за клиничната практика и много актуален проблем. Хипертензивните състояния по време на бременността, в частност-прееклампсията, са най-честото усложнение, засягащо 5-10% от жените в световен мащаб. В последните години усилията са насочени към ранно откриване на тази акушерска патология и предотвратяване на евентуалните неблагоприятни последствия. Въпреки че е основна причина за майчина и перинатална заболеваемост и смъртност, остава ненапълно проучена. Налице са все повече данни за ролята на екстрацелуларния матрикс и участието на някои биомаркери от групата на матриксните металопротеинази и техните инхибитори в патогенезата на болестта. Последните са от значение както при нормално протичащата, така и при патологичната бременност. При първата те осигуряват регулацията на уtero-плацентарното ремоделиране, докато при хипертензивните състояния тази регулация отпада. Вследствие на това се получава генерализирана съдоваувреда и плацентарна хипоперфузия, която е един от основните фактори за развитието на прееклампсия.

В контекста на описаните процеси и мултиорганното засягане при тази акушерска патология се коментира и бъбречното ангажиране. Индикатор за такова може да бъде Подокаликсинът. Коментира се евентуалната му роля като ранен маркер, но затова ще са необходими допълнителни проучвания.

Изследването на нови потенциални биомаркери в комбинация с неинвазивни ехографски методи е един от начините за своевременно откриване

на жените с висок риск от развитие на прееклампсия. Това би благоприятствало диагнозата и прогнозата на болестта.

Предвид гореизложеното определям избраната тема като съвременна и значима.

Целта на дисертационния труд е да се проучи ролята на серумните матриксни металпротеинази, тъканните им инхибитори, Подокаликсина и майчините ехографски параметри в патогенезата на прееклампсията, както и да се оценят възможностите за диагноза и прогноза на заболяването чрез изследване на тези индикатори.

За постигане на целта авторът си поставя 8 задачи:

1. Да се определи средния пулсативен индекс на утеринна и умбиликална артерия при прееклампсия и нормална бременност.
2. Да се определи средния пулсативен индекс на утеринна и умбиликална артерия според времето на манифестиране на прееклампсията.
3. Да се определи средния пулсативен индекс на утеринна и умбиликална артерия според тежестта на прееклампсията.
4. Да се изследват майчините ехокардиографски параметри при прееклампсия.
5. Да се определят серумните нива на MMP-8 и 13 при прееклампсия.
6. Да се определят серумните нива на MMP-2 и 9 при прееклампсия.
7. Да се изследват серумните нива на TIMP-1 и 2 при прееклампсия.

8. Да се проучи ролята на серумния Подокаликсин в патогенезата на прееклампсията и се определят възможностите за използването му като маркер за ранна диагноза.

### III. СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Представеният дисертационен труд има класическа структура, със спазена структура между отделните части. Съдържа 117 стандартни страници и включва следните раздели: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, библиография. Библиографската справка е от 334 литературни източника, като 16 са на Кирилица и 318 на Латиница.

Дисертацията е онагледена с 9 таблици и 23 фигури.

Литературният обзор заема 54 страници. Разгледана е ролята на екстракелуларния матрикс в патогенезата на прееклампсията, посочено е участието на желатиназите и колагеназите, охарактеризиран е Подокаликсинът и са анализирани ехографските показатели.

**МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:** включени са 80 пациентки, разпределени в 2 групи- 55 жени с прееклампсия и 35 здрави контроли, като подборът е направен на базата на ясно формулирани включващи и изключващи критерии. Проучването обхваща периода м. юли 2020 г. до м. август 2021 г. Използван е клиничен материал от Клиника по Акушерство и гинекология на УМБАЛ „Д-р Г.Странски”-Плевен. Дисертантът използва широка гама методи: клинични, документални, лабораторни, имунологични, аппаратни и статистически. Обработката на данните е извършена с програмен пакет Statgraphics, SPSS, EXCEL for Windows.

За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза , е прието  
 $p<0.05$ .

**СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ:** докторантът посочва  
результатите от всяка задача:

- средният пулсативен индекс на артерия утерина и на артерия умбиликалиса са съществено по-високи при прееклампсия спрямо нормалната бременност;
- при ранна прееклампсия в 71,43% от случаите се открива висок UtA PI, докато 28,57% са с нормален индекс. При късна прееклампсия съответно процентите са 43,9% и 56,1%;
- при лека прееклампсия в 20,69% от случаите се открива висок UtA PI, докато 79,31% са с нормален индекс. При тежка прееклампсия процентите са съответно 84,62% и 15,38%;
- изследваните ехокардиографски параметри са съществено по-високи при прееклампсия в сравнение с нормалната бременност;
- не се установяват статистически значими разлики в нивата на колагеназите MMP-8 и 13 при жените с прееклампсия и тези с нормална бременност;
- серумните нива на MMP-2 са статистически значимо по-високи при бременните с прееклампсия в сравнение с жените с нормално протичаща бременност;
- не се доказва статистически значима разлика в нивата на TIMP-1 и 2 при прееклампсия спрямо нормалната бременност;
- серумните нива на Подокаликсина са съществено по-високи при жени с прееклампсия в сравнение с тези с нормална бременност.

