

## РЕЦЕНЗИЯ

*от доцент Милка Аспарухова Нашар, доктор по фармакология,  
доцент по биохимия при катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“,  
Факултет по фармация, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ -Варна*

на дисертационен труд  
на тема: „БИОХИМИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ФРУКТОЗАМИН – МАРКЕР НА  
НЕЕНЗИМНО ГЛИКИРАНИ БЕЛТЪЦИ ПРИ ХИПЕРГЛИКЕМИЧНИ СЪСТОЯНИЯ“,  
на ас. д-р Милка Пенчева Михайлова  
докторант на самостоятелна подготовка  
в Катедра „Химия и биохимия“ при Факултет по фармация  
на Медицински университет – Плевен  
за присъждане на ОНС „Доктор“ по научната специалност „Биохимия“, в област на  
висшето образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално  
направление 4.3. Биологически науки

На основание Заповед № 3032 от 08.12.2017 г. на Ректора на МУ-Плевен (Протокол от АС № 6/06.12.2017 г.) съм избрана за член на Научно жури по процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР“ с кандидат д-р Милка Пенчева Михайлова, а на първо заседание на Научното жури съм определена да изготвя рецензия по процедурата.

1985 – 1988 год.

### 1. БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

През 1979 г. Милка Пенчева Михайлова завършва със златен медал Немска езикова гимназия в гр. Добрич. Дипломира се като магистър по медицина в Медицинска академия – София през 1985 год. Веднага след завършване на висшето си образование започва работа като лекар ординатор пневмо-фтизиатър в Районна болница – Бяла, Русенска област. От 1988 год. до сега е асистент по биохимия в Медицински Университет – Плевен в Катедра „Химия и биохимия“, където е Завеждащ учебна дейност по Биохимия и води лекции, упражнения, учебни модули. През 1991 г. придобива специалност по „Биохимия“.

За професионалното израстване на д-р Михайлова като лекар и преподавател безспорно допринасят множеството повишаващи квалификацията и компетенциите ѝ специализации и курсове. Тя има дипломи по клинична и класическа хомеопатия, а в периода 1991-1993 г. е стипендиант на Медицински Университет – Франкфурт на Майн, Германия, където работи по темата „Неензимно гликиране на белтъците“ под ръководството на проф. д-р Н. Рийтброк. Завършила е курсове по клинично хранене и метаболизъм, по патобиохимия на метаболитния синдром, по превенция на наркоманиите и др. За успешното участие в множеството международни курсове и семинари до голяма степен допринася и отличната

езикова подготовка на д- Михайлова. Тя владее отлично немски език и има добро ниво на владеене на английски и руски език.

Милка Михайлова участва активно в преподавателската дейност със средна учебна натовареност за последните 3 учебни години е приблизително 528 уч. часа., което значително надвишава нормативите за МУ-Плевен.

## 2. АКТУАЛНОСТ НА НАУЧНИЯ ТРУД

Фруктозаминът е биохимичен показател за неензимно гликирани серумни белтъци за по-кратък ретроспективен период (2-4 седмици) в сравнение с гликирания хемоглобин (2-3 месеца). Въпреки че неговото измерване е бързо, евтино и технически лесно за изпълнение, неговото значение като биохимичен маркер е недооценено и все още извън рутинните клинични изследвания.

Въведен стандартно в клиничната практика като маркер на краткосрочния ретроспективен гликемичен контрол, фруктозаминът би имал висока информационна стойност при нестабилни гликемични състояния в детска възраст, някои форми на захарен диабет тип 2 с риск от сърдечносъдови усложнения, наследствени хемоглобинопатии, при новооткрит диабет, гестационен диабет и др.

Ето защо смятам, че дисертационният труд на д-р Милка Михайлова е актуален и би имал безспорен принос за клиничната практика със солидния си набор от оригинални резултати, представящи в различни аспекти значението на фруктозамина като биохимичен маркер.

## 3. АНАЛИЗ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### *Техническо описание*

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд е написан на 160 страници, структурирани както следва: „Увод“ (2 стр.), „Литературен обзор“ (51 стр.), „Цели и задачи“ (2 стр.), „Материали и методи“ (11 стр.), „Резултати“ (62 стр.), „Изводи“ (1 стр.), „Приноси“ (2 стр.), „Списък с публикации и съобщения“ (5 стр.), „Литературна справка“ (22 стр.). От всички цитирани източници 17 % са от последните 5 години. Дисертационният труд е илюстриран с 45 фигури и 21 таблици. Представен е и списък на използваните съкращения.

### *Литературен обзор*

Литературният обзор е обстоен. Представен е задълбочен аналитичен преглед на научната литература по проблемите, които са цел на проучване в дисертационния труд.

