

## СТАНОВИЩЕ

---

от проф. Маргарита Любомирова Александрова, дбн, Ръководител сектор „Медицинска физика и биофизика“ при Медицински Университет-Плевен, член на Научно жури, назначено със Заповед №3945/19.12.2023 г. на Ректора на МУ-Плевен

---

на дисертационния труд на д-р ТАТЯНА НЕДКОВА СИМЕОНОВА, докторант на самостоятелна подготовка, отчислена с право на защита към катедра „Физиология и патологична физиология“ за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Физиология на животните и човека“, професионално направление 4.3. Биологически науки, област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика

**Тема на дисертационния труд:** „Проучване влиянието на витамин Д и витамин К<sub>2</sub> статуса върху костния търновър при жени с постменопаузална остеопороза“

**Научни ръководители:** доц. д-р Боряна Русева, дм  
доц. д-р Здравка Радионова, дм

Комплектът материали, представен на електронен носител, е изготвен в пълно съответствие с процедурата за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в Медицински университет – Плевен (МУ-Плевен).

### 1. Кратки биографични данни на докторанта

Д-р Татяна Недкова Симеонова завършва специалност „Медицина“ (диплома №002931) във ВМИ-Плевен през 1994 г. През 2000 г. тя придобива специалност „Вътрешни болести“ (диплома №00077), а през 2008 г. придобива втора специалност „Пневмология и фтизиатрия“ (диплома №22956). Със заповед №136/21.01.2020 г. на Ректора на МУ-Плевен тя е зачислена в докторантура на самостоятелна подготовка. Д-р Симеонова е отчислена с право на защита със Заповед №404/06.02.2023 г. на основание чл. 33(3) от ПРАС на МУ-Плевен и решение на Факултетен съвет на факултет „Медицина“ (Протокол 22/06.02.2023 г.).

От 2016 г. досега д-р Татяна Симеонова работи като асистент в сектор „Физиология“ при МУ-Плевен.

Тя владее на отлично ниво писмено и говоримо английски и руски език и притежава много добри компютърни умения.

## **2. Обща характеристика на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 182 страници и включва: Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 51 стр.; Цел и задачи – 1 стр.; Материали и методи – 5 стр.; Резултати – 45 стр.; Обсъждане – 47 стр.; Изводи – 2 стр., Приноси – 1 стр. и Книгопис – 22 стр. Цитирани са общо 450 заглавия, от които 444 са на латиница и 6 – на кирилица.

## **3. Актуалност на тематиката**

Основна цел на дисертационния труд е да се установи статусът на витамини Д и К<sub>2</sub> при жени с постменопаузална остеопороза и да се проучи техният принос и терапевтичен потенциал при управлението на остеопорозата (ОП). Темата безспорно е изключително актуална.

Остеопорозата често протича безсимптомно или с нетипични клинични прояви, което е в основата на подценяването на проблема. Усложненията са тежки, свързани с инвалидизация и нерядко летален изход. Като елемент в комплексното лечение на ОП се препоръчва суплементация с витамин Д и калций, но все повече научни доказателства свързват калциевите добавки с повишен сърдечно-съдов риск при лица с дефицит на витамин К<sub>2</sub>.

Биохимичните маркери за костен търновър (БКМ) са нови инструменти за изследването на динамиката на костното ремоделиране. Широкото им въвеждане в клиничната практика обаче е затруднено поради липсата на общовалидни референтни стойности, особено при жени в менопауза. В България няма публикувани данни за нивата на витамин Д и К<sub>2</sub>, както и за нивата на БКМ при жени в менопауза и ОП. Тези маркери се препоръчват като възможност за ранно установяване на ефекта от прилаганото лечение, но в страната ни липсва опит в клиничното им приложение.

## **4. Литературен обзор и познаване на проблема**

Литературният обзор е направен компетентно и задълбочено. Прави впечатление широкото ползване и познаване на световната литература по проблема. В обзора д-р Симеонова първоначално е разгледала епидемиологията на остеопорозата и рисковите фактори за нейното развитие. Изложила е ролята на естрогените в постменопаузалната остеопороза. Логично са обяснени химичната структура и физиологични ефекти на витамини Д и К<sub>2</sub>, както и съществуването на техен синергичен ефект върху костите и сърдечно-съдовата система.

Д-р Татяна Симеонова е анализирала известното в литературата, което ѝ е позволило да определи насоката на своите научни изследвания. За постигането на целта на дисертационния труд са поставени за решаване 6 изследователски задачи, които са формулирани конкретно и ясно.

## **5. Материали и методи**

Разделът е разписан подробно. Коректно са изложени критериите за включване и изключване на участниците в проучването. Оформени са две групи лица за анализ: работна (62 жени) и контролна (38 жени). За постигане целите на разработката са прилагани клинични методи, антропометрия и социологически методи. Оценяван е фрактурният риск. Проведени са биохимични изследвания за определянето на калций, фосфор и алкална фосфатаза, както и имунологични такива за измерването на паратхормон, витамин Д, остеокалцин и бета КросЛапс. Грамотно са изложени ползваните статистически методи за обработка на получените данни.

