

## РЕЦЕНЗИЯ

### НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР” по специалност 03.01.47, „Кардиология”

От проф. д-р Христо Иванов Кожухаров, д.м.н.

Определен за рецензент със заповед № 132 от 29.01.2013 г. на Ректора на МУ Плевен въз основа на протокол № 35 от 28.01.2013 на Академичния съвет на МУ Плевен относно дисертационния труд на д-р Галя Найденова Атанасова на тема: „Анализ на рискови фактори и биохимични маркери за Ишемична болест на сърцето в Плевенския регион” с научен ръководител доц. д-р Мария Любомирова Цекова, д.м.н.

Д-р Галя Найденова Атанасова е родена на 16.11.1969 година. Завършила е ЕСПУ „Анастасия Димитрова” в гр. Плевен през 1987 г. и МУ – Плевен през 1993 г. с отличен успех (5,55). За периода от 1994 г. до 1999 г. е работила като ординатор в ХЕИ гр. Добрич, ЦСМП – Добрич и като ординатор във Втора поликлиника гр. Плевен. От 2000 г. и досега д-р Найденова работи като общопрактикуващ лекар в ДКЦ II Плевен, специализант и редовен докторант по кардиология от 28.10.2008 г. към Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология”, МУ – Плевен с ръководител доц. д-р Мария Цекова, д.м.н.

Дисертационният труд е посветен на ишемичната болест на сърцето, която е с нарастваща значимост за съвременното общество и е актуален медицински проблем.

Дисертацията е в обем от 148 страници и съдържа 92 таблици и 60 фигури. Библиографията обхваща 163 литературни източници, от които на кирилица - 7 и 156 на латиница. Структурирана е с правилна последователност и съразмерност на отделните части както следва: I част: литературен обзор- 41 стр., цел и задачи – 1 стр., материални и методи- 6 стр. и II. част: резултати от собствени проучвания – 78 стр. Обсъждане. Изводи. Заключение и приноси. Библиография.

**Литературният обзор** е подробен и добре структуриран. Разгледани са рисковите фактори за ишемичната болест на сърцето и в частност метаболитният синдром, който се среща все по- често. Той придобива

водещо значение, защото е в тясна връзка с характерните за съвременното цивилизовано общество- наднормено тегло, обездвижване и дистрес. Направен е анализ на съвременни биохимични и генетични маркери за исхемичната болест на сърцето. Авторът се е справил добре с широкия диапазон на наличната литература и се е ориентирал към задълбочено анализиране на наличните в литературата данни за извеждане на нерешените на този етап въпроси и мотивиране на собствената разработка.

**Целта** на проучването е дефинирана ясно: да се анализират конвенционални рискови фактори, биохимични показатели и генетични маркери за оценка на риска за възникване на ИБС и в частност остър миокарден инфаркт. За постигане на целта са формулирани ясно и точно 7 задачи:

1. Изследване на липидния профил при пациенти с преживян миокарден инфаркт.
2. Изследване на разпространението на метаболитния синдром като рисков фактор за ИБС при клинично здрави хора.
3. Изследване на hs- CRP и връзката му с метаболитния синдром, при клинично здрави хора.
4. Изследване на съотношението apoB/apoA1 и връзката му с метаболитния синдром, при клинично здрави хора.
5. Изследване на HbA1c и връзката му с метаболитния синдром, при клинично здрави хора.
6. Разработване на прогностичен модел за оценка на влиянието на рисковите фактори за исхемична болест на сърцето и метаболитния синдром.
7. Изследване на генетичните полиморфизми CYP2C8 и CYP2J2 при пациенти с преживян МИ.

