

## РЕЦЕНЗИЯ

Във връзка с процедура за заемане на академична длъжност "професор" в област на Висшето образование 7. Здравеопазване и спорт по професионално направление 7.1 „Медицина“ и научна специалност „Кардиология“, за нуждите на Първа Катедра по Вътрешни болести, УС Кардиология и първа клиника по кардиология на УМБАЛ Света Марина, Варна

Член на Научното жури, изготвил рецензията – **проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм**

**Конкурсът за „професор“ по научната специалност кардиология** за нуждите на нуждите на Първа Катедра по Вътрешни болести, УС Кардиология и първа клиника по кардиология на УМБАЛ Света Марина, Варна е обявен в „Държавен вестник“ бр. 28 от 28.03.2023 г.

**Научното жури по конкурса** е назначено със заповед на Ректора на Медицински университет Варна № Р-109-269/25.05.2023 г.

Рецензията е изготвена според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в МУ-Варна.

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на академична длъжност «професор» и правилника на МУ – Варна.

Единствен кандидат е **доц. д-р Мария Негринова Негрева, д.м.н.**, доцент към катедра „Вътрешни болести“, УНС по кардиология и ревматология, Ръководител на УС по кардиология, Първа катедра по Вътрешни болести, МУ-Варна

Декларирам липсата на конфликт на интереси при изготвяне на рецензията.

Не съм установил плагиатство в представените ми за рецензирани трудове.

## Биографични данни

**доц. д-р Мария Негринова Негрева, д.м.н.**, е роден през 1981 год. През 2000 год завършва средното си образование Първа езикова гимназия с основен профил „Английски език“, гр. Варна. Висшето си медицинско образование завършва през 2006 год във Медицински Университет – Варна. **От 2006 год работи като лекар-ординатор, а впоследствие като лекар-асистент** в Първа клиника по кардиология с интензивно кардиологично отделение, УМБАЛ „Св. Марина“-Варна. Академичната си кариера започва в катедра „Вътрешни болести“, УНС по кардиология и ревматология, МУ Варна през 2008 год първоначално като асистент, а от 2016 доцент в същото звено, диплом МУ-Варна. От 2018 год е Ръководител на УС по кардиология, Първа катедра по Вътрешни болести, МУ-Варна.

През 2015. Д-р Негрева придобива образователната и научна степен **„доктор по медицина“** след защитена дисертация на тема: *„Динамика в оксидативния статус при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене“* (диплома МУ-Варна).

След специализация в Медицински Университет-Варна придобива **клинична специалност по кардиология през 2013 год**. В хода на професионалното си развитие има осъществени многобройни участия в национални и международни курсове, пряко свързани с научната специалност и с практическото ѝ приложение, както и допълнителна квалификация в областта на неинвазивната кардиология и ехокардиографското изследване – I Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg, Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, Milano. Има **свидетелство за професионална квалификация – ехокардиография експертно ниво от 2017 год**.

От 2016 год след участие в конкурс и решение на АС д-р Негрева е **доцент по кардиология към Медицински Университет – Варна**.

**През 2022 год след успешно защитена теза ПАРОКСИЗМАЛНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ - РАННИ ОТКЛОНЕНИЯ В КОАГУЛАЦИОННА И ФИБРИНОЛИТИЧНА СИСТЕМА** придобива **научната степен доктор на науките, диплом МУ-Варна**

Към момента доц. Негрева има общ трудов стаж 16 години и половина и заема академичната длъжност „Доцент“ от 7 години.

Доц. Негрева е член на Европейското кардиологично дружество (ЕКД) и на Дружеството на кардиолозите в България, както и на EACVI, EAPCI, ACVC. Член е на редакционната колегия на списания *Thrombosis and hemostasis: Research, Journal of blood disorders, Merit Res. J Med. Med. Sci.*, Рецензент за списания *Clinical and applied thrombosis and hemostasis, Scripta Scientifica Medica*

### **Научно-изследователска дейност**

В хода на **научно-изследователската си дейност** Доц. Мария Негрева има осъществени многобройни **научни участия** в международни и национални форуми, пряко свързани с научната специалност и с практическото ѝ приложение, 17 от които са в Европейски конгреси, където е представяла резултати от собствени проучвания – 6 орални презентации и 11 постерни презентации. 12 от участията на Европейски конгреси са публикувани като пълнотекстови статии или резюмета в реферирани в световните бази данни списания (WOS/Scopus), а 3 - в нереферирани списания с научно рецензиране.

