

## СТАНОВИЩЕ

ОТ

Доц. Владимир Николов Андонов, дм.

Медицински Университет - Пловдив

Ръководител Втора Катедра по вътрешни болести

УМБАЛ „Каспела” - Пловдив

Началник Клиника по Гастроентерология

Относно: Дисертационен труд на тема „Роля на оксидативния стрес при тип 2 захарен диабет и съдовите му усложнения” на д-р Петя Иванова Гойчева - докторант на самостоятелна подготовка към Тракийски Университет, Медицински Факултет - Стара Загора, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести и клинична лаборатория.

Кариерен профил на кандидата.

Д-р Петя Иванова Гойчева е завършила медицина във ВМИ - Стара Загора през 1990г. През 1991г. след конкурс започва трудовия си стаж като асистент към Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести и Първа вътрешна клиника към МБАЛ Университетска - Стара Загора. Придобива специалност по „Вътрешни болести” през 1995г., а през 2001г. специалност по „Ендокринология и болести на обмяната”.

Д-р Петя Гойчева е зачислена със заповед на Ректора на Тракийски университет №441/22.02.2022 год. като докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по Пропедевтика на вътрешните болести, Медицински факултет на Тракийски университет - гр. Стара Загора с тема на дисертационния труд „Роля на оксидативния стрес при тип 2 захарен диабет и съдовите му усложнения”.

Дисертационния труд е в обем от 136 печатни страници. В текста на дисертацията са включени 31 фигури и 15 таблици. Дисертацията е правилно структурирана и съдържа всички необходими елементи, като отговаря на

изискванията в Приложение 2 към Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на МФ, ТрУ - Стара Загора.

В литературния обзор подробно са представени съвременни литературни данни за оксидативния стрес, про-оксидантите и антиоксидантите, като е обсъдена връзката им с тип 2 захарен диабет. Разгледани са основни видове свободни радикали и тяхните действия. Описани са източниците на свободните ендогенни и екзогенни радикали и е дадено описание на протекторите на свободните радикали. Подробно са представени някои биомаркери на оксидативен стрес при, измервани чрез спектрофотометрия, EPR или ELISA-методи. Представена е ролята на оксидативния стрес при захарния диабет тип 2 и хроничните му съдови усложнения.

Литературният обзор показва добро познаване на материята. Изложени са съвременни данни по решените и нерешени аспекти на проблема. Подчертана е актуалността и социалната значимост на захарния диабет, както и ролята на оксидативния стрес в патогенезата на заболяването и на хроничните му съдови усложнения.

Целта и поставените девет задачи са формулирани точно. Приложеният подход и използваните съвременни методи на изследване позволяват постигане на поставените цели и задачи.

Изследвани са нивата на оксидативния стрес при пациенти с тип 2 ЗД чрез подбрани показатели, като продукти на липидно перокисление (MDA), на окисление на протеини (протеин карбонилно съдържание) и нуклеинови киселини (съдържанието на 8-OHdG), както и активности на антиоксидантните ензими супероксид дисмутаза (SOD) и каталаза (CAT). Определени са серумните концентрации на прооксидантите (реактивни кислородни видове (ROS), радикали на азотния окис чрез Real time ЕПР-проучване. Показателите са сравнени с тези на група здрави контроли. Акцент в дисертационния труд е поставен върху оксидативния стрес и контрола на заболяването, както и за ролята му в прогресията на хроничните съдови усложнения.

Статистическият анализ е проведен на базата на съвременни статистически методи. С цел изследване и обобщаване на корелациите между прооксидантите и антиоксидантите в групите болни с тип 2 захарен диабет и

здравите контроли е проведен и факторен анализ в програмата R Studio с конструиране на биплот- и корелационен плот-графики.

