

## **СТАНОВИЩЕ**

за дисертационен труд

на Д-р Милка Пенчева Михайлова

на тема

### **БИОХИМИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ФРУКТОЗАМИН – МАРКЕР НА НЕЕНЗИМНО ГЛИКИРАНИ БЕЛТЪЦИ ПРИ ХИПЕРГЛИКЕМИЧНИ СЪСТОЯНИЯ**

представен на външна защита за присъждане на научно-образователна степен “доктор” по научна специалност „Биохимия”

от Доц. Д-р Петър Иванов, д  
Катедра. “Химия и биохимия” МФ, МУ Плевен

#### ***Актуалност на дисертационния труд***

Д-р Милка Михайлова представя дисертационен труд имащ за цел изследването на маркери за неензимното гликиране (НЕГ) на белтъците и тяхно значение за оценката и проследяването на социално значими заболявания: захарен диабет при възрастни и деца и при метаболитен дисбаланс при пациенти с хирургични интервенции. Проследява се значението на маркерите за НЕГ за риска от развитие на усложненията на захарния диабет: диабетните микроангиопатии, ретинопатия, нефропатия, полиневропатия и сърдечно-съдови усложнения.

Наред с гликирания хемоглобин (HbA1c), д-р Михайлова предлага оценка значението на други маркери за персистираща хипергликемия: фруктозамин (ФА), 1,5-анхидроглуцитола и гликирания серумен албумин.

Тези показатели се приемат като по-динамични биомаркери отразяващи хипергликемия в по-кратки ретроспективни периоди от 1 до 3 дни (1,5 АГ) или 2-3 седмици (ФА и ГСА). Рутинното им изследване в клиничната практика все още не е добре разпространено.

В допълнение д-р Михайлова представя проучвания на влиянието на някои витамини и хранителни добавки като фактори намаляващи риска от повишено неензимното гликиране на белтъците при пациенти с недобър гликемичен контрол.

Предвид препоръките за добър метаболитен контрол при пациенти със захарен диабет, изследваните в представената дисертация показатели за неензимно гликиране на белтъците и инхибиторите на сериновите протеази, са актуални и обнадеждаващи за ранно откриване и профилактиране на микроваскуларните усложнения. Дисертационният труд би имал съществен принос за проследяването на пациенти със захарен диабет с лош контрол на кръвната захар.

Дисертационният труд е представен на 159 страници. Илюстриран е с 44 фигури и 21 таблици. Представена е следната структура на дисертационния труд:

Въведение и Литературен обзор с Резюме на литературния обзор – общо 53 стр., Цел и задачи, В «Собствени изследвания» са включени «Използвани методи» и «Резултати от собствените изследвания» разработен върху 64 стр., «Изводи». «Приноси» и «Научни публикации и съобщения по дисертационния труд». Цитирани са 297 литературни източници, от които 9 са на кирилица, а останалите са на латиница. Около една трета от източниците са актуални – цитирани са публикации от последните десет години.

Във връзка със структурата на дисертационния труд бих препоръчал, заглавието «Собствени изследвания» да отпадне и главите «Използвани методи» и «Резултати от собствените изследвания» да бъдат представени отделно, без общо заглавие. Удачно допълнение на дисертационния труд би било включването на отделна глава „Дискусия“ (или „Обсъждане“), където да се представи сравнение на резултатите от настоящия труд с работата и изводите на други автори, цитирани в книгописа. Прави впечатление присъствието в дисертационния труд на глава «Приноси», която обичайно се представя само в автореферата. «Научни публикации и съобщения извън дисертационния труд» са неуместно добавени в края на дисертацията.

### ***Литературен обзор***

Литературният обзор е в над една трета от общия обем на дисертационния труд. Литературния обзор е обстоен, конкретно свързан с темата и поставените задачи в дисертационния труд. Обсъдена е ролята на гликирането на протеините в развитието на късните усложнения при захарен диабет (при развитието на микроангиопатии и диабетна ретинопатия).



Подробно са представени възможните механизми за инхибиране на неензимното гликиране на белтъците с медикаменти (аспирин), хранителни добавки (витамин В6, убихинон, микроелемента хром) и екзогенни химични съединения (аминогуанидин).

Представеното „**Резюме на литературния обзор**” дава възможност за бързо и конкретно ориентиране към изводите от литературния обзор и добро разбиране на целта и поставените задачи на труда.

