

**РЕЦЕНЗИЈА**  
**НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „УЛОГАТА НА ВИТАМИНОТ Д**  
**КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КОВИД-19 И НЕГОВА ПОВРЗАНОСТ СО**  
**ВОСПАЛИТЕЛНИТЕ БИОМАРКЕРИ“,**  
**ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,**  
**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ - ШТИП**

Со Одлука број 0206-386/3 од 31.5.2022 година, донесена на 55. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, формирана е Комисија за оценка на докторската дисертација со наслов „Улогата на витаминот Д кај пациенти со КОВИД-19 и негова поврзаност со воспалителните биомаркери“, на англиски јазик “The role of vitamin D in patients with COVID-19 and its relationship with the inflammatory biomarkers”, пријавена и изработена од м-р Анкица Поп-Костова, студент на трет циклус студии на студиската програма Биомедицина, во следниов состав:

- проф. д-р Милка Здравковска – претседател
- проф. д-р Татјана Рушковска – член и интерен ментор
- проф. д-р Ицко Ѓоргоски – член и екстерен ментор
- проф. д-р Ивица Смоковски – член
- проф. д-р Ѓорѓи Шуманов – член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

### ИЗВЕШТАЈ

#### 1. Анализа на трудот

Докторската дисертација со наслов „Улогата на витаминот Д кај пациенти со КОВИД-19 и негова поврзаност со воспалителните биомаркери“ претставува оригинален труд кој е пријавен и изработен од м-р Анкица Поп-Костова. Докторската дисертација е напишана на 100 страници, во А4 формат, со вкупно 17 табели, 4 слики и 148 библиографски единици.

Содржината во трудот ги опфаќа следните поглавја: Вовед, Преглед на литературата, Цел на истражувањето, Методи на истражувачката работа, Резултати, Дискусија, Заклучок и Користена литература.

Докторскиот труд содржи и кратко резиме на македонски и на англиски јазик.

Во понатамошниот тек од овој извештај презентира се краток осврт за секое од овие поглавја.

Кандидатката Анкица Поп-Костова го започнува *Воведниот дел* од својата докторска дисертација со генерални информации за појавата на вирусот SARS-CoV-2 и пандемијата на КОВИД-19. Кон крајот на 2019 година во градот Вухан, провинција Хубеи во Кина, беа регистрирани неколку случаи на пневмонија со непозната етиологија. Многу бргу оваа непозната болест се прошири и во другите провинции на Кина. Веќе на почетокот од 2020 година болеста излезе од границите на Кина и молскавично почна да се шири низ целиот свет. На 7 јануари 2020 година еден нов корона вирус беше идентификуван во примерок од брис од грло, подоцна именуван како SARS-CoV-2. Во февруари 2020 година, СЗО воспостави номенклатура на новонастанатото заболување предизвикано од SARS-CoV-2 како коронавирусна болест 2019 (КОВИД-19). Состојбата многу бргу се влошуваше во светски рамки и поради тоа во февруари 2020 година СЗО прогласи пандемија од КОВИД-19, како итен здравствен проблем од меѓународен интерес.

SARS-CoV-2 се карактеризира со висока контагиозност, при што постои изразена варијабилност во клиничката слика кај пациентите. Истражувајќи за причинителот и текот на болеста научниците дојдоа до претпоставка и сознание дека витаминот Д игра значајна улога кај ова заболување. Токму кон можностите на витаминот Д и неговата поврзаност со клиничката слика и текот на болеста кај пациенти со КОВИД-19 е насочено вниманието при изработката на оваа докторска дисертација.

Понатаму во воведниот дел, кандидатката пишува за витаминот Д како микронутриент кој, освен тоа што е неопходен за одржување на здравјето на коските, има особено значајна улога и за функцијата на имуните клетки, особено во модулирање на воспалителниот одговор кај вирусни инфекции. Најновите сознанија укажуваат дека добар статус на витамин Д е поврзан со пониски концентрации на про-воспалителниот цитокин интерлеукин 6 (IL-6), кој игра значајна улога во синдромот на акутен респираторен дистрес (ARDS) предизвикан од КОВИД-19.

