

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема *“ПРИЛОЖЕНИЕ НА АНАЛИТИЧНИ МЕТОДИ ЗА ОЦЕНЯВАНЕ НА ВРЪЗКАТА МЕЖДУ КОСТНА ПЛЪТНОСТ, НИВА НА БИОГЕННИ ЕЛЕМЕНТИ И НА ОКСИДАТИВЕН СТРЕС ПРИ ОСТЕОПОРОЗА”*, представен за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” от Светла Петрова Асенова, Катедра по химия и биохимия, Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет – Плевен, Научно направление 4.2 (Химически науки), докторска програма Аналитична химия

Резензент: проф. дхн Васил Симеонов, Факултет по химия и фармация,

СУ „Св. Кл. Охридски”

### *Кратки биографични бележки за докторанта*

Асистент Светла Асенова е родена през 1974 г. Завършва висшето си образование в ХТМУ – София през 2000 г. (магистър по Химични технологии). Заслужава си да се спомене, че Светла Асенова в течение на няколко години след дипломирането си като магистър в ХТМУ успява да получи професионална квалификация като учител по специалност Химични технологии в Техническия Университет – София, магистърска степен по специалност Финанси във Великотърновския Университет, магистърска степен Учител по химия във Факултета по химия и фармация, СУ „Св. Кл. Охридски”, специалност Теоретични основи на медицинската химия в Медицинския Университет – Плевен.

Паралелно с тази активна дейност по допълнителна квалификация и образование Асенова работи първоначално като лаборант и учител в професионална гимназия „Луи Пастър” в Плевен. От 2007 г. Светла Асенова е асистент в катедра Химия и биохимия на Фармацевтичния факултет на Медицинския Университет – Плевен, където работи и в момента.

*Наукометрична оценка на научните трудове на докторанта, използвани в дисертационния труд*

Докторант Светла Асенова посочва в материалите по дисертацията си 6 научни публикации, свързани с дисертационния си труд. Допълнително са посочени 6 участия в научни форуми (3 в чужбина и 3 в България), които също имат отношение към дисертацията. Моята оценка е свързана само с научните публикации.

От шестте научни статии от представения списък две са на български и четири – на английски език. Представените материали за шестте научни форума са както следва: пет на английски и един – на български език.

По отношение на традиционните наукометрични оценки (импакт фактор (IF), квартил (Q), научен ранг на списание (SJR), h - фактор) за публикуваните 6 научни труда докторантът е представил следните наукометрични оценки: 3 от статиите са без оценки за споменатите по-горе показатели, за другите три има данни- три показателя Q4, 2 показателя SJR под 0.2 и един показател IF = 0.2.

Може да се заключи, че макар наукометричните оценки да не са високи, те са достатъчни по изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, където се приема най -общо, че за докторска дисертация са достатъчни поне 2 публикации с наукометрични оценки. Докторант Светла Асенова е изпълнила това общо изискване. Мога само да ѝ пожелаем повече смелост при търсене на издания с по-високи показатели в бъдещата ѝ научна дейност.

В публикуваните 6 труда Асенова е първи автор в една от статиите, втори автор – в четири труда и четвърти в една статия. Колкото и относително да е значението на мястото на даден автор в списъка на съавтори за даден труд (всички съавтори са равностойни в етичния смисъл на съвместната работа), все пак е прието да се оценява относително поне приносът на даден съавтор по позицията му в списъка от автори. В този смисъл може да се заключи, че Светла Асенова има съществен принос за изработването и публикуването на трудовете, включени в дисертационния труд.

Макар че проектната дейност често пъти не е свързана директно с изработването на конкретен дисертационен труд, струва ми се уместно да се отбележи, че активността на докторант Светла Асенова в това отношение е твърде добра и че трите посочени научни проекта се отнасят към темата на дисертацията. Проектите са финансирани от Шуменския Университет (2 проекта) и Медицинския Университет – Плевен (1 проект).

По публикуваните статии е открит един цитат.

