

До председателя на научно жури:
Проф. д-р Ирена Манолова Манолова-Василева, дм
Тракийски Университет – гр. Стара Загора,
назначено със заповед на ректора доц. д-р Д. Ярков
№ 2181 от 08.07.2022 година

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Митко Димитров Митков, д.м.

доцент към Катедра Ендокринология и болести на обмяната, МУ – Пловдив,
началник Клиника по Ендокринология към УМБАЛ“Пълмед“ – Пловдив.

относно: рецензия на дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“ по докторска програма „Ендокринология“, професионално направление 7.1. Медицина, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, в изпълнение на Заповед № 2181 от 08.07.2022 г. на Ректора на Тракийски университет – Стара Загора.

Тема: „РОЛЯ НА ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС ПРИ ТИП 2 ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И СЪДОВИТЕ МУ УСЛОЖНЕНИЯ“

Автор: д-р Петя Иванова Гойчева, докторант на самостоятелна подготовка към катедра Пропедевтика на вътрешните болести и клинична лаборатория, Медицински факултет, Тракийски Университет – гр. Стара Загора

Научен ръководител: Доц. д-р Боян Иванов Нончев, д.м.

Научен консултант: Доц. д-р Мариана Пенкова Радичева, д.м.

I. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I. Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в ТрУ – Стара Загора; Правилник на ТрУ-МФ- Стара Загора и включва следните документи:

1. Дисертационен труд – оригинален Word и PDF - формат
2. Автореферат – оригинален Word и PDF - формат
3. Творческа автобиография в европейски формат.

4. Диплома за образователно-квалификационна степен „магистър“ с приложение.

5. Списък с публикациите и научните трудове по темата.

6. Заповед за зачисляване в докторантура

7. Заповед за отчисляване от докторантура с право на защита,

8. Заповед за научно жури.

8. Протокол от изпит - докторантски минимум по специалността

9. Протокол от първо заседание на Научното жури

Представените документи отговарят на изискванията на Тракийски Университет - Медицински факултет – гр. Стара Загора.

Д-р Петя Иванова Гойчева е родена на 06.01.1966 година в гр. Стара Загора. Средното си образование получава в ЕСПУ „Христо Ботев“ – Ст. Загора през 1981-1984г. Същата година е приета за студент по медицина във ВМИ – Ст. Загора, завършва през 1990г. Започва веднага работа след конкурс като асистент към Катедра Пропедевтика на вътрешните болести (МФ на ТрУ – Ст. Загора) в Първа вътрешна клиника на МБАЛ Университетска – Ст. Загора, понастоящем – Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Проф. д-р Ст. Киркович“ АД – Ст. Загора. През м. юни 1995г. придобива специалност Вътрешни болести. През м. декември 2000 г. придобива специалност Ендокринология и болести на обмяната. Владее писмено и говоримо английски и руски език.

Има множество участия в международни и национални научни форуми, курсове за следдипломна квалификация по специалността.

Членува в Българско дружество по ендокринология, Българска диабетна асоциация и БЛС.

II. Актуалност, значимост и практическа насоченост на темата

Захарният диабет е метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия в резултат на дефекти в инсулиновата секреция и инсулиновото действие или и двете причини заедно. Хроничната хипергликемия е свързана с дълготрайно увреждане, дисфункция и нарушения в нормалното функциониране на редица органи и системи. Разпространението на диабета нараства в целия свят успоредно с нарастването на населението, застаряването, урбанизацията и

затлъстяването. Понастоящем в България има около 426 000 души с диагностициран захарен диабет, което представлява 7,9% от населението на възраст между 20 до 79 години. Налице е нарастване в разпространението на диабета с 20,88% за период от 6 години или средно годишно с около 3,5%. Диабетът е основен източник на заболяемост, смъртност и икономически разходи за обществото. Сред основните здравни проблеми, които захарният диабет поставя понастоящем са неговите късни усложнения.

