

До председателя на  
Научното жури  
обявено със заповед №2028/27.07.22  
на Ректора на МУ- Плевен

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Снежанка Томова Тишева-Господинова, дмн , FESC  
Ръководител Катедра “Кардиология, пулмология и ендокринология“  
МУ- Плевен

Относно: Дисертационен труд на тема: “Промени в плазмените нива на цитокините и лимфоцитните субпопулации при пациенти с метаболитен синдром“ за придобиване на образователна и научна степен ”Доктор“ по научна специалност „Ендокринология“ на д-р Силвия Симеонова Ганева - Тодорова, асистент в катедра “Кардиология, пулмология и ендокринология“ - Медицински Факултет на Медицински Университет - Плевен

Научен ръководител доц. д-р Катя Тодорова, д.м.

Научен консултант доц. д-р Цветан Луканов, д.м.

Разгледах предоставените ми материали - не установих плагиатство. Нямам конфликт на интереси с авторката.

### I. Представяне на докторанта:

Д-р Силвия Симеонова Ганева – Тодорова е родена през 1974г. Завършва средното си образование в ПМГ „ В. Друмев“- гр. В.Търново. През 1998г. завършва медицина в МУ-Плевен. Работи като лекар – ординатор в Клиника по токсикология и в Клиника по ендокринология. След успешно издържан конкурс от 2010 г. е асистент в ръководената от мен Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“ - сектор „Ендокринология“.

Д-р Ганева има придобита специалност по вътрешни болести/2005г./ и „Ендокринология и болести на обмяната“. През 2017г. придобива магистърска степен по „Обществено здраве и здравен мениджмънт“

### II. Актуалност и значимост на дисертационния труд.

Настоящата работа е особено актуална и съвременна и от научен, и от практически аспект. Представеният дисертационен труд е посветен на проблем, касаещ твърде внимателно изучавания Метаболитен синдром и свързаното с него ниско-степенно хронично възпаление, което генерира усложнения. Една от посоките на публикуваните съобщения показва, че хора с висцерално затлъстяване и метаболитен синдром имат променени серумни нива на инфламаторните цитокини, като TNF- $\alpha$ , CRP, интерлевкини (IL-6, IL-18), но все още несъвсем изяснени са връзките между

лимфоцитните субпопулации и метаболитния синдром, а още по-малко използването им като прогностичен маркер за развитие на неблагоприятни последици. Предизвикателството да бъде намерена констелация от лабораторни и клинични маркери за ранна прогноза при МС е доста трудна задача, която настоящата докторантка си е поставила.

### III. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд обхваща 184 стандартни машинописни страници, както слезва:

- Въведение - 2 стр.;
- Литературен обзор - 34 стр.;
- Цел и задачи - 2 стр.;
- Материал и методи - 16 стр.;
- Резултати и обсъждане - 98 стр.,
- Изводи – 2 стр.;
- Приноси - 1 стр.
- Библиографската справка е на 20 стр. и съдържа 210 заглавия, от които 6 на кирилица, останалите - на латиница

Спазени са общоприетите изисквания за подреждане на един дисертационен труд, а именно: увод, литературен обзор; цел, задачи, материал и методи; резултати от собствените проучвания, дискусия, заключение, изводи, приноси и книгопис.

Дисертационният труд е онагледен с 51 таблици и 38 фигури. Те спомагат до голяма степен за прегледността на дисертационния труд, а повечето от таблиците и фигурите имат и значителна информационна стойност.

Литературният обзор е подробен и обширен и е изцяло ориентиран към темата. Обхваща всички аспекти на зададената тема и извежда логично аргументацията за провеждане на научното изследване. Подкрепен е с подходящи литературни източници, което показва добра информираност на докторантката за теоретичната дискусия по темата в съвременната научна литература. Положително впечатление прави цитирането на българските източници по проблема.