Участвала е в два национални **научни проекта**: "Изследване на приложението на нови математически методи за анализ на кардиологични данни", финансиран от Фонд "Научни изследвания", МОН (КП-06-Н22/5 от 07.12.2018) и „Circulating Histone Proteins as Biomarkers of Disease (CHiP-BiD)“, финансиран от Фонд „Научни изследвания“, МОН (КП-06-ДВ/4 от 15.12.2021)

Доц. д-р Мария Негрева е съавтор в общо **71 научни публикации**, от които 53 са публикувани в чуждестранни списания и 18 в български списания. В 42 публикации е първи автор, а в 16 – втори автор. 21 публикации са реферирани в световните бази данни (WOS/Scopus). Общо 51 публикации са представени за ОНС „Доктор“, АД „Доцент“ и НС „Доктор на науките“. Защитен е дисертационен труд за ОНС „Доктор“ на тема „Динамика в оксидативния статус при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене“ (2014 год.) и дисертационен труд за НС „Доктор на науките“ на тема „Пароксизмално предсърдно мъждене – ранни отклонения в коагулационна и фибринолитична система“ (2022 год.).

#### **За настоящия конкурс са представени:**

- 20 публикации (14 публикации в чуждестранни списания, 4 от които са реферирани в световните бази данни WOS/Scopus), част от които тясно свързани с дисертационния труд за НС „Доктор на науките“;

- хабилитационен труд – монография на тема „Тромбоцити – фундаментални и клинични проекции“, който условно би могъл да се раздели на две части: съвременен поглед върху морфологията и хемостазните функции на тромбоцитите; значение на тромбоцитната патоморфология в клиничната кардиологична практика, където са представени и собствени резултати относно тромбоцитната активност при пароксизмално предсърдно мъждене;
- учебно пособие „Клинична ехокардиография“, в което доц. Негрева е съавтор.

Представена е справка за **Impact Factor** на списанията, в които са публикациите на доц. Негрева и техните цитации. Установени са 60 цитирания (37 в световните бази данни WOS/Scopus). Общият импакт фактор на доц. Негрева е 79.913, от пълнотекстови статии публикувани след защита на НС „Доктор на науките“ – 3.577.

### ***Основни акценти в научно-изследователска дейност***

***Научно-изследователската дейност*** на доц. Негрева е насочена в няколко основни направления - изследването на коагулационни и фибринолитични показатели, както и показатели на тромбоцитна активност, при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене, приложението на математически методи за анализ на кардиологични данни, изследване на ехокардиографски показатели и серумни нива на NT-proBNP при пациенти с имплантиран двукухинен пейсмейкър и други. В този аспект съчетанието в повечето от публикациите на образни методика съвместно със задълбочена клинична характеристика и биомаркери представлява оригинален и задълбочен подход

### **Могат да бъдат изведени следните приноси от научната продукция:**

- Представят се директни и убедителни доказателства за *развитие на ранен значим системен хиперкоагулабилитет в хода на кратките ( $\leq 24$  часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене*, налице както при пациенти с много нисък риск (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score = 0 извън полова характеристика), така и при тези с повишен тромбоемболичен риск (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$  извън полова характеристика) при липса на значими различия в хемостазния профил между двете групи пациенти в тези ранни часове на аритмията. Установените отклонения

предопределят повишен перипроцедурен тромбоемболически риск и при двете групи пациенти (**Публикация № 1 и 3, Показател Г7; Показател E13**).