**Задачите** на дисертационния труд са формулирани добре. Те са конкретни и адекватно ориентират как да се постигне поставената цел.

### ***Материали и методи***

Представените методи на проведените експерименти и изследвания са описани достатъчно подробно. Наред със стандартните за клинична лаборатория спектрофотометрични методи (определящи концентрацията ФА, HbA<sub>1c</sub>, Hb, общ белтък, глюкоза, холестерол, ТАГ) в дисертация се представя работата по лабораторни методи използвани по-често с научна цел: електрофоретични (ракетна имуноелектрофореза за  $\alpha$ 1-антитрипсин), хроматографски методи.

Препоръчително е в глава «Материали и методи» да се опишат подробно броят на изследваните пациенти, контролна група и опитни животни, независимо че тези данни впоследствие се представят в глава „Резултати от собствени изследвания”. Редно е да се цитират номера и датата на заседание на етична комисия към съответния университет, дала одобрение за извършените изследвания, както по отношение на изследваните хора, така и за опитите с животни.

### ***Резултатите и обсъждане***

Изследванията в дисертационния труд, представени в общата глава «Резултати от собствените изследвания» са многостранни, обемни и включват, както *in vitro* постановки, така и работа с групи хора и опитни животни. Използването на този многостранен подход дава завършеност на дисертационния труд и изпълнение на всички поставени в началото задачи.

Считам за неуместно в тази общата глава «Резултати от собствените изследвания» да се упоменава отново части от „Материали и методи”. Това

създава повторение на една и съща информация от две различни части на дисертационния труд. Отново ще добавя препоръката представена при описанието на структурата на работата, че е по-удачно представяне на резултатите от собствени проучвания в отделен раздел и след това формиране на глава „Дискусия“, където представените резултати да бъдат сравнени с проучвания на други автори, цитирани в Книгопис. Това разделяне на собствени от чужди проучвания създава прегледност на изложението и по-ясно изтъква значимостта на представените резултати.

### ***Изводи и приноси***

Изводите на представения труд са кратко представени и ясни. Отговарят на поставените в началото на труда задачи.

В дисертационния труд се установяват няколко значими приноса:

#### **Методични приноси с потвърждаващ характер:**

Установено влияние на аналитични параметри върху колориметричния метод с NBT (нитроблаутетразолиумхлорид) за определяне на концентрациите на фруктозамин (ФА) в серум. Получените резултати потвърждават становището на редица изследователи, че при алкални стойности на рН интерфериращо влияние оказва свободната, несвързана с протеините глюкоза, което може да бъде причина за фалшивоположителни резултати.

#### **Приноси с научно-приложен потвърдителен характер:**

Потвърждаване значението на фруктозамина за комплексната оценка на метаболитния статус при нестабилни хипергликемични състояния и интерпретирането на фруктозамина като допълнителен критерий за преценка степента на компенсацията на захарния диабет тип 1 в детска възраст.

#### **Приноси с Научно-приложен оригинален характер:**

1. Проучванията върху диагностичната стойност на фруктозамин като маркер на гликемичния контрол в периоперативния период и анализиране влиянието на анестезиологичната медикация.

2. Определяне на референтни граници на фруктозамин в детска възраст за българска популация

3. Оригинален характер има проучването за повлияване степента на неензимно гликиране на белтъците при пациенти със захарен диабет тип 2, суплентирани с Коензим Q<sub>10</sub> и Cr<sup>3+</sup>.

Както отбелязах, в раздела са структура на дисертационния труд, редно би било изтъкнатите приноси да бъдат представени единствено в Автореферата.

**Представените публикации** и научни съобщения са съответно седем и единадесет. В пет от седем публикации д-р Михайлова е първи автор. Научната продукция отговаря на критериите на Правилника за развитие на академичния състав в МУ–Плевен за придобиване на образователната и научна степен „доктор”.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Представям **положителна оценка** за дисертационния труд на д-р Михайлова. Оригиналните и потвърждаващи приноси на труда и направените съобщения и публикации са достатъчни за да се предложи на научното жури да даде обща положителна оценка и да се създаде процедура за присъждане на образователната и научна степен „доктор” на д-р **Милка Михайлова**.

Дата: 08.02.2018г Доц. Д-р Петър Иванов, д: 

Гр. Плевен

/Катедра Химия и Биохимия, МУ Плевен/