**Целта** е формулирана конкретно, ясно и точно - да се проучат нивата на цитокините: интерлевкин- 1, интерлевкин- 6, тумор- некротичен фактор алфа и лимфоцитните субпопулации в периферна кръв като маркери за нискостепенно хронично възпаление и имунен отговор при пациенти с метаболитен синдром и да се анализира взаимовръзката им с различните клиничко-лабораторни отклонения, включени като компоненти в характеристиката му.

Докторантката си е поставила **8 задачи**, чрез които да постигне всеобхватно разработване на проучването. Задачите са обособени в 2 подгрупи, съобразно проведените две проучвания със сравнителен характер:

1. Изследване на цитокини (интерлевкин 1, интерлевкин 6, тумор некротичен фактор алфа) и маркери на възпалението (високо сензитивен С реактивен протеин) при 79 пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 и контрола от 21 здрави лица

2. Изследване на лимфоцитни субпопулации (CD3, CD4, CD8, CD19) и Th/Ts съотношението при 96 пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2, и контролни групи от 22 пациенти със ЗДТ1 и 21 здрави лица.

В проучването са използвани разнообразни по характер и специфика методики:

- Клинични методи за диагноза и лечение
- Лабораторни изследвания
- Статистически методи: описателни методи, методи за проверка на хипотези, корелационен анализ, множествен линеарен регресионен анализ.

**Резултатите** и обсъждането са обобщени в 34 страници с включени в текста 38 фигури и 51 таблици, които илюстрират получените данни.

**Обсъждането** е 16 страници и в него докторантката обективно съпоставя получените собствени резултати с данни от научната литература, което показва способността на д-р Ганева да анализира, синтезира и интерпретира научната информация.

Проучването е комплексно по отношение на изучавания обект и предмет. Обобщавайки резултатите от дисертационния труд на д-р Ганева може да се стигне до следните изводи. Касае се за оригинална разработка на дисертантката по тема, която може да хвърли допълнителна светлина върху факторите и маркерите за хронично възпаление при МС.

Формулираните **8 извода** съответстват на резултатите и обхващат в цялостен аспект научната разработка.

**Приносите са 7**, произтичащи от получените резултати и направените изводи, които аз приемам. Те са обединени от докторантката в три групи:

**Приносите с оригинален характер:** за първи път в България е проведено изследване на лимфоцитни популации чрез флоуцитометричен анализ при пациенти с метаболитен синдром и нормогликемия, както и при пациенти с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 за доказване на налична взаимовръзка между метаболитни нарушения и имунна дисфункция и се прави опит за определяне на прагова стойност на нивата на плазмените цитокини и лимфоцитни популации като предсказващи риска от развитие на Захарен диабет тип 2.

**Приноси с потвърдителен характер** - потвърждава се наличието на нискостепенно хронично възпаление сред пациентите с метаболитен синдром независимо от наличието или липсата на захарен диабет тип 2; завишените нива на серумни цитокини и hsCRP, като маркери на нискостепенното хронично възпаление; комплексната роля на ИТМ, обиколката на талията, инсулиновата резистентност завишените нива на IL-6 и възрастта като рискови фактори за развитие на захарен диабет тип 2; наличието на имунна дисфункция, отразена чрез промяна в имунокомпетентните лимфоцити при метаболитен синдром.

**Принос с приложен характер** е създаването на софтуерен продукт-калкулатор за индивидуална оценка вероятността за наличие на заболяване - ЗДТ2 по определени стойности на диастолично АН и нива на hsCRP и IL-6. Приемам изброените приноси и смятам, че те имат несъмнено значение и в научен, и в практически аспект.

#### **IV. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Д-р Силвия Ганева представя 2 публикации в международни списания, 5 публикации в български списания, 7 участия в научни конгреси (2 международни) и участие в 2 научно-изследователски проекта във връзка с научната разработка. Представените публикации и участия съответстват на изискванията на ПРАС на МУ-Плевен.