Хипергликемията генерира реактивни кислородни видове (ROS), които от своя страна причиняват увреждане на клетките по много начини. Увреждането на клетките в крайна сметка води до вторични усложнения при захарен диабет. Участието на окислителните радикали в етиологията и развитието на късните усложнения се отдават на токсични ефекти върху метаболизма на липидите, протеините, глутатиона, каталазата, супероксид дисмутазите и антиоксидантния капацитет на плазмата.

Клиницистите са изправени пред нелеката задача своевременно да идентифицират високо-рисковите пациенти, да анализират актуалното им състояние и правилно да определят последващото поведение при тази група болни. В в тази връзка, избраната от д-р Гойчева тематика е изключително актуална, с предпоставки за принос в научно-изследователската и клиничната дейност. Ранното установяване предикторите на диабетните усложнения биха могли да бъдат полезни маркери за клиницистите за повлияване прогресията на заболяването.

III. Компоненти на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 141 стандартни страници и е онагледен с 15 таблици, 31 фигури и 3 приложения.

Литературният обзор с обем 30 страници отразява целенасочено и аналитично актуалните данни за съответния показател. Проличава добрата литературна осведоменост на докторантката, както и умението ѝ да систематизира и обобщава научни данни. Много добро впечатление прави навлизането в интимните механизъм на действие на отделните реактивни кислородни видове и антиоксиданти, както и ролята на ROS в патогенезата на Т2ЗД и на хроничните усложнения, с което правилно мотивира избора на включените в дисертационния труд показатели.

Цел и задачи (на 2 стр.): Целта на проекта е представена точно и ясно. Поставените 9 конкретни задачи позволяват изпълнение на заложената цел.

Материали и методи: дизайнът на проучването е представен на 10 страници и е построен съобразно целите на разработката. Броят на единиците на наблюдение - – 93 пациенти с Т23Д със специфични за заболяването съдови усложнения, 16 новодиагностицирани пациенти с Т23Д – без съдови усложнения и 94 здрави доброволци като контроли е достатъчен за статистически анализ. Критериите за включване и изключване позволяват елиминирането на някои интерфериращи фактори. При всички изследвани лица биологичният материал е взет съгласно стандартните изисквания за подготовка на пациента и вземане на венозна кръв за клинично-лабораторни изследвания. Подробно са описани всички използвани в това проучване методи: клинични, лабораторни и статистически. Освен традиционните статистически методи са използвани и такива, базирани на информатиката, които са полезни в случаите с много голям размер на извадката и нехомогенни набори от данни.

Резултати и обсъждане: обхващат общо 70 страници и следват последователността на поставените задачи. За първи път се прави проучване на оксидативния стрес при Т23Д за българската популация. Резултатите са представени систематично, онагледени са с фигури и таблици, няма припокриване в информацията, която последните предоставят. Авторът коментира аналитично получените резултати, като извършва и съпоставка с данните получени от други наши и чужди изследователи. В дисертационния труд се изследват множество показатели, част от които са нови за страната ни. Краткото описание на отделните нозологични единици и усложнения предшестващо представянето на резултатите е изводите прави работата разбираема за по-широк кръг читатели. Добре обоснован и статистически подкрепен е и опитът за оценка предиктивната стойност на някои маркери за ОС.

Изводи (2 стр.): въз основа на получените резултати, д-р Гойчева прави 15 извода предимно с потвърдителен характер, които съответстват на целта и задачите на дисертанта, заложен в началото на научния труд. Приемам тяхната последователност, логичност и научна и приложна клинична, вкл. и терапевтична стойност.

Библиографията съдържа 322 литературни източника, от които 3 на кирилица, 319 на латиница, 11 от български автори.. Включва базисни и нови литературни източници от последните години, с което отговаря на изискванията.

IV. Приноси

Научно-изследователски таргет на настоящото проучване е анализ на взаимоотношенията между оксидативния стрес и хроничните усложнения при Т23Д. В самооценката си дисертантката е посочила 10 приноса с които съм съгласен. Напълно подкрепям твърдението на д-р Гойчева, че изследванията в насока изучаване на ролята на про- и антиоксидантните системи при Т23Д разкриват нови стратегии за лечение и са важна тенденция в съвременната медицина.

V. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Дисертантката има представени две научни публикации, в които е водещ автор (като първата е цитирана двукратно, а втората – от 53 авторски колектива) и 3 научни съобщения, в две от които е водещ автор. Публикациите са в реферирани списания, с висок брой цитирания, което е доказателство за ценността на научните търсения на д-р Петя Гойчева. Публикационната активност и участието в научни форуми е достатъчно според изискванията на Правилника на ТрУ – Стара Загора за защита.

VI. Автореферат

Авторефератът е с общ обем от 90 страници и представя всички собствени резултати – вербално, с таблици и графики, както и изводите на поставените цел и задачи. Нямам допълнителни забележки върху съдържанието му. Той отговаря адекватно на дисертационния труд и дори като самостоятелно четиво е достатъчно актуален за информация и цитирания. Авторефератът отговаря на изискванията на Тракийски Университет- Стара Загора.

VII. Забележки и препоръки:

С надежда за бъдещо доразвитие на научните търсения на д-р Гойчева, свързани с оксидативния стрес като патогенен механизъм за възникване на Т23Д и хроничните му съдови усложнения, си позволявам да направя някои препоръки.

Контролната група не съответства по възраст и ИТМ с изследваната популация Т23Д, което поставя под съмнение някои от сравнителните анализи. При изследвани 94 контроли смятам, че лесно би могло да се оформи група от

35-40 човека, съответстващи по възраст и ИТМ, което е напълно достатъчно за параметричен анализ.

Повечето изводи започват с епидемиологични данни, които спокойно можеха да бъдат спестени защото са споменати в друг раздел.

IIIХ. Заключение:

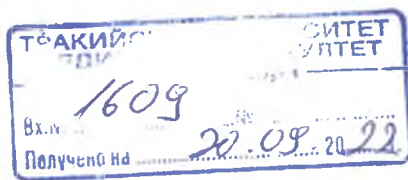
Представеният за рецензиране дисертационен труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагането му и съответния Правилник на ТрУ - Стара Загора.

Представеният дисертационен труд е оригинално аналитично изследване и показва, че са постигнати целта и поставените задачи. Докторантката познава зъдълбочено проблема и има необходимите знания и умения за самостоятелна научна работа, поради което давам **положителна оценка** на работата „**РОЛЯ НА ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС ПРИ ТИП 2 ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И СЪДОВИТЕ МУ УСЛОЖНЕНИЯ**“ и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на ОНС „доктор“ по докторска програма „Ендокринология“, професионално направление 7.1. Медицина, на д-р Петя Гойчева.

11.09.2022 г.
Пловдив

Подпис: ...

доц. М. Митков/



To the Chair of the scientific jury:
Prof. Irena Manolova Manolova-Vasileva, MD
Trakia University –Stara Zagora, Bulgaria
Appointed by order of Rector Assoc. Prof. D. Yarkov, MD
No. 2181 of 08.07.2022

REVIEW

by Assoc. Prof. Mitko Dimitrov Mitkov, MD

Associate Professor at the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases,
Medical University - Plovdiv,

head of the Endocrinology Clinic at the "Palmed" UMBAL - Plovdiv

regarding: review of a dissertation work for the acquisition of the academic and scientific title "**doctor**" in the doctoral program "Endocrinology", in the professional field 7.1. Medicine, area of Higher Education 7. Healthcare and Sports, in compliance with Order No. 2181 of 08.07.2022 of the Rector of Trakia University - Stara Zagora.

Subject: ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ITS VASCULAR COMPLICATIONS

Author: Dr. Petya Ivanova Goycheva doctorate candidate in independent preparation at the Department of Propedeutics of Internal Medicine and Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Trakia University - Stara Zagora

Scientific Leader: Assoc. Prof. Boyan Ivanov Nonchev, MD

Scientific consultant: Assoc. Prof. Mariana Penkova Radicheva, MD

I. General presentation of procedure and doctoral candidate

The presented set of materials in paper and electronic form is in accordance with Art. 70 (1) of I. Section. Acquisition of the educational and scientific degree "DOCTOR" and the scientific degree "DOCTOR OF SCIENCES" at TrU - Stara Zagora; Regulations of TrU-MF- Stara Zagora and includes the following documents:

1. Dissertation work - original copy in WORD and PDF formats
2. Abstract of dissertation - original copy in WORD and PDF formats
3. Professional CV in European format.
4. Diploma - Master's degree with addendum.
5. List of publications and scientific works on the subject.
6. Order of enrollment for the conferral of a doctorate

7. Order of assignment of a doctorate defence,
8. Definition for scientific jury.
8. Exam protocol - doctorate minimum in the specialty
9. Exam protocol of the first meeting of the scientific jury

The submitted documents meet the requirements of Trakia University - Faculty of Medicine - Star Zagora.

Dr. Petya Ivanova Goycheva was born on 06.01.1966 in Stara Zagora. She received her secondary education at the "Hristo Botev" unified secondary polytechnic school - St. Zagora in 1981-1984. Afterwards she was accepted as a medical student at Higher Medical Institute - St. Zagora. She graduated in 1990 with very high grades. She was immediately accepted after open contest as an assistant at the Department of Propedeutics of Internal Medicine (MoF of TrU - St. Zagora) in the First Clinic for Internal Medicine at the University Medical Center - St. Zagora, currently - Endocrinology Clinic, UMBAL "Prof. Dr. St. Kirkovich AD - St. Zagora.

In June 1995 Dr. Petya Ivanova Goycheva completed her medical specialty in Internal Medicine. In December 2000 she acquired a specialty in Endocrinology and Metabolic Diseases. She is fluent in written and spoken English and Russian.

She has numerous participations in international and national scientific forums and postgraduate qualification courses in the specialty.

She is a member of: Bulgarian Society of Endocrinology, Bulgarian Diabetes Association and Bulgarian medical Association.

II. Relevance of the subject and practical significance of the topic

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia as a result of defects in insulin secretion or insulin action or both. Chronic hyperglycemia is associated with long-term damage and dysfunction of a number of organs and systems. The prevalence of DM is increasing worldwide proportionate to population growth, aging, urbanization and obesity. There are currently about 426,000 people diagnosed with diabetes in Bulgaria, which represents 7.9% of the population aged 20 to 79. There was an increase in diabetes prevalence of 20.88% over a 6-year period, or an annual average of about 3.5%. DM causes increased morbidity, mortality and economic costs to society. Among the main health problems that the disease poses are its late complications.

Hyperglycemia generates reactive oxygen species (ROS), which in turn cause damage to cells in multiple ways, and this damage ultimately leads to secondary complications of diabetes mellitus. The involvement of oxidative radicals in the etiology and development of late complications is attributed to toxic effects on the metabolism of lipids, proteins, glutathione, catalase, superoxide dismutase and the antioxidant capacity of plasma.

Clinicians are faced with the difficult task of promptly identifying high-risk patients, analyzing their current condition and correctly determining the subsequent behavior of this group of patients. In this regard, the topic chosen by Dr. Goycheva is extremely relevant, with prerequisites for contribution in scientific research and clinical activity. Early identification of predictors of diabetic complications could be useful markers for clinicians to influence and monitor disease progression.

III. Components of the dissertation:

The dissertation contains 141 standard pages and is illustrated with 15 tables, 31 figures and 3 appendices.

The literature review with a volume of 30 pages purposefully and analytically reflects the current data for the respective indicators. It shows the excellent literary awareness of the doctoral candidate, as well as her ability to systematize and summarize scientific data. A very good impression is made by entering into the intrinsic mechanism of action of individual reactive oxygen species and antioxidants, as well as their role in the pathogenesis of type 2 diabetes melitus and its chronic complications, which correctly motivates the choice of the indicators included in the dissertation work.

Purpose and tasks (on 2 pages): The purpose of the project is presented precisely and clearly. The set 9 specific tasks enable the fulfillment of the set goal.

Materials and methods: the study was presented in 10 pages and was constructed according to the tasks and objectives. The number of observation units - 93 type 2 diabetes melitus patients with disease-specific vascular complications, 16 newly diagnosed type 2 diabetes melitus patients - without vascular complications and 94 healthy volunteers as controls was sufficient for statistical analysis. The inclusion and exclusion criteria allow the elimination of some interfering factors. In all subjects, the biological material was taken according to the standard requirements for patient preparation and venous blood collection for clinical laboratory studies. All methods used in this study are described in detail: clinical, statistical and laboratory analyses. In addition to traditional statistical methods, computational analyses have also been used, which are useful in cases with very large sample sizes and inhomogeneous data sets.

Results and discussion: covered are a total of 70 pages that follow the outlined tasks. For the first time a study of oxidative stress in type 2 diabetes melitus is being conducted on the Bulgarian population. The results are presented systematically, illustrated with figures and tables without overlap of information. The author comments analytically on the obtained results, making a comparison with the data obtained by other domestic and foreign researchers. The dissertation examines many indicators, some of which are new for our country. The brief description of the individual nosological units and complications makes the work understandable for a wider range of readers. The attempt to assess the predictive value of some markers for oxidative stress is also well grounded and statistically supported.

Conclusions (2 pages): based on the obtained results, Dr. Goycheva makes 15 conclusions, mostly of a confirmatory nature, which correspond to the purpose and set tasks. I accept their consistency, logic, scientific and applied clinical and therapeutic value.

The bibliography contains 322 literary sources, of which 3 in Cyrillic, 319 in Latin, 11 by Bulgarian authors. It includes fundamental and leading-edge literary sources from recent years, thus meeting the requirements.

IV. Contributions

The research target of this dissertation is the analysis of the relationship between oxidative stress and chronic complications in type 2 diabetes melitus. The doctorant lists a total of 10 contributions with which I agree. I fully support Dr. Goycheva's statement that research into the role of pro- and antioxidant systems in type 2 diabetes melitus reveals new treatment strategies and is an important trend in modern medicine.

V. Evaluation of the publications and the personal contribution of the doctoral candidate

The doctoral candidate has submitted two scientific publications in which she is the lead author (the first being cited twice, and the second - by 53 author groups) and 3 scientific communications, in two of which she is the lead author. The publications are in peer-reviewed journals, with a high number of citations, which is proof of the value of Dr. Goycheva's scientific research. The publication activity and participation in scientific forums is sufficient for doctoral defence according to the requirements of the Regulations of the TrU - Stara Zagora.

VI. Abstract

The abstract has a total volume of 90 pages and presents all the dissertation's results and conclusions of the set objective and tasks - including tables and graphs. It corresponds adequately to the dissertation and even as a stand-alone read it is sufficiently informative and suited for citations. I have no further comments on its content. The abstract meets the requirements of Trakia University - Stara Zagora.

VII. Remarks and recommendations:

With the hope of further development of Dr. Goycheva's scientific research related to oxidative stress as a pathogenic mechanism for the occurrence of type 2 diabetes melitus and its chronic vascular complications, I allow myself to make some recommendations.

The control group was not age- and BMI-matched with the of type 2 diabetes melitus study population, which questions on some of the comparative analyses. The 94 controls studied are quite sufficient, I believe to form a statistically analyzed 35-40 age- and BMI-matched group. Most conclusions begin with epidemiological data that could easily have been spared

because they are mentioned in another section and are not directly relevant to the conclusions drawn.

VIII. Conclusion:

The dissertation contains academical and clinically applicable results, which represent an original contribution to science and meet all the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ZRASRB), the Regulations for the Implementation of ZRASRB and the relevant regulations of the Trakia University - Stara Zagora.

The dissertation achieves the purpose and tasks. The doctorant has the necessary in-depth knowledge and skills for independent scientific work, which is why I provide my **positive assessment** on the work "**ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN TYPE 2 DIABETES AND ITS VASCULAR COMPLICATIONS**" and propose to the esteemed members of the Scientific Jury to vote positively to award the academic and scientific degree "Doctor" in the doctoral program "Endocrinology", professional field 7.1. Medicine to Dr. Petya Ivanova Goycheva.

11.09.2022, Plovdiv

Reviewer: Associate Professor Mitko Mitkov, MD