- Потвърждават се и се надграждат принципните подходи към перипроцедурната антикоагулация, представени в последните препоръки на Европейското дружество по кардиология за лечение на предсърдно мъждане (2020 год.): очертана е ясно необходимост от своевременна *перипроцедурна антикоагулантна терапия до пълно възстановяване на хемостазния профил при всички пациенти с кратък ( $\leq 24$  часа) епизод пароксизмално предсърдно мъждане*, вкл. при много нискорисковите (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score = 0 извън полова характеристика) съобразено с хеморагичния риск; представена е аргументирана потребност от *възможно най-ранен опит за възстановяване на синусов ритъм при пароксизмално предсърдно мъждане* и в този смисъл е показано е, че *подходът „wait and watch“ през първите 24 часа на заболяването, е неуместен* (**Публикация № 1 и 3, Показател Г7; Показател E13**).
- Дадена е обективна предпоставка за клинично търсене на ефективна антикоагулация чрез повлияване активността на FXI и FXII с очакван, дефиниран от ролята им в коагулационната каскада, силно редуциран хеморагичен риск, спрямо утвърдените анти-FIIa и анти-FXa медикаменти (**Публикация № 1 и 3, Показател Г7; Показател E13**).
- Установено е, че плазмената активност на FVIII предоставя добра диагностична възможност за идентифициране появата на пароксизмални епизоди предсърдно мъждане. Клиничното утвърждаване на резултатите ще позволи откриване на пациенти с повишен тромбоемболически риск, оптимизиране на превенцията и намаляване честотата на тромбоемболическите инциденти, асоциирани с пароксизмално предсърдно мъждане (**Публикация № 1, показател Г7; Показател E13**).
- Очертана е възможност за предикция на исхемичен мозъчен инсулт при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждане, основно усложнение на ритъмното нарушение, чрез плазмените нива на TF, FVIII и витронектин. Утвърдена е предиктивната стойност на CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score и възраст на пациента за настъпване на исхемичен мозъчен инсулт (**Публикация № 3, показател Г7; Показател E13**).

- Показана е значимо усилена тромбоцитната активност в първите 24 часа от клиничната изява на пароксизмално предсърдно мъждане чрез установените повишени плазмените нива на  $\beta$ -тромбоглобулин и тромбоцитен фактор-4 (**Публикация № 4, показател Г7**). Тя е сериозна и необходима предпоставка за развитие на хиперкоагулантно състояние, представено от резултатите от (**Публикация № 1 и 3, Показател Г7; Показател Е13; Показател В3**).
- Представен е съвременен поглед върху мегакариопоезата и тромбопоезата, морфологията и хемостазните функции на тромбоцитите. Ясно очертано е значението на тромбоцитната патоморфология в клиничната кардиологична практика, като са представени и собствени резултати относно тромбоцитната активност при пароксизмално предсърдно мъждане (**Показател В3**).
- Показана е възможност за разграничаване на пациенти със сърдечна недостатъчност чрез нелинейни методи на анализ на вариабилността на сърдечната честота, което в клиничната практика ще подобри диагнозата и ранното откриване на заболяването (Публикация № 5, Показател Г8).
- Доказано е ранно левопредсърдно ремоделиране след имплантиран двукухинен пейсмейкър DDDR (до 24-та седмица), като е установено значимо покачване на индекса на левопредсърден обем, както и покачване на серумни нива на NT-proBNP. Размерите и помпената функция не претърпяват съществени ранни промени.
- Приноси свързани с оценка на хемодинамичната характеристика при високо нормално артериално налягане чрез импеданс-кардиография и капилляроскопия (Публикация № 7, Показател Г8) - Получен е доказателствен материал в потвърждаващ, че при лица с високо нормално артериално налягане има по-изразени промени (спрямо нормално артериално налягане) в съдовата стена на макро- и микро ниво, които могат да бъдат оценени с помощта на неинвазивни методи.

#### **Учебно-преподавателска дейност**

**Учебно-преподавателската дейност** на Доц. Негрева е свързана с преподаване кардиология и ехокардиография пред: студенти медици (български и англоговорящи),

специализанти по кардиология. Общата аудиторна заетост според справка предоставена от МУ-Варна надхвърля 100 учебни часа годишно за последните 4 години.