### **Материали и методи.**

В дисертационния труд са включени следните изследвания:

- проведено е описателно срезово проучване сред 821 клинично здрави лица за периода 2008 – 2009 г;
- изследвана е връзката при 105 клинично здрави хора между нивото на hs-CRP и компонентите на MetC за периода 2010 – 2011 г. За същата група е изследвана връзката между съотношението ApoB/ApoA1, компонентите на метаболитния синдром и рискът за възникването му. Изследвано е нивото на HbA1c при същата група хора, за да се установи съществува ли значима разлика при хора с и без MetC;
- анализирани са резултатите при хора преживяли инфаркт на миокарда от изследване на генетичните маркери за полиморфизми CYP2J2\*7 (99 души) и CYP2C8\*3(96 души) Контролната група за

полиморфизъм CYP2J2\*7 е от 377 души, а тази за полиморфизъм CYP2C8\*3 – 363 души.

В дисертацията са използвани документален и анкетен метод за анализ на данни; лабораторен имунотурбидиметричен метод и TaqMan метод като количествен анализ за генотипиране на полиморфизми, служещ и за откриване на точкови мутации.

Надеждността и сигурността на получените резултати са регламентирани от използвания съвременен набор от статистически методи за оценка и анализ на резултатите.

**Собствените резултати** от проучването са описани изчерпателно и са достатъчни за изпълнението на поставените задачи. Използваните статистически методи са адекватни и са с добър анализ на надеждността. Дисертантът показва умела способност за сравнителен анализ и оценка. Анализът на резултатите показва, че като най-значими рискови фактори за възникване на инфаркт на миокарда се проявяват САН и ДАН, нивото на триглицеридите, нивото на общия холестерол. Три от четирите компоненти, проявили се като рискови фактори за възникване на инфаркт на миокарда са и компоненти на метаболитния синдром, което е в съответствие с данните от научната литература, че метаболитният синдром се явява рисков фактор за възникване на инфаркт на миокарда. Като индикатори за метаболитен синдром могат да се използват hs- CRP, ВМІ особено при жените, АРО В, съотношението АРО В/АРО А1, съотношението LDL/HDL-холестерол. Най-съществени фактори за метаболитен синдром при мъжете и жените са аполипопротеините и HDL-холестерола. Нива на hs-CRP над средните за популацията, обуславят по-голяма вероятност за възникване на метаболитен синдром. Отношенията АРО В / АРО А1 и LDL/HDL-холестерол дават възможност да се получи по-прецизна оценка на риска за метаболитен синдром. Не се проявява статистически значима връзка между средните стойности на HbA1C и метаболитния синдром.

Честотата на Т-алела е по-голяма при групата с инфаркт и при двата полиморфизма. По значителна е разликата при CYP2C8\*3.

Резултатите от направените изследвания показват връзка между Т-алела в CYP2C8\*3 и инфаркта на миокарда, което говори за по-висок риск за възникване на инфаркт при хора с този Т-алел. Друга проявена връзка е между същия алел и тютюнопушенето в групата на преживелите инфаркт. Анализът на резултатите доказва, че полиморфизмът CYP2C8\*3 има по-голямо значение за възникване на инфаркт на миокарда в сравнение с CYP2J2\*7 сред изследваните участници.

В обсъждането докторантът дефинира собствените заключения от резултатите и очертава приноса на дисертацията в изследваната област, което отразява задълбочената подготовка постигната в процеса на

разработката. Внимателно и точно са дефинирани изводите от собствените резултати, изведени от обширен материал. Дисертантът е направил ясно и мотивирано 11 извода от собствените проучвания:

1. Анализът на получените резултати показва, че като най-значими рискови фактори за възникване на инфаркт на миокарда се проявяват САН и ДАН, нивото на триглицеридите, нивото на общия холестерол. Нивото на HDL-холестерола се проявява като рисков фактор при мъжете.
2. Три от четирите компоненти, проявили се като рискови фактори за възникване на инфаркт на миокарда са и компоненти на метаболитния синдром, което е в унисон с данните от литературата, че метаболитния синдром се явява рисков фактор за възникване на инфаркт на миокарда.
3. Сърдечно-съдовите рискови фактори в Плевенския регион са съпоставими с рисковите фактори както в други български региони, така и със страни на Европейския съюз.
4. Като индикатори за метаболитен синдром могат да се използват hs-CRP, BMI особено при жените, APO B, съотношението APO B/APO A1, съотношението LDL/HDL-холестерол.
5. Най-съществени фактори за метаболитен синдром при мъжете и жените са аполипопротеините и HDL-холестерола. Тези фактори са с по-голяма значимост при мъжете, отколкото при жените.
6. Нива на hs-CRP над средните за популацията, обуславят по-голяма вероятност за възникване на метаболитен синдром.
7. Използването на отношенията APO B / APO A1 и LDL/HDL-холестерол дава възможност да се получи по-прецизна оценка на риска за метаболитен синдром.
8. Не се проявява статистически значима връзка между средните стойности на HbA1C и метаболитния синдром.
9. Честотата на T-алела е по-голяма при групата с инфаркт и при двата полиморфизма. По значителна е разликата при CYP2C8\*3.
10. Резултатите от направените изследвания показват връзка между T-алела в CYP2C8\*3 и инфаркта на миокарда, което говори за по-висок риск за възникване на инфаркт при хора с този T-алел. Друга проявена връзка е между същия алел и тютюнопушенето в групата на преживелите инфаркт.
11. Анализът на резултатите доказва, че полмирфизмът CYP2C8\*3 има по-голямо значение за възникване на инфаркт на миокарда в сравнение с CYP2J2\*7 сред изследваните участници.

Приемам формулираните оригинални приноси от дисертацията. Авторефератът е представен на 59 страници. Структуриран е съобразно изискванията, съдържа всички необходими раздели и е добре онагледен. Дава много добра, точна и ясна представа за дисертацията, изводите и приносите на автора. Дисертационният труд е написан с ясен, стегнат стил.

Таблиците и фигурите са добре онагледени. Отделните части са с добра последователност и свързаност помежду си.

Научните приноси от дисертационния труд на д-р Найденова са безспорни. Авторът оценява за първи път в България честотата на генетичните полиморфизми CYP2C8\*3 и CYP2J2\*7.

Направен е вариационен анализ за рисковите фактори за исхемична болест на сърцето в област Плевен.

Извършен е вариационен анализ на биохимични маркери и метаболитният синдром, като рисков фактор за ИБС.

Доказана е асоциацията между CYP2C8\*3 и възникването на инфаркт на миокарда.

Създадени са логистични регресионни модели за ИБС и са оценени отношенията на шансовете за рисковите фактори.

Създадени са логистични регресионни модели за метаболитния синдром и са оценени отношенията на шансовете за биохимичните маркери.

Д-р Галя Найденова е представила пет публикации свързани с дисертацията, като в четири от тях тя е първи автор, една от публикациите е представена на Acute Cardiac Care, Istanbul, 20 – 22 October 2012. За срока на редовната докторантура е участвала в три научноизследователски проекти.

### **Препоръки:**

1. Да се отбележи възможното значение на Met.- С като важен фактор за възникване на ИБС в млада възраст /до 45 г./- ОМИ, фатален МИ и внезапна сърдечна смърт.

2. Значението на мултифакторения риск за характера и степента на сърдечно- съдовите усложнения / cluster effect/.

3. Значението на някои селектирани рискови фактори характерни за Met- С на популацията в град Плевен и необходима програма за борба с Met-С.

**В заключение:**

Д-р Галя Найденова Атанасова е представила за рецензия завършен научен труд посветен на актуален проблем в кардиологията, с оригинални приноси. Авторът е овладял и може да прилага успешно и самостоятелно методите на научното изследване. Използва умело широк набор статистически методи. Показва много добра професионална подготовка и владее на материала, което и дава възможност да изведе значими изводи за науката и клиничната практика. Има достатъчно публикации и научна активност свързана с дисертацията.

Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за неговото прилагане за присъждане на образователна и научна степен „доктор” по специалност 03.01.47, Кардиология.

Това ми дава основание да дам положителна оценка на дисертационния труд и да предложа на уважаемите членове на Научното жури, да гласуват с положителен вот, за присъждане на научна и образователна степен „Доктор” на д-р Галя Найденова Атанасова.

01.02.2013 г  
София,

Рецензент:  
Проф. д-р Христо Кожухаров, д.м.н