Во следниот дел од воведот кандидатката пишува за SARS-CoV-2 како агенс којшто ја предизвикува болеста КОВИД-19. Овој вирус припаѓа на лозата Б од родот  $\beta$ -коронавируси. Коронавирусите се релативно големи, обвиткани, RNA вируси (~30kb). Поради присуството на гликопротеински „шила“, нивната мембрана има изглед на круна. Две третини од геномот на SARS-CoV-2 кодира два полипротеина, pp1a и pp1ab, коишто се расцепуваат во 16 неструктурни протеини. Една третина од геномот на SARS-CoV-2, кодира четири основни структурни протеини и неколку дополнителни протеини.

Четири структурни протеини на SARS-CoV-2 се:

- Спајк (S) гликопротеини,
- Мали плик протеини (E),
- Мембрански / матрикс (M) протеини и
- Нуклеокапсидни (N) протеини.

Податоците од литературата говорат за антивирусното дејство на витамин Д, којшто директно ја оневозможува вирусната репликација, а исто така има и антивоспалителен и имуномодулаторен ефект.

Во рамките на оваа докторска дисертација кандидатката Анкица Поп-Костова ја истражува токму поврзаноста помеѓу витаминот Д и воспалителните маркери кај пациенти со КОВИД-19 со различна тежина на клиничката слика.

Во следното поглавје од својот докторски труд, *Преглед на литературата*, кандидатката Анкица Поп-Костова најпрвин пишува за улогата на витамин Д кај вирусни инфекции генерално, каде што се вклучени функционални имунорегулаторни механизми, интеракција со клеточни и вирусни фактори, поттикнување на автофагија и апоптоза, како и генетски и епигенетски промени. Исто така, забележано е дека недостаток на витамин Д е многу поприсутен кај пациенти со тежок облик на КОВИД-19 за кои е потребна итна хоспитализација. Согласно на ова, со рандомизирани контролирани испитувања е покажано дека суплементацијата со витамин Д значително го намалува ризикот од инфекции на респираторниот тракт. Секако, одговорот кон суплементација со витамин Д во голема мерка варира помеѓу индивидуите поради разликите во биолошките варијабилности, како што се етничката припадност, возраста, сезонските варијации, индексот на телесната маса, внесувањето на одредени лекови, основната концентрација на витаминот Д, генетиката и видот на додатоци од витамин Д.

Понатаму, кандидатката презентира преглед на достапната литература која се однесува на циркуирачките ензими и воспалителните биомаркери кај пациенти со КОВИД-19. Клиничките податоци јасно покажуваат дека вирусот влијае врз повеќе органи и системи, како што се белите дробови, срцето, бубрезите, црниот дроб, нервниот систем и крвните садови. Пациенти со КОВИД-19 развиваат абнормален инфламаторен одговор кон вирусната инфекција, што кај дел од нив може да доведе до мултиорганска инсуфициенција. Повисоките вредности на циркуирачките ензими во серумот се поврзани со полош клинички статус и намалено преживување кај пациенти со КОВИД-19. Покрај класичните параметри: број на леукоцити (white blood cells - WBC) и брзина на седиментација на еритроцити (Se), параметрите кои што најчесто се користат за следење на воспалителниот процес и еволуцијата на сепса се: лактат дехидрогеназа (LDH), Ц-реактивен протеин (CRP), прокалцитонин (PCT), и од неодамна интерлеукин 6 (IL-6) и феритин (FER). Серумскиот CRP е важен воспалителен маркер којшто значително се покачува кај пациенти со потешка клиничка слика на КОВИД-19.

По обемниот литературен преглед, кандидатката ги дефинира **Целите на истражувањето**.