Смятам за умел подход обобщението на литературния обзор в глава „Резюме на литературния обзор“, където дисертантката, освен че обединява всички аспекти на фруктозамина като диагностичен маркер, извежда и научните си хипотези. Това до голяма степен прави лек прехода към логическото извеждане и формулиране на целите на дисертационния труд.

### *Цел и задачи*

От изчерпателния литературен обзор д-р Михайлова извежда основната цел да се анализира диагностичната значимост и възможността за медикаментозно повлияване на



неензимното гликиране на белтъците при пациенти със захарен диабет и актуализиране на метаболитния контрол при преходни хипергликемии в периперативния период, чрез изследване на фруктозамин. За постигане на формулираните цели дисертантката си поставя за изпълнение 6 задачи, формулирани адекватно на поставената цел.

#### *Методология*

За решаване на поставените в дисертацията задачи е използван голям набор от спектрофотометрични биохимични анализи и хроматографски методи, както и имунохимичен метод. За проследяване на медикаментозното инхибиране на неензимното гликиране на белтъците, освен *in vitro* анализи са извършени и *in vivo* изследвания с експериментални животни, а така също и клинични проучвания с пациенти със захарен диабет и една интервенция със здрави доброволци. Изследването на фруктозамина като маркер за гликемичен контрол в периперативния период е проведено върху пациенти без данни за нарушен глюкозен толеранс.

Приложени са стандартни статистически методи с голям набор от пост-статистически анализи.

#### *Резултати*

Тази част от дисертацията е озаглавена „Резултати от собствени изследвания“. До известна степен, това озаглавяване води до объркване при прочита, тъй като тази част включва също обсъждане, изводи и методология. Би трябвало тази част да се озаглави „Резултати и обсъждане“, още повече че в структурата на дисертационния труд липсва отделно обособена глава „Обсъждане“. Допускам, че това е технически пропуск на дисертантката.

Това разбира се не променя факта, че е представен голям обем резултати, като основаната част от тях са с приносен характер.

Направено е оригинално по своя характер определяне на референтните граници на фруктозамин в детска възраст за извадка от българската популация.

Резултатите свързани с установената взаимовръзката между неензимното гликиране на белтъците и инхибиторите на серумните протеази (СЕРПИНИ) и ролята им за развитие на микроваскуларните усложнения при захарен диабет смятам за оригинални и с приносен характер.

Намирам за изключително интересни резултатите получени за медикаментозното инхибиране на неензимното гликиране на белтъците и смятам, че те имат приносен характер за клиничната практика в превенцията на късните усложнения на диабета.

Резултатите от изследване на ФА като иновативен маркер в периперативния период при пациенти без нарушен глюкозен толеранс имат оригинален характер и могат да намерят практическо приложение като иновативен подход при проследяване на гликемичен индекс не само при пациенти със захарен диабет, но също така за актуализиране на периперативния биохимичен анализ. Фруктозаминът дава допълнителна информация за метаболитния статус, както и за медикаментозното поведение при пациенти с повишена степен на неензимно гликиране на белтъците.

Имам една съществена забележка касаеща представянето на резултатите: в по-голямата си част (визирам фигурите и таблиците) те са представени като средна стойност на определена група без стандартно отклонение или стандартна грешка на средната стойност ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ). За да буди доверие даден резултат като статистически значим, това трябва да е видно от начина на представяне.

#### 4. ПРИНОСИ

Дисертационния труд на д-р Милка Михайлова има значителен обем оригинални приноси с фундаментална и приложна за клиничната практика стойност. Приемам всички формулирани приноси без забележки и смятам, че те ясно представят достойнствата дисертационния труд.

#### 5. ПУБЛИКАЦИОННА АКТИВНОСТ СВЪРЗАНА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Списъкът на публикациите, свързани с дисертационния труд включва 7 публикации в пълен текст, в 5 от които Михайлова е първи автор, и 11 научни съобщения. Този преглед доказва безспорния личен принос на докторанта в осъществяването на изследванията, анализирането на резултатите и подготовката на научните статии и съобщения.

Декларирам, че нямам общи публикации с дисертантката.

#### 6. КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ

- Библиографската справка не е представена съгласно възприетите за научен труд модели. Липсва логика в подреждането на отделните източници в списъка с позовавания (обикновено е по азбучен ред или по реда на появяване в текста).

#### 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд на ас. д-р Милка Пенчева Михайлова на тема: **„Биохимични изследвания на Фруктозамин – маркер на неензимно гликирани белтъци при хипергликемични състояния”** е актуален и оригинален, с ясно формулирани и прецизно изпълнени задачи, с оригинални резултати и безспорни приноси. Изпълнени са критериите и показателите за оценяване, посочени в Приложение 1 на Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен.

Въз основа на гореизложеното, препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на ас. д-р Милка Пенчева образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Биохимия“.

08.02.2018

Подготвил рецензията.....  
/Доц. д-р Милка Нашар/