#### *Приноси на дисертационния труд на Светла Асенова*

Представеният дисертационен труд на Светла Асенова е написан на 208 страници, включва 44 таблици, 39 фигури, 174 цитирани литературни източника, както и няколко приложения с таблици с експериментални данн и анкетни карти, използвани в изследванията по темата на дисертацията. Самата дисертация е разделена на традиционните секции Литературен обзор, Цел и задачи, Материал и методи, Резултати и обсъждане, Заключение, Изводи, Приноси, Публикации, свързани с дисертационния труд, Приложения и Библиография. Представен е и автореферат на дисертационния труд, който напълно съответства на съдържанието на самата дисертация.

Целта на дисертацията е актуална, тъй като е свързана с обществено значим здравен проблем - остеопения и остеопороза при пациенти – жени в постменструална възраст. Към проблема е използван модерен и информационно добре обоснован подход – получаване на мониторингови данни за важни клинични показатели чрез добре подбрани и достъпни аналитични методи за голям брой обекти (пациенти), като анализът е осъществен от докторант Светла Асенова, а не се е разчитало на готови бази данни. Така е изпълнена първата информационно важна задача – надежден мониторинг и осигуряване на база данни за следващия етап от изследването – статистическа оценка, класификация, моделиране и интерпретиране на получените данни за пациенти с остеопороза. Важно е да се отбележи, че този втори информационен етап е осъществен с използване на класически едновариационни статистически методи (анализ на вариации ANOVA, корелационен и регресионен анализ), както и с методи на многовариационната статистика, познати с най-новото си обобщено название „машинно обучение“ или хеометрия. Използваните хеометрични подходи са основно йерархичен кластерен анализ, нейерархичен кластерен

анализ (K-means mode), факторен анализ. Тези методи помагат за специфична интерпретация на мониторинговите клинични данни, както по отношение на обектите на изследване (пациенти), така и по отношение на характеристиките, които ги описват (променливи в изследването). Прави впечатление от изложеното в дисертационния труд, че докторант Светла Асенова се е справила успешно с двата основни информационни стълба в изследването – химичния анализ и статистическата интерпретация на клиничните данни. Така тя е реализирала двата главни принципа на докторантурата като образователна и научна степен.

Съществените приноси на дисертационния труд на Светла Асенова могат да се обобщят по следния начин:

- Предлагане на нов оригинален маркер за бърза оценка на степента на развитие на заболяването от остеопороза, базиран не на индивидуални серумни концентрации на мед и цинк, а на тяхното отношение; това е допълнителен маркер спрямо класическите маркери, способстващ диагностичната практика;
- Разработване на регресионен модел, описващ зависимостта между костна плътност (важен диагностичен фактор) и два допълнителни маркера (АОА- антиоксидантна активност) и индекс на телесната маса ВМІ (това са по-обща и достъпни параметъра, които не са специфични за заболяване от остеопороза); адекватният модел може да служи за предсказване на изменение на костната плътност при предварително познаване на АОА и ВМІ;
- Използването на хеометрични подходи е позволило идентифицирането на групи на подобие (фенотипове) от пациенти с изменена костна плътност, но в различна степен за всяка идентифицирана група на подобие; това класифициране чрез кластериране би позволило по-обстойно обобщение на заболяването и на неговите ефекти върху пациентите; допълнително са идентифицирани специфични за всеки фенотип параметри, което допринася за изясняване на специфичната роля на всеки клиничен параметър за състоянието на отделните групи от пациенти (фенотипове).

Посочените според рецензента приноси съвпадат с тези, дефинирани от докторанта, което е гаранция за тяхната адекватност.

### *Забележки и въпроси към дисертационния труд*

Дисертационният труд е написан стегнато и без грешки, но както при всеки научен труд и тук могат да се зададат някои въпроси за изясняване на съдържанието:

1. Защо се провежда стандартизиране на изходните аналитични данни преди прилагане на методите на многовариационната статистика?
2. Какъв е физическият смисъл на регресионните коефициенти в един многовариационен регресионен модел?
3. Защо кластерирането не се разглежда като типичен класификационен метод?