Резултатите и тяхното обсъждане са около 60% от дисертационния труд. В раздела за обсъждане на собствените резултати последните са разгледани и коментирани в контекста на тези, описани от други автори. Изложението е добре структурирано, логически обвързано с представените резултати, онагледено с фигури и таблици. На базата на проведените изследвания и резултати съвсем логично следват направените изводи. Те са пряко свързани с поставената цел и показват умението на докторанта да обобщава, синтезира и анализира резултатите от научното изследване. Съдържат потвърдителен характер и имат теоретично-приложен принос, свързан с възможностите за използването на показатели за оксидативен стрес като диагностични и прогностични маркери при тип 2 захарен диабет.

Изводите са 15 и са логичен завършек на поставените цел и получените резултати.

Приносите са с оригинален и научно-практически характер.

За първи път у нас е осъществена комплексна оценка на оксидативния стрес при пациенти с тип 2 захарен диабет посредством изследване на серумните нива на различни про- и антиоксидантни агенти. Определена е специфичността, сензитивността, положителната и отрицателната предиктивна стойност на прооксидантните биомаркери като диагностичен тест за откриването на тип 2 захарен диабет със съдови усложнения. Доказана е връзката между оксидативния стрес и хроничните усложнения при тип 2 захарен диабет. Това представя възможност за понижаване и предотвратяване на абнормната продукция на ROS чрез комбинирана терапия със съединения с антиоксидантно действие и използването на тези съединения като потенциални протектори на оксидативния стрес при тип 2 захарен диабет.

Направен е обстоен преглед на научната литература напълно съответстващ на тематиката на дисертационен труд. Литературната справка е съставена от 322 литературни източника, от които 11 на кирилица и 311 на латиница. По-голяма част са публикувани в последните 10 години.

Във връзка с дисертационния труд са представени 2 публикации в научни списания, като една от тях с импакт фактор. Д-р Петя Гойчева е участвала в 2 национални форума с доклади и постери по темата.

След запознаване с предоставеният ми дисертационен труд считам, че той отговаря на критериите и изискванията, посочени в Закона за развитие на академичния състав в Република България и в Правилника за неговото прилагане за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“.

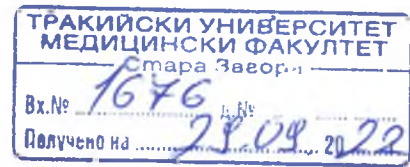
Поради гореизложеното убедено давам своята положителна оценка за дисертационния труд и предлагам на уважаемото Научно жури да гласува положително за получаването на образователната и научна степен 'Доктор' на д-р Петя Иванова Гойчева.

07.09.2022г.

Гр. Пловдив

Изготвил становището

/доц. д-р Вл. Андонов, дм./



## STATEMENT

By Prof. Dr. Vladimir Nikolov Andonov, MD

Medical University - Plovdiv

Head of the Second Department of Internal Medicine

UMBAL "Kaspela" - Plovdiv

Head of Gastroenterology Clinic

Regarding the dissertation work on the subject:

**"Role of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and its vascular complications"**

**Petya Ivanova Goycheva**, doctoral candidate in independent preparation at the Department of Propedeutics of Internal Medicine and Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Trakia University – St. Zagora

Candidate's career profile

Dr. Petya Ivanova Goycheva graduated in medicine at the Higher Medical Institute - St. Zagora in 1990. In 1991 after a competition, she began her work experience as an assistant at the Department of Propedeutics of Internal Medicine and the First Internal Clinic of the UMBAL "Prof. Dr. St. Kirkovich AD - St. Zagora. In June 1995 she completed her medical specialty in Internal Medicine. She acquired a specialty in "Internal Diseases" in 1995, and in 2001 - specialty in "Endocrinology and metabolic diseases".

Dr. Petya Ivanova Goycheva was enrolled by order of the Rector of Trakia University No. 441/22.02.2022. as a doctorant in independent preparation at the

Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine of Trakia University - Stara Zagora, with the topic of the dissertation "Role of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and its vascular complications".