Д-р Поповски формулира 8 извода, като бих отчели 4,6 и 8.

## ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Налице са такива с оригинален и потвърдителен характер:

- За първи път е дефинирана прагова стойност от 3 ng/ml за серумен Подокаликсин, която разграничава прееклампсия от нормална бременност;
- За първи път се констатира, че Подокаликсиновите нива са свързани с повишаване на артериалното налягане, а по този начин – и с патогенезата на прееклампсията;
- За първи път е показано взаимодействие между PCX и специфични сърдечни структури, основаващо се на откритата корелация между майчините ехоКГ - параметри и Подокаликсина;
- За първи път в България са изследвани серумните нива на желатиназите MMP-2 и 9, колагеназите MMP-8 и 13, и тъканните им инхибитори при прееклампсия и т.н

## IV.ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Поповски се отличава с оригиналност и значимост. Обогатява съществуващите познания по темата в България. Кандидатът представя справка за достатъчен брой публикации и научни трудове, има и участия в научно-изследователски проекти. Отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и съответния Правилник на МУ-Плевен.

Предвид гореизложеното подкрепям и препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Никола Поповски .

22.01.2022 г.

гр. Пловдив

Изготвил рецензията:

/Проф. д-р Елена Димитракова, д.м./

## **OPINION**

by

Prof. Dr. Elena Dimitrova Dimitrakova, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Plovdiv,  
Maternity Ward Chief, Clinic of Obstetrics and Gynaecology at  
St. Georgi University Hospital for Active Treatment - Plovdiv

**RE:** Dissertation Work on the Subject "Changes in Levels of Circulating Biomarkers and Ultrasonographic Criteria in Hypertensive Conditions During Pregnancy" by Dr. Nikola Kalinov Popovski.

For the Educational and Scientific Degree PhD;Area of Higher Education: 7. Health and Sport;Professional Division 7.1 Medicine;Scientific Specialty "Obstetrics and Gynecology"

### **I. BRIEF BIOGRAPHICAL DATA AND CAREER PROFILE OF THE THE CANDIDATE**

Dr. Nikola Popovski was born in 1988. He graduated from the Geo Milev Secondary School of Mathematics in Pleven in 2007 and in 2013 he received his medical degree at the Medical University of Pleven. In 2018 he acquired specialty in Obstetrics and Gynaecology. A 3-year period of doctoral studies at the Department of Obstetrics and Gynaecology of the Medical University of Pleven followed. In 2021 he got his master's degree in public health and health management. Since 2014, he works as a physician in the Dr. Stranski University Hospital for Active Treatment, Pleven and as an Assistant Professor in the Department of Obstetrics and Gynaecology of the Medical University in Pleven.

Dr. Popovski has attended several additional training courses- diagnostic laparoscopy in gynaecology, diagnostic and office-hysteroscopy, colposcopy diagnostics, Doppler survey in O&B, fetal morphology.

He is fluent in English and German. He has good computer skills.  
He is member of the Bulgarian Medical Association and the Bulgarian Association of Obstetrics and Gynaecology.

## **II. SIGNIFICANCE OF THE PROBLEM**

The subject of the dissertation is extremely important for the clinical practice and covers a very topical issue. Hypertensive conditions during pregnancy, in particular preeclampsia, are the most common complication affecting 5-10% of women worldwide. In recent years, efforts have been made to detect this obstetric pathology early and to prevent possible adverse effects. Although it constitutes the cornerstone of maternal and perinatal morbidity and mortality, the condition has not been researched in-depth. There are emerging data on the role of the extracellular matrix and the involvement of certain biomarkers from the matrix metalloproteinase group and their inhibitors in the pathogenesis of the disease. These are important in both normal and pathological pregnancy. In the first case, they ensure the regulation of uteroplacental remodelling while in hypertensive conditions, this regulation is discarded. Therefore, generalized vascular damage and placental hypoperfusion are experienced, which is one of the main factors for the development of preeclampsia.

In the context of the processes described and the multi-organ involvement in this midwifery pathology, renal involvement is also commented. Such an indicator may be the Podocalyxin. Its possible role as an early marker is being discussed, but further studies will be needed to definitively prove the effect.

The research of new potential biomarkers in combination with non-invasive ultrasound methods is one of the ways to detect early women at high risk of developing preeclampsia. This would favour the diagnostic process and prognosis of the disease.

In view of the above, I consider the chosen subject to be modern and significant.