**В заключение:**

Изказвам своята положителна оценка за дисертационния труд на д-р Силвия Ганева и считам, че той покрива критериите на ПРАС на МУ- Плевен за присъждане на образователната и научна степен „Доктор ”. Това ми дава основание убедено да гласувам за присъждането на НОС “доктор“ на д-р Силвия Симеонова Ганева – Тодорова - асистент в Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“, сектор „Ендокринология“ – МУ - Плевен.

08.08.2022г.  
Плевен

Проф.д-р Снежана Тишева, дмн



To the chairman of  
The scientific jury  
announced by order No. 2028/27.07.22  
of the Rector of MU-Pleven

## **REVIEW**

**by Prof. Snezhanka Tomova Tisheva-Gospodinova, Ph.D., FESC**  
**Head of the "Cardiology, Pulmonology and Endocrinology" Department**  
**MU- Pleven**

**Regarding:** Dissertation work on the topic: "Changes in the plasma levels of cytokines and lymphocyte subpopulations in patients with metabolic syndrome" for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Endocrinology" of Dr. Silvia Simeonova Ganeva - Todorova, assistant in the Department of "Cardiology, Pulmonology and Endocrinology" - Medical Faculty of the Medical University - Pleven

Research supervisor Assoc prof. Dr.Katia Todorova, Ph.D.,

Scientific consultant Assoc. prof.Dr. Tsvetan Lukanov, MD

I have reviewed the materials provided to me - no plagiarism found. I have no conflict of interest with the author.

### **I. Presentation of the doctoral student:**

Dr. Silvia Simeonova Ganeva - Todorova was born in 1974. She completed his secondary education at the "V. Drumev" secondary school in the town of V. Tarnovo. In 1998 graduated in medicine at MU-Pleven. She works as a resident doctor in the Toxicology Clinic and the Endocrinology Clinic. After successfully passing the competition since 2010, she has been an assistant in the Department of "Cardiology, Pulmonology and Endocrinology" led by me - Endocrinology sector.

Dr. Ganeva has obtained a specialty in internal medicine/2005/ and "Endocrinology and metabolic diseases". In 2017 obtains a master's degree in "Public Health and Health Management"

### **II. Relevance and significance of the dissertation work.**

The present work is particularly relevant and contemporary both from a scientific and a practical point of view. The presented dissertation work is dedicated to a problem concerning the very carefully studied Metabolic Syndrome and the related low-grade chronic inflammation that generates complications. One line of published reports shows that people with visceral obesity and metabolic syndrome have altered serum levels of inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , CRP, interleukins (IL-6, IL-18), but the relationships between

lymphocyte subpopulations and the metabolic syndrome are still not fully understood, much less their use as a prognostic marker for the development of adverse consequences. The challenge of finding a constellation of laboratory and clinical markers for early prognosis in MS is quite a difficult task that the current PhD student has set herself.

### **III. Structure of the dissertation:**

The dissertation covers 184 standard typewritten pages, as follows:.

- Introduction - 2 pages;
- Literary review - 34 pages;
- Purpose and tasks - 2 pages;
- Material and methods - 16 pages;
- Results and discussion - 98 pages,
- Conclusions – 2 pages;
- Contributions - 1 p.
- The bibliographic reference is on 20 pages and contains 210 titles, of which 6 are in Cyrillic, the rest - in Latin

The generally accepted requirements for arranging a dissertation have been met, namely: introduction, literature review; purpose, tasks, material and methods; results of own research, discussion, conclusion, conclusions, contributions and bibliography.

The dissertation work is illustrated with 51 tables and 38 figures. They help to a great extent for the clarity of the dissertation work, and most of the tables and figures also have significant informational value.

The literature review is detailed and extensive and is entirely subject-oriented. Covers all aspects of the given topic and logically brings out the argumentation for conducting the scientific research. It is supported by appropriate literary sources, which shows the doctoral student's good awareness of the theoretical discussion on the topic in modern scientific literature. The citation of the Bulgarian sources on the problem makes a positive impression.