Основната цел на оваа докторска дисертација е да се изврши анализа на концентрациите на витаминот Д кај пациенти со КОВИД-19, паралелно со вредностите на циркулирачките ензими AST, ALT, GGT, LDH, CK и CK-MB, вредностите на инфламаторните биомаркери Ц-реактивен протеин (CRP) и интерлеукин 6 (IL-6), бројот на леукоцити (white blood cells - WBC), брзината на седиментација на еритроцити (Se), феритинот (FER) и серумското железо (iron - IRN), зависно од тежината на клиничката слика.

Во рамките на оваа примарна цел се дефинирани следните специфични цели:

- Да се анализира меѓусебната зависност, односно степенот на корелација помеѓу испитуваните параметри, зависно од тежината на клиничката слика кај пациентите со КОВИД-19;
- Да се анализира половата разлика во однос на испитуваните параметри, исто така зависно од тежината на клиничката слика кај пациентите со КОВИД-19;
- Преку рано идентификување на факторите на ризик за прогресија кон тешка клиничка слика или смрт да дадеме придонес кон одлуките за третман на пациентите со КОВИД-19.

За реализација на детерминираниите цели на својата докторска дисертација, во следното поглавје **Методи на истражувачката работа**, магистер Анкица Поп-Костова ги презентира: дизајнот на студијата, материјалите и методите, како и карактеристиките на пациентите кои се вклучени во оваа студија и детално го објаснува начинот на изведување на истражувањето.

Оваа студија е дизајнирана како ретроспективна опсервациска студија. Студијата е започната по одобрувањето од страна на Етичката комисија при Јавната здравствена установа Градска општа болница „8-ми Септември“ – Скопје. Период кој е опфатен во оваа студија е септември – декември 2020 година.

Услови за влез во студијата се следните: мажи и жени на возраст од 25 до 66 год., без претходни заболувања, со потврдена дијагноза на КОВИД-19. Сите случаи беа пријавени за амбулантски преглед и лекување на Инфективната амбуланта и Тријажниот центар во болницата. Лесните случаи беа следени и лекувани преку дневна болница, а тешките случаи беа хоспитализирани во болницата на одделите за лекување од КОВИД-19.

Оваа студија вклучува:

А група - асимптоматски и лесни случаи на пациенти со КОВИД-19 и

Б група - средно тешки и тешки случаи на пациенти со КОВИД-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа.

И двете групи вклучуваат пациенти со позитивен PCR-тест.

Критериуми за исклучување од студијата се следните: пациенти со хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), пациенти со хронична бубрежна болест на дијализа, пациенти со дијабет, бремени жени и пациенти со карцином.

Кај секој пациент е направен рутински преглед со мерење на виталните параметри (телесна температура, кислородна сатурација, срцев ритам, крвен притисок) и земање на материјал за крвни анализи (Se, комплетна крвна слика, стандардни биохемиски анализи, определување на серумскиот интерлеукин 6, феритин, CRP и витамин Д).

За статистичка обработка на резултатите е користена програмата SPSS.

Во поглавјето *Резултати* кандидатката ги систематизира резултатите од своето истражување и истите прегледно ги презентира во 17 табели.

Во ова поглавје се прикажани:

- Резултатите за двете испитувани групи пациенти,
- Анализите на корелација помеѓу испитуваните параметри во рамките на секоја од двете групи испитувани пациенти и
- Половите разлики во рамките на секоја од двете групи испитувани пациенти.

Во поглавјето *Дискусија* кандидатката ги дискутира резултатите од своето истражување во контекст на податоците од литературата.