## **6. Собствени резултати, изводи и приноси**

Собствените изследвания са структурирани в шест части и са онагледени с помощта на голям брой фигури (65 бр.) и таблици (11 бр.). Получени са много резултати, които са описани подробно. Прави добро впечатление фактът, че голяма част от фигурите са генерирани в самата статистическа програма. Изводите са конкретни и отразяват напълно получените резултати. Те са представени в 6 основни групи. Формулирани са приноси с оригинален и потвърдителен характер. Тук бих искала да посоча някои от оригиналните приноси:

1. За първи път в България са получени данни за:
  - статуса на витамин  $K_2$  при жени в менопауза и с постменопаузална остеопороза.
  - взаимовръзката между нивата на витамини Д и  $K_2$ , костния търновър, костната минерална плътност и фрактурния риск при жени с постменопаузална остеопороза.
  - ранно мониториране на ефекта от лечението с Денозумаб чрез проследяване динамиката в концентрациите на бета Крос Лапс и алкална фосфатаза.
2. Оценена е взаимовръзката между костната минерална плътност и нивата на витамини Д и  $K_2$  в контекста на десетгодишния фрактурен риск при жени с

постменопаузална остеопороза и жени в менопауза чрез валидирания в България уеб базиран калкулатор FRAX® .

Приносител до голяма степен са лично дело на д-р Симеонова. Тя е първи автор на трите статии, на които се базира дисертационният труд. Статиите са публикувани в български реферирани и индексирани списания с Q4 (Rевmatologiia и Journal of IMAV). За периода 2018- 2023 г тя е участник в общо 6 вътреуниверситетски научни проекта, 4 от които са приключили успешно и 2 – в ход.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд е изграден върху обширен експериментален материал и съдържа оригинални резултати относно ролята на витамини Д и К<sub>2</sub> в костния търновър при жени с постменопаузална остеопороза.

Д-р Татяна Симеонова демонстрира способности за задълбочен анализ на получени експериментални резултати. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагането му и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен.

Давам положителна оценка на представения дисертационен труд, предвид оригиналността на получените резултати и научни приноси.

Убедено ще гласувам с положителен вот на д-р ТАТЯНА НЕДКОВА СИМЕОНОВА да бъде присъдена образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Физиология на животните и човека“, професионално направление 4.3. Биологически науки, област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика.

09.02.2024 г.

Плевен

Изготвил становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/Проф. Маргарита Александрова, дбн/

# STATEMENT

---

by Prof. Margarita Lubomirova Alexandrova, D.Sc., Head of Department of Medical Physics and Biophysics, Medical University – Pleven, a member of the Scientific Jury appointed by Order No. 3945/19.12.2023 of the Rector of Medical University-Pleven

---

on the dissertation of Dr. TATYANA NEDKOVA SIMEONOVA, PhD student in independent study with the right to defend, at the Department of Physiology and Pathological Physiology for awarding the educational and scientific degree “**Doctor**” in the scientific specialty “**Animal and Human Physiology**”, professional field 4.3. Biological sciences, field of higher education: 4. Natural Sciences, Mathematics and Informatics

**Thesis title:** “Investigating the effect of vitamin D and vitamin K<sub>2</sub> status on bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis”

**Supervisors:** Assoc. Prof. Boryana Ruseva, MD, PhD  
Assoc. Prof. Zdravka Radionova, MD, PhD

The set of materials, submitted on electronic media, is prepared in full compliance with the procedure for acquiring the educational and scientific degree “Doctor” at Medical University - Pleven (MU-Pleven).

## 1. BRIEF BIOGRAPHICAL DATA ABOUT THE PHD STUDENT

Dr. Tatyana Nedkova Simeonova graduated in Medicine (diploma No 002931) at the Higher Institute of Medicine - Pleven in 1994. In 2000 she obtained a specialty in Internal Diseases (diploma No 00077), and in 2008 she acquired a second specialty in Pneumology and Phthiology (diploma No 22956). By Order No 136 of 21 January 2020, she was enrolled in a doctoral program on an independent training basis.

Dr. Simeonova was discharged with the right to defence by Order No. 404/06.02.2023 of the Rector of Medical University - Pleven based on Article 33(3) of the Regulations for Academic Staff Development of MU-Pleven and the decision of the Faculty Council of the Medicine Faculty (Protocol 22/06.02.2023).

Since 2016, Dr. Tatyana Simeonova has been working as an Assistant Professor in the Physiology Department at MU-Pleven.

She has an excellent level of written and spoken English and Russian and has very good computer skills.