The aim is formulated specifically, clearly and accurately - to study the levels of cytokines: interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and lymphocyte subpopulations in peripheral blood as markers of low-grade chronic inflammation and immune response in patients with metabolic syndrome and to analyze their interrelationship with the various clinical-laboratory deviations included as components in its characterization.

The doctoral student has set herself 8 tasks, through which she can achieve a comprehensive development of the study. The tasks are divided into 2 subgroups, according to the two comparative studies:

1. Investigation of cytokines (interleukin 1, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha) and markers of inflammation (high-sensitivity C reactive protein) in 79 patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus and 21 healthy controls.

2. Study of lymphocyte subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD19) and the Th/Ts ratio in 96 patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes, and control groups of 22 patients with TDM1 and 21 healthy individuals.

In the study, methods varied in nature and specificity were used:

- Clinical methods of diagnosis and treatment
- Laboratory researches
- Statistical methods: descriptive methods, hypothesis testing methods, correlation analysis, multiple linear regression analysis.

The results and discussion are summarized in 34 pages with 38 figures and 51 tables included in the text that illustrate the data obtained.

The discussion is 16 pages long, and in it the doctoral student objectively compares her own results with data from the scientific literature, which shows Dr. Ganeva's ability to analyze, synthesize and interpret scientific information.

The study is complex in terms of the studied object and subject. Summarizing the results of Dr. Ganeva's dissertation, the following conclusions can be reached. It concerns an original development by the doctoral student on a topic that may shed additional light on the factors and markers of chronic inflammation in MS.

The formulated **8 conclusions** correspond to the results and cover the scientific development in a comprehensive aspect.

The **contributions are 7** arising from the results obtained and the conclusions drawn, which I accept. They are united by the doctoral student in three groups:

**Contributions of an original nature:** for the first time in Bulgaria, a study of lymphocyte populations by flow cytometric analysis was carried out in patients with metabolic syndrome and normoglycemia, as well as in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, to prove an existing relationship between metabolic disorders and immune dysfunction and an attempt is made to determine a threshold value of the levels of plasma cytokines and lymphocyte populations as predictors of the risk of developing diabetes mellitus type 2.

**Confirmatory contributions** - confirmed the presence of low-grade chronic inflammation among patients with metabolic syndrome regardless of the presence or absence of type 2 diabetes; the elevated levels of serum cytokines and hsCRP, as markers of low-grade chronic inflammation; the complex role of BMI, waist circumference, insulin resistance, elevated IL-6 levels and age as risk factors for the development of type 2 diabetes; the presence of immune dysfunction reflected by a change in immunocompetent lymphocytes in metabolic syndrome.

**An applied contribution is the creation** of a software product-calculator for individual assessment of the probability of the presence of a disease - ZDT2 according to certain values of diastolic BP and levels of hsCRP and IL-6. I accept the listed contributions and consider them to be of undoubted importance in both scientific and practical aspects.

**IV. Assessment of the PhD student's publications and personal contributions:**

Dr. Silvia Ganeva presents 2 publications in international journals, 5 publications in Bulgarian journals, 7 participations in scientific congresses (2 international) and participation in 2 research projects related to scientific development. The presented publications and participations correspond to the requirements of RDAS of MU-Pleven.

**In conclusion:**

**I express my positive assessment of Dr. Silvia Ganeva's dissertation work and consider that it meets the criteria of Regulations for the development of the academic staff of MU-Pleven for awarding the educational and scientific degree "Doctor". This gives me reason to confidently vote for the awarding of the NOS "doctor" to Dr. Silvia Simeonova Ganeva - Todorova - assistant in the Department of "Cardiology, Pulmonology and Endocrinology", sector "Endocrinology" - MU - Pleven.**

08/08/2022

Pleven

Prof. Snezhana Tisheva, MD,  
Ph.D,DMSc