Кај пациентите со инфекција со SARS-CoV-2 често пати се среќаваат компликации како што се пневмонија, респираторна инсуфициенција и акутен респираторен дистрес синдром. Иако патофизиологијата која што лежи во основата на тешката форма на

КОВИД-19 останува недоволно осознаена, акумулираните докази покажуваат дека хиперинфламаторен синдром предизвикува фулминантно и фатално ослободување на цитокини, кои пак се поврзани со сериозноста на болеста и неповолниот краен исход. Притоа, клучното прашање е: Како да се препознае оваа состојба и рано да се интервенира кај пациентите со КОВИД-19 кај кои постои зголемен ризик од развој на компликации и цитокинска бура? Одговор на ова прашање се резултатите од лабораториските анализи преку кои ги следиме вредностите на воспалителните биомаркери и циркулирачките ензими. Резултатите од овие анализи даваат значајни информации според кои може да се прогнозира каква форма на КОВИД-19 ќе развие пациентот – дали асимптоматска до лесна форма којашто се третира во домашни услови, или пак тешка форма на болеста за која ќе биде неопходно сместување во болничка установа. Во овој контекст, значаен е придонесот на оваа докторска дисертација каде што со обработка на добиените податоци од пациентите кои ги исполнија критериумите за влез во студијата кандидатката Анкица Поп-Костова успеа да ја потенцира и потврди важноста на определувањето на циркулирачките ензими и воспалителните биомаркери кај пациентите со КОВИД-19.

Тековните податоци укажуваат дека хиперимуната реакција која води до цитокинска бура, клинички специфицирана со лимфопенија, ткивно оштетување, респираторна инсуфициенција, шок и откажување на органите, е причината за фатален исход кај пациенти со КОВИД-19. Со цел да истражи како да се дојде до подобра клиничка грижа за овие пациенти, во својата докторска дисертација кандидатката Анкица Поп-Костова ги обработува лабораториските манифестации кај овие пациенти при првиот преглед, коишто ќе бидат корисни за прецизно дефинирање на понатамошниот клинички тек и лекувањето.

Поконкретно, резултатите од оваа докторска дисертација покажаа дека пациентите кои развиваат средно тешка и тешка клиничка слика, при првиот преглед имаат сигнификантно повисоки средни вредности на црнодробните ензими AST и GGT во однос на пациентите од Група А (асимптоматски и лесни случаи). Клиничките податоци покажуваат дека кај пациентите кои развиваат особено тешка клиничка слика на КОВИД-19 се јавуваат бројни компликации, вклучително и оштетување на црниот дроб, но исто така и хематолошки, кардиоваскуларни и респираторни нарушувања, секундарни инфекции, нарушувања на белодробната функција и појава на електролитен дисбаланс. Сите овие компликации водат кон фатален исход на КОВИД-19.

Резултатите од оваа докторска дисертација покажаа исто така дека пациентите кои развиваат средно тешка и тешка клиничка слика на КОВИД-19 при првиот преглед имаат сигнификантно повисоки средни вредности на LDH во однос на пациентите од Група А (асимптоматски и лесни случаи). Абнормалните вредности на LDH не само што можат да резултираат од црнодробно и срцево оштетување, туку можат да предочат оштетувања и на други органи, како и намалена оксигенација. Бидејќи LDH е присутна и во белодробното ткиво, покачените нивоа забележани кај КОВИД-19, но и кај други вирусни респираторни инфекции, може да претставуваат ран показател за степенот на оштетување на белите дробови, што може да влијае и врз крајниот клинички исход. Врз основа на вредностите на LDH, може многу рано да се процени ризикот од механичка инвазивна вентилација.

Пациентите со веќе постоечки срцеви заболувања имаат поголем ризик за развој на акутен кардиоваскуларен синдром во рамките на КОВИД-19. Неодамнешните истражувања покажаа дека SARS-CoV-2 може да предизвика акутна болест слична на миокардитис кај инаку здрав пациент. Срцевите биомаркери се силно поврзани со воспалителните маркери, што укажува на тоа дека срцевите биомаркери можат да ја следат севкупната сериозност на болеста и дисфункцијата на повеќе органи и органски системи.