### *Заклучение*

Докторант Светла Асенова е осъществила оригинално изследване, съчетаващо експериментално определяне на редица клинични параметри, свързани със състоянието на остеопения и остеопроза и статистически анализ на получените мониторингови данни. Допълнително са проведени анкетни проучвания, свързани със заболяването и отношението на пациенти и контролни групи към начина на живот и последствията от заболяването. Светла Асенова се е справила с отделните етапи на изследването и е усвоила нов и интересен подход за интерпретация на клинични данни.

Моето заключение за дисертационния труд на Светла Асенова е положително като са спазени изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и правилниците за неговото приложение. Ще гласувам „за” присъждане на образователната и научна степен „доктор” на Светла Петрова Асенова по направление 4.2 Химически науки, докторска програма Аналитична химия.

София, 12.08.2024 г.

Рецензент: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

проф. дхн Васил Симеонов

## REVIEW

of the PhD thesis entitled” Application of analytical methods for assessment of the relationship between bone density levels of biogenic elements a oxidative stress in conditions of osteoporosis” presented for awarding of the educational and scientific degree “PhD” to Svetla Petrova Asenova , Chair of chemistry and biochemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven, Scientific trend 4.2 (Chemical sciences), PhD program Analytical chemistry

Reviewer: Prof. Dr. Vasil Simeonov, DSs, Faculty of Chemistry and Pharmacy, University of Sofia

### *Short biographic notes about the PhD candidate*

Assistant Prof. Svetla Asenova is born in 1974. She completes her high education at HTMU –Sofia in 2000 as MS in Chemical technologies. It is worth noting that she receives several additional qualifications as teacher in chemical technologies (Technical University – Sofia), master degree in financing (University of Veliko Tarnovo), master degree teacher in chemistry (Sofia University) and qualification in theoretical backgrounds of medical chemistry (Medical University – Pleven).

Parallel to this activity in receiving additional qualification Asenova is working first as laboratory member and teacher at professional gymnasium “Louis Pasteur “- Pleven and since 2007 is assistant professor in Chair Chemistry and biochemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven till present day.

### *Scientometric assessment of the scientific publications used in the dissertation*

Svetla Asenova presents in the dissertation a list of 6 publications used in her study. Additionally, 6 participations at national (3) and international (3) meetings are presented as part of the dissertation. My assessment deals only with the published scientific studies.

Two out of all six publications are in Bulgarian and the other four – in English language. The presentations at the scientific meetings are, respectively, five in English and one – in Bulgarian language.

Considering the traditional scientometric ranking (impact factor IF, quartile Q1-4, science journal rank SJR, h-factor) Svetla Asenova presents following assessment for the published papers: 3 of the presented papers are without any assessment by the ranks mentioned above and the other 3 are properly assessed (all of them are with Q4 indicator, 2 of them have SJR less than 0.2 and one of the papers has  $IF = 0.2$ ). These indicators fulfill the requirements presented by the University authorities.

It could be concluded that the scientometric assessments although not very high, are sufficient to meet the requirements of the Law for development of the academic staff in Republic of Bulgaria where it is generally accepted that two published papers with scientometric indicators are good enough for the defence procedure of the dissertation. This requirement is realized by the publications presented by Svetla Asenova. I would like to wish her more courage in searching for journals with higher indicators in her future scientific activity..

In the published 6 papers Asenova is first author in one of the papers, second author – in other four papers and fourth author in one paper. The meaning of the author's position in the list of co-authors for a certain study is quite relative (all co-authors are equal in the ethic mean of a joint study), it is generally accepted to assess the contribution of a certain author by his/her position in the authors list. Having this in mind, it could be concluded that Svetla Asenova has a significant contribution in all stage of completing the papers included in the dissertation.

Although the project participation is not often related to the accomplishment of a PhD thesis, it seems logic to me to mention that the activity of Svetla Asenova in this respect is very high and three of the projects mentioned in the documents are directly related to the dissertation theme. The projects are financed by University of Shumen (2 projects) and Medical University – Pleven (1 project).