The dissertation is 136 pages, illustrated with 31 figures and 15 tables. It is structured in a standard way and contains all the necessary elements, thus fully meeting the requirements formulated in Appendix 2 to the Regulations for the implementation of Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ZRASRB) of the Medical Faculty, Trakia University - Stara Zagora.

In the literature review, modern literature data on oxidative stress, prooxidants and antioxidants are presented in detail, and their relationship with type 2 diabetes mellitus is discussed. Major types of free radicals and their actions are reviewed. The sources of free radicals - endogenous and exogenous - are described and a description of free radical protectors is given. Some biomarkers of oxidative stress in the disease, measured by spectrophotometer, EPR or ELISA-methods, are presented in detail. The role of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and its chronic vascular complications is presented.

The literature review shows a good knowledge of the subject. Contemporary data on the resolved and unresolved aspects of the problem are presented. The actuality and social significance of diabetes mellitus, as well as the role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease and its chronic vascular complications, are emphasized.

The goal and the nine tasks set are precisely formulated. The applied approach and the used modern research methods enable the achievement of the set goals and objectives.



Oxidative stress levels in patients with type 2 diabetes melitus were investigated by selected indicators, such as lipid peroxidation products (MDA), protein (protein carbonyl content) and nucleic acids oxidation products (8-OHdG content), as well as antioxidant activities enzymes superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT). The serum concentrations of pro-oxidants (reactive oxygen species (ROS), nitric oxide radicals ( $\bullet$ NO)) were determined by Real time EPR-study. The indicators were compared with those of healthy controls. The emphasis in the dissertation work was placed on oxidative stress and the control of the disease, as well as its role in the progression of chronic vascular complications.

The statistical analysis was carried out on the basis of modern statistical methods. In order to study and generalize the correlations between pro-oxidants and antioxidants in the groups of patients with type 2 diabetes melitus and healthy controls, a factor analysis was carried out in the R Studio program with construction of biplot and correlation plot - graphs.

The results and their discussion are about 60% of the dissertation work. In the discussion section her own results are evaluates and compared in the context of those described by other authors. The presentation is well structured, logically linked to the presented results, illustrated with figures and tables. Based on the conducted research and results, the conclusions drawn follow quite logically. They are directly related to the set goal and show the doctoral candidate's ability to summarize, synthesize and analyze the results of scientific research. They contain a confirmatory character and have a theoretic and applicable contribution related to the possibilities of using indicators of oxidative stress as diagnostic and prognostic markers in type 2 diabetes mellitus.

The 15 conclusions made and are a logical conclusion of the set goal and the results obtained.

The contributions are original and have a scientifically-practical character.

For the first time in our country, a complex assessment of the state of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus was carried out by means of a study of the serum levels of various pro- and antioxidant agents. The specificity, sensitivity, positive and negative predictive value of pro-oxidant biomarkers as a diagnostic test for the detection of type 2 diabetes mellitus with vascular complications were determined. The link between oxidative stress and chronic complications in type 2 diabetes has been proven. This presents an opportunity to reduce and prevent the abnormal production of ROS by combination therapy with compounds with antioxidant activity and the use of these compounds as potential protectors of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus.

A comprehensive review of the scientific literature was made, fully corresponding to the subject of the dissertation work. The literary reference is composed of 322 literary sources, of which 11 are in Cyrillic and 311 are in English. Most of them were published in the last 10 years.

In connection with the dissertation work, 2 publications in scientific journals are presented, one of them with an impact factor. Dr. Petya Goycheva participated in 2 national forums with reports and posters on the subject.

After familiarizing myself with the dissertation work provided to me, I consider that it meets the criteria and requirements specified in the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and in the Regulations for its Application for the Acquisition of the academic and scientific degree "DOCTOR".

Due to the above, I confidently give my positive assessment of the dissertation work and propose to the honorable Scientific Jury to vote positively



for awarding the academic and scientific degree "DOCTOR" to Dr. Petya Goycheva.



07.09.2022

Reviewer: Associate Professor Vl. Andonov, MD

Plovdiv