Пандемијата од КОВИД-19 го преоптовари здравствениот систем во многу земји во светот, но истовремено иницираше бројни клинички студии со цел да се добијат веродостојни податоци за карактеристиките на болеста и да се воспостават соодветни протоколи за лекување. Постои релативно голема варијабилност на податоците добиени од овие студии, во прв ред поради тоа што резултатите од истражувањата се под влијание на демографските фактори, достапните ресурси на здравствените системи, а

исто така влијае и самиот дизајн на студиите. Резултатите од докторската дисертација на м-р Анкица Поп-Костова покажаа дека пациентите кои подоцна ќе развијат средно тешка и тешка клиничка слика, при првиот преглед имаат сигнификантно повисоки вредности речиси за сите воспалителни маркери во однос на асимптоматските и лесните случаи. Постојат бројни податоци дека серумските концентрации на CRP се асоцирани со сериозноста на клиничката слика кај пациенти со КОВИД-19, при што зголемените нивоа на CRP се поврзани со прекумерно производство на воспалителни цитокини. Во тој правец и резултатите од оваа докторска дисертација покажуваат дека зголеменото ниво на IL-6 е во тесна врска со сериозноста на клиничката слика и овој параметар особено добро ги идентификува пациентите кои ќе еволуираат кон потешки форми на КОВИД-19. Од клиничка гледна точка се смета дека нивоата на IL-6 корелираат со респираторната инсуфициенција, што е во согласност со резултатите од неодамнешните студии. Ова говори дека SARS-CoV-2 активира вродени и адаптивни имунолошки одговори, што резултира со ослободување на IL-6 и други цитокини, зголемена васкуларна пропустливост и респираторна инсуфициенција. Во согласност со овие податоци, резултатите од истражувањето на м-р Анкица Поп-Костова ја потврдија позитивната корелација помеѓу CRP и IL-6, што беше забележано и кај двете групи пациенти.

Железото е микроелемент од суштинско значење за сите живи клетки, бидејќи има клучна улога во бројни метаболни процеси, вклучувајќи синтеза, репарација и транскрипција на ДНК, производство на енергија, транспорт и складирање на кислород и детоксикација на лекови. Феритинот служи за врзување на железото и негово складирање во биолошки достапна форма за виталните клеточни процеси, истовремено штитејќи ги протеините, липидите и нуклеинските киселини од потенцијалната токсичност на слободното железо. Меѓутоа, постојат исто така бројни докази дека воспалителните процеси во организмот предизвикуваат промени во хомеостазата на железото. Овие промени се регистрираат и кај пациенти со КОВИД-19 манифестирани со високи серумски концентрации на феритин и ниски концентрации на серумското железо. Статистичката обработка на податоците од оваа докторска дисертација покажа дека вредностите на феритин се сигнификантно повисоки кај пациентите од група Б и дека серумското железо покажува сигнификантна инверзна корелација со CRP и IL-6 кај група А. Ваква корелација не е присутна кај група Б, најверојатно поради драматичната клиничка слика кај овие пациенти и прилично големите интер-индивидуални разлики. Овие резултати се во склад со податоците од поновата литература каде што хиперферитеринемичниот синдром е опишан како една од главните манифестации на тешката форма на КОВИД-19 која може да резултира со фатален исход, сугерирајќи ја потребата од евалуација на нивото на феритин како параметар асоциран со инфекција и инфламација.

Се чини дека SARS-CoV-2 првично користи механизми за затајување на имунитетот, што кај некои пациенти е проследено со имунолошка хипер реакција и цитокинска бура, како заеднички патоген механизам на синдромот на акутна респираторна болест (ARDS) и синдромот на системски инфламаторен одговор (SIRS), без оглед на етиолошкиот фактор. Во таа смисла, заштитниот ефект на витамин Д е покажан во многу состојби поврзани со пневмонија, хиперпродукција на цитокини и ARDS. Има с поголем број на податоци кои покажуваат поврзаност помеѓу серумскиот 25(OH)D, којшто претставува широко прифатен маркер за статусот на витамин Д во организмот и различните клинички исходи на КОВИД-19, односно сериозноста на клиничката слика и морталитетот, што е презентирани во клинички студии и мета-анализи. Свкупно, пациентите со КОВИД-19 кај кои е регистриран недостаток на витамин Д (вклучувајќи и тежок недостаток) определен при прием во болница, покажале зголемен ризик од респираторен дистрес и смрт од респираторна инсуфициенција или други компликации. Овие опсервации ги потврди и м-р Анкица Поп-Костова, со резултатите презентирани во рамките на својата докторска дисертација. Овде е од особена важност да се истакне временската рамка на нејзиното истражување, а тоа е периодот септември – декември 2020 година, кога најголем дел од овие сознанија не беа достапни, туку само можеа да се насетат во клиничката пракса.