No citations of the published papers were found till now.

#### *Contributions of the PhD dissertation of Svetla Asenova*

The PhD thesis presented is written on 208 pages and includes 44 tables, 39 figures, 174 cited reference sources as well as several supplements (experimental data tables and questionnaires used in the experimental work on the dissertation). The dissertation itself is

divided into traditional sections like Literature survey, Aims and tasks, Materials and methods, Results and discussion, Conclusion, Outlook, Contributions, Publications related to the dissertation, Supplements and References. An abstract of the dissertation is presented, which corresponds completely to the dissertation content.

The major goal of the dissertation is very up-to-date since it is related to a socially substantial health issue – osteoporosis of female patients in post menstrual age. The problem is treated in a modern and informational well defined way – experimentally obtained monitoring data for important clinical indicators by the use of well chosen and accessible analytical methods for a large number of objects (patients) as the PhD student is using own data sets and not ready data bases. Thus, the first information task is accomplished (reliable monitoring for creation of data base) and the system is ready for the second information task – statistical assessment, classification, modeling and interpretation of the data obtained. It is important to note that this second information stage is realized by using classical univariate statistical methods (ANOVA, correlation and regression or dispersion analysis) as well as by application of methods of the multivariate statistics known recently as machine learning approaches or chemometrics. The chemometrics methods applied are mainly hierarchical cluster analysis, non hierarchical clustering (K-means mode), factor analysis. These methods help in specific interpretation of the monitoring clinical data with respect both to the objects of the study (patients and to the parameters describing them (variables). It is obvious that Svetla Asenova succeeded in managing and applying both information aspects of her study – chemical analysis and statistical data interpretation. In such a way she realizes both major principles of a PhD doctoral study – to serve as educational and scientific degree.

The most significant contributions of the dissertation could be summarized in the following way:

- Suggestion for a new original marker for rapid assessment of the level of development of osteoporosis condition based not on individual serum concentration of copper and zinc but on their relation; this could be an additional marker to the classical markers for diagnostics;
- Development of a regression model describing the relationship between the bone density (an important diagnostic factor) and two additional markers (antioxidative activity AOA



and body mass index BMI being general and accessible parameters but not specific for osteoporosis condition); the adequate model could be used for prediction of bone density changes if the parameters AOA and BMI are preliminary known;

- The use of chemometric methods made it possible to identify similarity groups (phenotypes) of patients with varying bone density but in different level for each identified group; this conditional classification could allow more reliable generalization of the condition and the respective impact on the patients; additionally specific for each phenotype parameters are identified which contributes for clarification of the specific role of each clinical parameter for the condition of each separate phenotype.

The contributions pointed out by the reviewer coincide in many aspects with those defined by the PhD candidate. This is a guarantee for their adequateness.

#### *Comments and questions to the dissertation*

The dissertation is written correctly and without significant errors but as in any scientific work some questions are due in order to clarify some aspects of the content:

1. Why a standardization of the input raw data is necessary in order to carry out correctly the chemometrics methods?
2. What is the physical sense of the regression coefficients in a multivariate regression model?
3. Why is clustering not considered as a typical classification method?

#### *Conclusion*

The PhD candidate Svetla Asenova has realized an original study, which combines experimental determination of a series of clinical parameters related to the osteoporosis condition and, additionally, statistical analysis of the data obtained. Several analyses of questionnaires related to the condition and the attitude of patients and control groups towards the life style and the consequences of the medical problem. Svetla Asenova accomplished successfully the basic stage of the research and learned new approaches for clinical data interpretation.

My final conclusion concerning the dissertation of Svetla Asenova is positive as all requirements of the Law for development of the academic staff in Republic of Bulgaria are kept. I shall vote “Yes” for awarding the educational and scientific degree “doctor” to Svetla Petrova Asenova in scientific trend 4.2 (Chemical sciences), PhD program Analytical Chemistry.

Sofia, 12/08/2024

Reviewer: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Prof. Dr. Vasil Simeonov. DSc