## **2. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE DISSERTATION**

The dissertation is written in 182 pages and includes: Introduction - 2 pages, Literature Review - 51 pages, Aim and Objectives - 1 page, Materials and Methods - 5 pages, Results - 45 pages, Discussion - 47 pages, Conclusions - 2 pages, Contributions - 1 page and Bibliography - 22 pages. A total of 450 titles are cited, of which 444 are in Latin and 6 in Cyrillic.

## **3. THE RELEVANCE OF THE TOPIC**

The main aim of this thesis was to determine the status of vitamins D and K<sub>2</sub> in women with postmenopausal osteoporosis and to investigate their contribution and therapeutic potential in the management of osteoporosis (OP). The topic is extremely relevant.

The course of osteoporosis is often asymptomatic or with atypical clinical manifestations, which underlies the underestimation of the problem. Its complications are severe, associated with disability and frequently lethal outcome. Vitamin D and calcium supplementation are recommended as an element in the complex treatment of OP, but a growing body of scientific evidence links calcium supplementation with increased cardiovascular risk in individuals with vitamin K<sub>2</sub> deficiency.

Biochemical markers of bone turnover (BMT) are emerging tools for the study of bone remodeling dynamics. However, their widespread implementation in clinical practice is impeded by the lack of generally accepted reference values, especially in postmenopausal women. In Bulgaria, there are no published data on vitamin D and K<sub>2</sub> levels, as well as on BMT levels in postmenopausal and OP women. These markers are recommended for early assessment of the effect of treatment, but there is a lack of experience in their clinical application in our country.

## **4. LITERATURE REVIEW AND PROBLEM KNOWLEDGE**

The literature review was done with competence and thoroughness. The extensive use and knowledge of the world literature on the problem is impressive. In the review, Dr. Simeonova initially discussed the epidemiology of osteoporosis and the risk factors for its development. She outlined the role of estrogens in postmenopausal osteoporosis. The chemical structure and physiological effects of vitamins D and K<sub>2</sub> are logically explained, as well as the existence of their synergistic effects on bones and the cardiovascular system.

Dr. Tatiana Simeonova has analyzed the known in the literature, which has allowed her to determine the direction of her research. In order to achieve the aim of the dissertation, 6 research tasks have been set to be solved, which are formulated specifically and clearly.

## **5. MATERIALS AND METHODS**

The section is described in detail. The inclusion and exclusion criteria of the study participants are correctly stated. Two groups of individuals were recruited for the analysis: working (62 women) and control (38 women). Clinical methods, anthropometry, and sociological methods were applied to achieve the objectives of the study. Fracture risk was assessed. Biochemical tests were performed to determine calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase, and immunological ones to measure parathyroid hormone, vitamin D, osteocalcin, and beta CrossLaps. The statistical methods used to process the data obtained are well described.

## **6. RESULTS, CONCLUSIONS AND CONTRIBUTIONS**

The research is structured in six parts and illustrated by a large number of figures (65 pcs.) and tables (11 pcs.). A lot of results have been obtained and are described in details. The fact that most of the figures are generated in the statistical program itself makes a good impression. The conclusions are specific and fully reflect the results obtained. They are presented in 6 main groups. Contributions of an original and confirmatory nature are formulated. Here I would like to mention some of the original contributions:

1. For the first time in Bulgaria data were obtained on:
  - The status of vitamin K<sub>2</sub> in postmenopausal women with osteoporosis.
  - The relationship between vitamin D and K<sub>2</sub> levels, bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis.
  - Early monitoring of the effect of Denosumab treatment by tracking the dynamics in Beta Cross Laps and alkaline phosphatase concentrations.
2. The relationship between bone mineral density and vitamin D and K<sub>2</sub> levels in the context of ten-year fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis and postmenopausal women was assessed using the validated web-based FRAX® calculator.

The contributions are largely the personal work of Dr. Simeonova. She is the first author of the three articles on which the thesis is based. The articles were published in Bulgarian refereed and indexed journals with Q4 (Revmatologiiia and Journal of IMAB). For the period 2018- 2023, she has participated in a total of 6 intra-university research projects, 4 of which have been successfully completed and 2 are ongoing.

## CONCLUSION

This dissertation is based on extensive experimental material and contains original results on the role of vitamins D and K<sub>2</sub> in bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis.

Dr. Tatiana Simeonova has demonstrated an ability for in-depth analysis of experimental results. The dissertation meets all the requirements of the Academic Staff Development Act in the Republic of Bulgaria, its implementing regulations and the Regulations for the Academic Staff Development at MU-Pleven.

I assess positively the submitted dissertation, considering the originality of the obtained results and scientific contributions.

I will confidently give a positive vote to Dr. TATYANA NEDKOVA SIMEONOVA to be awarded the educational and scientific degree “Doctor” in the scientific specialty “Animal and Human Physiology”, professional field 4.3 Biological sciences, area of Higher education 4. Natural Sciences, Mathematics and Informatics.

February 9, 2024  
Pleven

Prepared the statement: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
/Prof. M. Alexandrova, D.Sc./