Заштитната улога на витаминот Д се чини дека се должи во значителен дел на локалното дејство на активниот метаболит на витамин Д,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  т.е. калцитриол, врз системот ренин-ангиотензин преку директен ефект врз експресијата на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (ACE2). Ова претставува една особено значајна опсервација поради фактот што ACE2 е идентификуван како функционален рецептор за SARS-CoV-2. Можната улога на генетските варијанти, генската експресија и епигенетските фактори коишто се поврзани со ACE2 и патофизиологијата на КОВИД-19 се предмет на научен интерес. Во овој поглед, варијантите на ACE2 за кои е познато дека се поврзани со хипертензија и други кардиоваскуларни болести би можеле исто така да бидат одговорни за варијациите во клиничката слика на КОВИД-19.

ACE2 е важен регулатор на ренин-ангиотензин системот (RAS). ACE2 е дел од двојниот RAS систем кој се состои од оската ACE-AngII-AT1R и оската ACE2-Ang-(1-7)-Mas. Активираната оска ACE-AngII-AT1R може да доведе до проинфламаторни и профибротични ефекти во респираторниот систем, васкуларна дисфункција, миокардна фиброза, нефропатија, како и дефекти во секрецијата на инсулин и зголемена инсулинска резистенција. Се претпоставува дека инфекцијата SARS-CoV-2 ја намалува активноста на ACE2, што резултира со токсична акумулација на AngII што пак може да предизвика ARDS или фулминантен миокардитис. Активирање на оската ACE2-Ang-(1-7)-Mas од друга страна, има антиинфламаторно, антифибротично, антиоксидативно, како и заштитно дејство врз васкуларната функција, миокардна фиброза, нефропатија, панкреатитис и инсулинска резистенција. Така, рамнотежата помеѓу овие две оски, што може да биде под влијание на возраста, полот и етничката припадност, како и индексот на телесна маса може да влијае на одговорот на КОВИД-19.

Особено важно и директно релевантно за предметот на истражување во рамките на оваа докторска дисертација е дека витаминот Д, преку модулирање на ACE2, може да ги ублажи ARDS и акутните повреди на белите дробови, вклучително и оние предизвикани од SARS-CoV-2. Имено, експериментална студија ја покажала заштитната улога на витамин Д при акутно белодробно оштетување преку зголемување на нивото mRNA на VDR и ACE2. Значи, витаминот Д како ендокрин модулатор, би можел да предизвика активност на оската ACE2-Ang-(1-7)-Mas и да го инхибира ренинот и оската ACE-AngII-AT1R, а со тоа да демонстрира потенцијална заштитна улога против ARDS.

Има повеќе докази дека полот и половите хормони влијаат врз многу компоненти од циркулирачкиот и ткивниот RAS, вклучително и ACE2. Така на пример, покажано е дека естрогенот го модулира локалниот RAS во атријално миокардно ткиво изолирано од постари лица, манифестирајќи протективни ефекти, делумно преку зголемување на експресијата на ACE2. Од друга страна, андрогенот може да ја зголеми експресијата на трансмембранската серин-протеаза 2 (TMPRSS2), што делува во правец на фаворизирање на инфекцијата. Според тоа, хормоналните и генетските фактори може да доведат до поголема активност на ACE2 кај жените и TMPRSS2 кај мажите, со што барем делумно се објаснува подобриот исход и пониската стапка на смртност кај жени со КОВИД-19. Имено, како што се ширеше пандемијата, разликите во однос на тежината на клиничката слика и смртноста од КОВИД-19 помеѓу машката и женската популација стануваа област на активно истражување. И навистина, бројни студии и анализи покажуваат дека морбидитетот, сериозноста на болеста и смртноста на мажите поради КОВИД-19 биле значително повисоки од оние на жените.