В допълнение доц Негрева е Научен консултант на 1 дипломант с тема на дипломна работа: Приложение на логистичната регресия при моделиране на данни от предсърдно мъждене“ / 07.2015год., ТУ - гр. София, както и научен ръководител на 4 докторанти – 3 докторанти по докторска програма „Кардиология“, 1 докторант по докторска програма „Управление на здравните грижи“

### ***Диагностично-лечебна дейност***

Доц. Негрева има над 16 години трудов стаж и богат опит в клиничната кардиология, неинвазивната сърдечно-съдова диагностика и лечение. Това, което характеризира диагностично-лечебната дейност на кандидата е натрупаният опит и практически познания във всички аспекти на съвременната кардиология – спешна, амбулаторна, с познание и владение на всички методики на неинвазивната функционална и образна кардиология. От впечатляващия брой проучвания и публикации е очевидно, че има вкус към научно-изследователска работа и систематичен анализ на получените данни.

Като следствие на професионалната си реализация доц. Негрева е член на редица научни организации в страната и чужбина – Дружество на кардиолозите в България и Европейско кардиологично дружество.

### ***Съответствие с минималните национални изисквания***

Доц. Негрева е представил попълнена таблица съобразно ППЗРАСРБ. Изпълнението на минималните изисквания по групи показатели е както следва:

- Група А- изпълнена 50т.
- Група Б- не е необходима за АД „професор“
- Група В- кандидатът е включил публикувана монография, с което се покрива необходимият минимум от 100т.
- Група Г- изпълнена с 202 т при минимум 200 т

Показател Г7 Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани

в световноизвестни бази данни с научна информация\*задължителен минимум за клинични специалности - 80 т. Кандидатът набира 135 т.

- Група Д- изпълнена. Кандидатът представя 37 цитирания в чужди източници, 2 - в български монографии и 21 цитирания в български списания, с които събира **680 т.** Така реалният брой точки многократно надхвърля необходимия минимум.

- Група Е- Кандидатът набира 116т., като отговаря на изискванията по всяко направление – научни проекти, обучение на докторанти, участие в подготовката на учебни помагала, специалности

### **В заключение**

В конкурса доц. Негрева се представя като изключителен специалист с достатъчен лекарски, изследователски и преподавателски стаж. Има призната специалност по кардиология, получила е образователна и научна степен доктор по медицина и доктор на науките. Преминала е академичната стълбица до доцент и има значим преподавателски и клиничен опит, както и административен опит като е Ръководител на УС по кардиология, Първа катедра по Вътрешни болести в престижна институция у нас. Доц. Негрева е утвърден кардиолог, владеещ и прилагащ практически всички съвременни методики на функционалната и неинвазивна кардиология. Научните интереси на кандидата са широки, научната му продукция е напълно достатъчна по обем и съдържание, и по нейната значимост, степен на новост и обосновааност на научните достижения, покрива изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности и условия и ред за присъждане на академичната длъжност „професор” Първа Катедра по Вътрешни болести, УС Кардиология, МУ-Варна и първа клиника по кардиология на УМБАЛ Света Марина, Варна. Приносът от научната продукция е съществен, доказателство за което са положителните цитирания в медицинската периодика. Кандидатът членува в престижни национални и международни дружества в областта на кардиологията.

На тези основания подкрепям кандидатурата и предлагам на уважаемите членове на Научното Жури да гласуват положително **доц. д-р Мария Негринова Негрева, д.м.н., да заеме академичната длъжност „професор”** по научната специалност Кардиология, за нуждите на Първа Катедра по Вътрешни болести, УС Кардиология, МУ-Варна и първа клиника по кардиология на УМБАЛ Света Марина, Варна





29.07.2023 г.

проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.

Началник отделение по кардиология към Клиника по  
кардиология на УМБАЛ Света Анна София,

МУ – София

Член на Научното жури