The objective of the dissertation is to research the role of serum matrix metalloproteinase, their tissue inhibitors, Podocalyxin and maternal echographic parameters in the pathogenesis of preeclampsia and to evaluate disease diagnosis and prognosis by examining these indicators.

To achieve the objective the author has determined 8 tasks:

1. Determination of the mean pulsatility index of the uterine and umbilical artery in preeclampsia and in normal pregnancy.
2. Determination of the mean pulsatility index of the uterine and umbilical artery over the duration of the manifestations of preeclampsia.
3. Determination of the mean pulsatility index of the uterine and umbilical artery according to the severity of the preeclampsia.
4. Examination of maternal echocardiography parameters in preeclampsia cases.
5. Determination of serum levels of MMP-8 and 13 in preeclampsia.
6. Determination of serum levels of MMP-2 and 9 in preeclampsia.
7. Determination of serum levels of TIMP-1 and 2 in preeclampsia.
8. Researching the role of serum Podocalyxin in the pathogenesis of preeclampsia and determining its use as a marker for early diagnosis.

### **III. DETAILED STRUCTURE OF THE DISSERTATION**

The dissertation work has a traditional structure, with consistent substructures between the various parts. It contains 117 standard pages and includes the following sections: introduction, literature review, objective and tasks, material and methods, results, discussion, conclusions, contributions, bibliography. The bibliographic data is from 334 literature sources, of which 16 in Cyrillic and 318 in Latin characters.

The dissertation is visualized by 9 tables and 23 figures.

The literature overview takes 54 pages. The role of the extracellular matrix in the pathogenesis of preeclampsia is considered, the contribution of gelatinases and collagenases, the Podocalyxin is characterized, and the ultrasound indicators are analysed.

**MATERIALS AND METHODS:** 80 patients were enrolled, divided into 2 groups-55 women with preeclampsia and 35 healthy controls; the selection was based on clearly defined inclusive and exclusive criteria.

The research covers the period from July 2020 to August 2021. Clinical material from the Clinic of Obstetrics and Gynecology of Dr. Georgi Stranski University Hospital for Active Treatment, town of Pleven, was used.

The doctoral candidate uses a wide range of methods: clinical, documentary, laboratory, immunological, equipment and statistical. The data processing is performed with the Statgraphics software package, SPSS, EXCEL for Windows.

For a level of significance where the null hypothesis is rejected at a  $p < 0.05$ .

**OWN RESULTS AND DISCUSSION:** The doctoral candidate indicated the results of each task:

- The mean pulsatility index of uterine artery and the mean pulsatility index of umbilical artery were significantly higher in preeclampsia versus normal pregnancy.
- In early preeclampsia high UtA PI was detected in 71.43% of cases, while 28.57% had a normal index. At late preeclampsia cases, respectively, the percentage are 43,9% and 56,1%.
- In mild preeclampsia high UtA PI was detected in 20.69% of cases, while 79.31% had a normal index. In severe preeclampsia the percentage is 84,62% and 15,38%, respectively.

- The researched echocardiographic parameters were significantly higher in preeclampsia cases compared to normal pregnancy.
- No statistically significant differences in the levels of MMR-8 and 13 collagenases were observed in preeclampsia and those with normal pregnancy.
- Serum levels of MPM-2 were statistically significantly higher in pregnant with preeclampsia compared to women with normal pregnancy.
- No statistically significant difference in TIMP-1 and 2 levels during preeclampsia to normal pregnancy was proven.
- Serum levels of Podocalyxin were significantly higher in women with preeclampsia compared to those with normal pregnancy.

Dr. Popovski outlined 8 conclusions, and I would award 4,6 and 8.

### **CONTRIBUTION OF THE DISSERTATION**

The following contribution are of genuine and verifiable character:

- For the first time a threshold value of 3 ng/ml for serum Podocalyxin was defined, which distinguishes preeclampsia from normal pregnancy.
- For the first time it was found that Podocalyxin levels were associated with increase in blood pressure and thus - with the pathogenesis of preeclampsia.
- For the first time, an interaction between PCX and specific cardiac structures was shown, based on an open correlation between maternal echocardiographic parameters and Podocalyxin.
- For the first time in Bulgaria, serum levels of gelatinases MMP-2, 9, collagenases MMP-8, 13 and tissue inhibitors were determined in preeclampsia cases etc.

### **IV. CONCLUSION**

The dissertation work of Dr. Popovski is characterized by originality and significance. It enriches the existing knowledge on the subject in Bulgaria. The candidate provided a reference to enough publications and scientific works

and participated in scientific research projects. It meets the requirements of the Law on the development of the academic staff, its implementing regulations, and the corresponding regulations of Medical University of Pleven.

In view of the above, I support and recommend that the members of the honourable scientific jury vote positively on the award of the educational and scientific degree PhD Dr. Nikola Popovski .

22.01.2022

Plovdiv

Opinion signed by:

Prof. Dr. Elena Dimitrakova, MD, PhD