Освен влијанието врз циркулирачкиот и ткивниот RAS, полова разлика постои и во однос на имунолошкиот одговор. Генерално, вродениот и стекнат имунолошки одговор се поефикасни кај жените отколку кај мажите, што може да им обезбеди на жените поефикасна одбрана, фаворизирајќи го вирусниот клиренс. Сугерирано е дека витаминот Д делува на начин зависен од естроген во контролирањето на диференцијацијата на регулаторните Т клетки. Притоа е покажано дека естрогенот ја зголемува експресијата на VDR во CD4+Т клетките и ја намалува експресијата на CYP24A1, ензим кој го инактивира витаминот Д. Витаминот Д освен тоа предизвикува посилен инхибиција на производството на проинфламаторни цитокини и поголемо зголемување на антиинфламаторните цитокини

во лимфоцитите кај жени со мултиплекс склероза во споредба со пациентите од машки пол.

Понатаму, голем број пациенти со КОВИД-19 покажуваат тешки кардиоваскуларни оштетувања, а оние со веќе постоечки кардиоваскуларни заболувања се чини дека имаат зголемен ризик од смрт. Естрогенот има познати заштитни ефекти врз кардиоваскуларниот систем со посредство на естрогенските рецептори, што резултира со активирање на ендотелијална азотен оксид синтаза. Сите овие дејства со посредство на естроген може да претставуваат дополнителна причина за полово специфичните разлики во исходот на КОВИД-19.

Резултатите од докторската дисертација на м-р Анкица Поп-Костова се во согласност со податоците од литературата за полово специфичните разлики во однос на исходот на КОВИД-19. Имено, во нејзиното истражување и во двете групи испитувани пациенти мажите беа побројни во однос на жените. Меѓутоа, и покрај заштитната улога на хормоналните и генетските фактори, дел од жените сепак развиваат тешка клиничка слика на КОВИД-19. Но, ако во оваа докторска дисертација ги погледнеме вредностите на витаминот Д кај група Б – средно тешки и тешки случаи на пациенти со КОВИД-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа ќе увидиме дека постои значителна и високо сигнификантна разлика во однос на концентрациите на витамин Д помеѓу мажи и жени. Имено, вредностите на витаминот Д помеѓу мажи и жени се разликуваат просечно за околу десет единици, односно жените од оваа група имаат особено изразен недостаток на витамин Д при развој на потешка форма на болеста. Според нашите сознанија, досега во литературата не постои сличен податок за постоење на полово разлика во однос на концентрациите на серумскиот витамин Д при прв преглед кај пациенти со КОВИД-19 кои понатаму ќе развијат средно тешка и тешка клиничка слика на КОВИД-19. Оваа опсервација во рамките на докторската дисертација на м-р Анкица Поп-Костова произлегува од специфичниот, оригинален дизајн на студијата, како и тесната и добро дефинирана временска рамка за реализацијата на истражувањето, што претставуваат силни страни на оваа клиничка студија.

Претпоследното поглавје од докторската дисертација се однесува на *Заклучоците*, односно во него се сумирани и презентирани сите главни сознанија од истражувањето, согласно претходно детерминираните цели. Врз основа на добиените резултати од истражувањето и нивната дискусија, кандидатката сублимира сет од 12 релевантни заклучоци, како и еден генерален општ заклучок.

Последното поглавје во докторскиот труд од м-р Анкица Поп-Костова претставува *Користена литература*, каде што се цитирани 148 библиографски податоци, главно од понов датум, но и базични литературни единици преку кои се добиваат соодветни сознанија за истражувачката актуелност на оваа тематика.

## 2. Научен придонес

Научниот и стручен придонес на докторската дисертација на м-р Анкица Поп-Костова иницијално се состои во тоа што кандидатката успеа да ја истакне важноста на клиничко-биохемиските анализи за пациентите со КОВИД-19. Вредностите на циркулирачките ензими и воспалителните биомаркери се од особена важност за следење на третманот и прогноза на исходот на болеста, а добиените резултати од оваа докторска дисертација се во согласност со резултатите од светската литература. Дополнително, недостатокот на витамин Д значително ја зголемува можноста за сериозно заболување по инфекција со SARS-CoV-2, при што интензитетот на инфламаторниот одговор е поголем кај пациентите со недостаток на витамин Д. Овие резултати се исто така во согласност со податоците од најновите истражувања во светот.

Еден сосема нов податок којшто произлезе од истражувањето на кандидатката Анкица Поп-Костова е резултатот за постоење на полово разлика во однос на статусот на витамин Д кај пациентите со потешка клиничка слика на КОВИД-19. Овој интересен и интригирачки податок претставува значаен научен придонес на оваа докторска дисертација, за чие подетално разбирање и толкување ќе бидат неопходни подлабоки

истражувања. Генерално, резултатите презентирани во рамките на оваа докторска дисертацијата претставуваат научна основа за понатамошни базични и клинички истражувања со кои ќе се расветлат механизмите кои се во основа на овој феномен.

Освен тоа, идентификувањето на факторите на ризик за прогресија кон тешка болест или смрт е од фундаментално значење за практичното управување со пациентите со КОВИД-19. За таа цел, кандидатката реализирала добро дефинирана клиничка студија, а добиените резултати од своето истражување ги компарира со релевантни податоци од литературата. На тој начин, резултатите презентирани во оваа докторска дисертација претставуваат значаен придонес кон развојот и усогласувањето на протоколите за лекување и следење на пациентите со КОВИД-19.

### **3. Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот**

Рецензирани научноистражувачки трудови (најмалку два) кои се резултат на истражувањата во рамките на изработката на докторската дисертација, објавени во меѓународни научни списанија или меѓународни научни публикации.

Со резултати од својата докторска дисертација кандидатката м-р Анкица Поп-Костова досега ги објавила следните рецензирани научни трудови:

1. Pop-Kostova, Ankica and Ruskovska, Tatjana (2021) *Clinical significance of circulating enzymes in patients with COVID-19*. Knowledge - International Journal, 47.4. pp. 611-616.
2. Pop-Kostova, Ankica and Ruskovska, Tatjana (2021) *Inflammatory biomarkers in patients with COVID-19*. Knowledge - International Journal, 49 (4). pp. 595-600.



## ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Врз основа на евалуацијата на доставениот докторски труд на кандидатката м-р Анкица Поп-Костова, запишана на трет циклус докторски студии на студиската програма Биомедицина, со наслов „Улогата на витаминот Д кај пациенти со КОВИД-19 и негова поврзаност со воспалителните биомаркери“ на англиски јазик „The role of vitamin D in patients with COVID-19 and its relationship with the inflammatory biomarkers“, Комисијата донесе заклучок дека истиот претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран, јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални резултати во областа на медицината и биомедицината.

Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на **Наставно-научен совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Улогата на витаминот Д кај пациенти со КОВИД-19 и негова поврзаност со воспалителните биомаркери“ од кандидатката м-р Анкица Поп-Костова и да се одобри јавна одбрана на истата.**

## РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

**Проф. д-р Милка Здравковска, претседател, с.р.**

Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Проф. д-р Татјана Рушковска, ментор и член, с.р.**

Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Проф. д-р Ицко Ѓоргоски, екстерен ментор и член, с.р.**

Природно-математички факултет,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

**Проф. д-р Ивица Смоковски, член, с.р.**

Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

**Проф. д-р Ѓорѓи Шуманов, член, с.р.**

Факултет за медицински науки,  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип