

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. д-р Красимира Илиева Икономова, дм
Национална Многопрофилна Транспортна Болница – София
Началник клинична лаборатория и имунология

Относно

Конкурс за избор за заемане на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“,
Област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално
направление 7.1. Медицина, по научна специалност
КЛИНИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ,
обявен за нуждите на
Факултет „Медицина“, Катедра „Клинична лаборатория“ – МУ – Варна,
публикуван в „Държавен вестник, бр. 59 от 26. 07. 2022 г.

Със Заповед № 381/26.09.2022 на Ректора на МУ – Варна съм определена за официален рецензент. За участие в конкурса са подадени документи от д-р Ирена Димитрова Иванова - началник Клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД – София. За оценка на научно-изследователската, учебно-преподавателската и диагностично-лечебната дейност са приложени критерии за присъждане на научни степени и звания и заемане на академични длъжности в МУ – Варна, които са в съответствие с минималните национални изисквания на Национален център за информация и документация (НАЦИД).

Документацията по конкурса е пълна и съдържа необходимите данни според съществуващите изисквания.

Професионално развитие

Д-р Иванова завършва през медицина през 2003 г. в МУ - Пловдив. От 2003 г. до 2005 г. е ординатор във Вътрешно отделение на МБАЛ „Пазарджик“ АД. От 2005 г. до 2009 г. е специализант в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД - София. От 2009 г. до 2010 г. е специалист по Клинична лаборатория в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“. От 2010 г. до момента е началник Клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“. През 2009 г. д-р Иванова придобива специалност по Клинична лаборатория, а от 2014 г. до 2016 г. е задочен докторант към Катедра „Клинична лаборатория и клинична имунология“, специалност „Клинична лаборатория“, МУ - София, УМБАЛ „Александровска“. През 2016 г. успешно защитава образователна и научна степен „доктор“ в специалност Клинична лаборатория. През 2018 г. придобива специалност „Обществено здраве и здравен мениджмънт“. От 2016 г. до 2021 г. д-р Иванова е хоноруван асистент, специалност Клинична лаборатория, български и английския език в Катедра Клинична лаборатория, МУ - София. От 2016 г. до сега е хоноруван преподавател в специалност „Медицинска химия“ и „Клиничен практикум“ в Природо-математически факултет, Катедра Химия, ЮЗУ „Неофит Рилски“, Благоевград. От 2021 г. - 2022 г. е хоноруван преподавател във Факултет по химия и фармация, Катедра

по аналитична химия, специалност „Клинична химия“, СУ „Св. Климент Охридски“, София.

Научно-изследователска дейност

Научна дейност на д-р Иванова включва над 28 научни статии в медицински списания у нас и чужбина. Тя има 29 участия в международни и национални медицински конгреси и конференции. Има издадена една монография. Научноизследователските проучвания на д-р Иванова включват следните научни направления.

Клинично - лабораторни аспекти в микроелементния анализ

В разработките на д-р Иванова подробно са разгледани лабораторните аспекти от преданалитичния, аналитичния и следаналитичния етап в анализа на микроелементите мед и цинк.

За първи път в страната са проучени биологичните вариации на серумната мед при здрави индивиди в зависимост от географското разположение, тютюнопушене, употреба на алкохол и физическа активност.

В преданалитичния етап на микроелементния анализ важно изискване е предпазване от замърсяване на лабораторната посуда. В трудовете на д-р Иванова е направено е сравнение между четири вида епруветки, широко използвани в практиката при анализа на мед и цинк. Не са установени клинично значими разлики в резултатите за съответните микроелементи. Всички тествани епруветки са годни за анализите, но е необходимо всяка лаборатория да валидира предпочитаните съдове. Това предполага, че биологичните проби за клинично-химичен анализ могат да се използват и за микроелементен анализ. Отпада необходимостта от взимане на материал в отделна епруветка, което е от полза както за работата в лабораторията, така и за пациента.

При изследването на мед в различни биологични матрици - серум, урина, ликвор - кандидатката е обърнала специално внимание на стандартизиране условията в преданалитичния етап. Подчертано е, че 70-80% от грешките в лабораторните анализи са именно в преданалитичния етап. Като най-чести причини се изтъкват слабостите в подготовката на пробата за анализ и по-слабата автоматизация на преданалитичния етап.

По отношение на аналитичния етап в разработките на д-р Иванова са валидирани методи за количествено определяне на мед - пламъкова атомно-абсорбционна спектроскопия (ААС) и електротермична ААС (ЕТ - ААС). Верифициран е и имунотурбидиметричен метод за определяне на церулоплазмин в серум

В трудовете на д-р Иванова е обърнато внимание на белтъците, които спомагат за транспорта на микроелементите – церулоплазмин и албумин. Рутинно в практиката церулоплазминът се определя като концентрация (турбидиметрично или нефелометрично), но все повече се изтъква необходимостта от определянето на белтъка като ензимна активност. Церулоплазминът съществува в 2 форми: апоцерулоплазмин - несвързана с мед белтък и холоцерулоплазмин – белтък, свързан с до 6 атома мед. Медните йони са необходими за активността на церулоплазмина като ферооксидаза. В трудовете на д-р Иванова се доказва, че ензимната активност на церулоплазмина дава по-точна информация при определяне статуса на медта и физиологичната годност на протеина при изпълнение на функциите му.

В разработките на кандидатката се изтъква, че все още микроелементният анализ е ограничен до изследване отклоненията, наблюдавани при редките болести. Натрупването на повече знания за патогенезата на тези заболявания ще доведе до навлизането на микроелементния анализ и в рутинната практика.

Предвижда се въвеждане на високотехнологични методи за анализ с използването на по-малко количество биологичен материал и съкратена предварителна обработка на първичната проба. Нанотехнологиите ще бъдат използвани като неинвазивни подходи за получаване на биологичен материал.

Състояния, свързани с дисхомеостаза на медта в организма

В разработките на д-р Иванова е изтъкнато, че класификация на медната дисхомеостаза е все още непълна и няма ясно разбиране за разпределението на медните йони на клетъчно и системно ниво. Съвременната терминология определя медният дисбаланс по-скоро като токсично кумулиране на несвързана с церулоплазмина мед.

Болестта на Уилсън е рядко генетично заболяване, характеризира с повишени нива на несвързана с церулоплазмина мед и съотношението мед-церулоплазмин. Болестта на Алцхаймер е социално-значимо заболяване, водещо до деменция и засягащо голям брой възрастни индивиди. В своите разработки д-р Иванова представя директно сравнение на статуса на медта при двете заболявания. Установена е нарушена обмяна на медта и при двете състояния, но с различна тежест. Наблюдава се натрупване на свободната фракция на медта, която има цитотоксичен ефект. Проучванията хвърлят светлина върху патогенезата на двете заболявания и изтъкват металохипотезата при невродегенеративните заболявания. В подкрепа на металохипотезата д-р Иванова е направила съпоставка между измерените нивата на серумна мед по региони с броя хоспитализирани лица с болест на Алцхаймер в България и е установена правопрпорционална зависимост между тях.

В разработките на кандидатката е направен преглед на генетичните и придобити отклонения в медната хомеостаза. Генетичните отклонения могат да се проявят с дефицит на мед (Болест на Менкес, MEDNIK синдром, Huppke - Brendel Syndrom) или с медно свръхнатрупване (Болест на Уилсон, Indian Chilohood cirrhosis). Въз основа на доказателства за малки генетични варианти или мутации в гена за АТР7В е направена аналогията между рядкото състояние болест на Уилсън и социално-значимата форма на деменция при болестта на Алцхаймер. Счита се, че индивиди, носещи АТР7В варианти на болестта на Алцхаймер, могат да представляват хетерозиготна форма на болестта на Уилсън.

Предлага се натрупаният опит в лечението при болестта на Уилсън да се приложи и при някои форми на деменция. Терапия с хелиращи медикаменти би доказала причинно-следствената връзка на медните аномалии с етиологията на болестта на Алцхаймер.

Референтни граници за серумна мед и определяне на биологични вариации при здрави българи

Основните насоки в изследователската работа д-р Иванова са свързани с определяне на група показатели за характеризирание на медния статус в организма. Към класическите маркери за проследяване на медната хомеостаза (серумна мед, церулоплазмин и куприуреза) се прибавят нови маркери за определяне на медната обмяна (свободна фракция на медта, активност на церулоплазмина, отношението

мед/церулоплазмин, отношение между концентрация и ензимна активност на церулоплазмина).

От особена важност в трудовете на д-р Иванова е валидирането на методи за микроелементен анализ в серум, урина, ликвор и слюнка.

Съществен принос е определянето на актуални референтни граници за мед и цинк и стойности за оксидазна активност на церулоплазмина в серума на здрава българска популация.

При проследяването на факторите за биологична вариация (географското разположение, тютюнопушене, употреба на алкохол и физическа активност) в трудовете на д-р Иванова се дава представа за взаимодействието между генетичната предиспозиция и влиянието на околната среда. Това спомага за идентифицирането на епигенетичните фактори за всеки пациент. Подчертано е, че определянето на индивидуалния риск е стъпка напред към персонализираната медицина.

Изследване на маркери за стрес, чернодробна и бъбречна увреда, витамини и микронутриенти

Важен аспект от трудовете на д-р Иванова е търсенето на нови и надеждни биомаркери при редица социално-значими заболявания.

В редица изследвания е проследено влиянието на стреса върху продукцията на кортизол в лесно-достъпни биологични материали като слюнка. Подбран е контингент със стерсови професии, работещ на смени като служителите на казина и заварчици. Резултатите показват нормална денонощна динамика в секрецията на кортизола, както при дневните, така и при нощните смени. Отчетени са по-високи общи нива на стрес сред работещите жени, отколкото при мъжете. Резултатите от изследването ще спомогнат за създаване на програми за превенция на стреса на работното място.

Обект на интерес в трудовете на д-р Иванова е изследването на витамин Д. Въпреки че страната ни е с продължително слънцестоене над 8 месеца в годината, пореобладаващата част от българското население е с дефицит или недостиг на витамин Д. Все още няма яснота за влиянието на недостига на витамин Д върху майката и плода. Кандидатката е изследвала здрави бременни жени и е установила, че нивата на витамин Д при бременните жени са подчертано по-високи от тези при небременните. Вероятно по-високите нива на насищане с витамин Д в майчиния организъм са предпоставка за преодоляване на неонаталния дефицит на витамина. При сравняване на здрави индивиди и болни с автоимунни заболявания и в двете групи се отчетени нива в зоната на недостатъчност за витамин Д. Резултатите показват, че имуномодулиращият ефект на витамин Д може да бъде полезен терапевтичен инструмент при лечението на различни автоимунни състояния.

В редица изследвания на д-р Иванова се сравняват нови с класически биомаркери за увреда при болни със ставни, бъбречни и чернодробни заболявания. При пациенти с псориатичен артрит са сравнени три нови биомаркера - матриксна металопротеиназа 3 (MMP3), съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) и хрущялен олигометричен протеин (COMP) с утвърдения възпалителен маркер С-реактивен протеин. VEGF е показва в най-висока степен корелация с С-реактивен протеин, поради което може да се използва като потенциален биомаркер в клиничната практика. При сравняване на уромодулин с утвърдени лабораторни параметри за оценка на бъбречното увреждане, уромодулинът се предлага като потенциален маркер за диагностика и ранна оценка на прогресията на

хроничното бъбречно заболяване. Към генетичните маркери за чернодробно увреждане се предлага изследване на полиморфизма на PNPLA3 ген, който участва в липидния метаболизъм на пациенти със затлъстяване, стеатоза на черния дроб и преддиабет. Носителите на определени варианти на PNPLA3 ген са с по-висок риск от глюкозни нарушения, инсулинова резистентност и метаболитен синдром.

По тематика научните трудове на кандидатката съответстват на научната специалност, по която е обявен конкурса.

В представения списък за съответствие с минималните национални изисквания д-р Иванова е групирала научните си трудове както следва:

Показатели Група А

Дисертационен труд за придобиване на научна степен „доктор” в научната специалност Клинична лаборатория на тема: **Меден статус - лабораторни аспекти и клинично приложение при някои патологични състояния.**

Показатели Група В

Монография, представена във връзка с процедура за хабилиране: **Обмяна на медта – физиологични механизми и клинични приложения.**

Показатели група Г

Публикации и доклади в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Scopus и Web of science) – 12 бр.

Публикации и доклади в нереперирани списания с научно рецензиране или в редактирани колективни томове – 10 бр.

Показатели група Д

Цитирания или рецензии в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Scopus и Web of science) – 4 цитирания

Съответствието на научната продукция на д-р Иванова с количествените и качествени критерии за присъждане на научни степени и звания и заемане на академични длъжности в МУ – Варна и съпоставянето им с минималните изисквания на Националния център за информация и документация (НАЦИД) е представено на табл.1.

Група показатели	Съдържание	Доцент (брой точки)	Точки на кандидата
А	Показател 1	50	50
В	Показатели 3 или 4	100	100
Г	Сума от показателите от 5 до 9	200	225,55
Д	Сума от показателите от 10 до 12	60	60
			Общо: 435,55 т.

Табл. 1

От приложената таблица е видно, че научната продукция на кандидатката отговаря на всички качествени и количествени критерии. Анализът на трудовете и показва достатъчна по обем и качество научна продукция. За рецензиране в конкурса са представени 28 научни труда. В 48 % от тези научните публикации д-р Иванова е самостоятелен или първи автор, в 20 % е на второ място. Представеният от кандидата списък на 29 отпечатани абстракти (14 в България и 15 в чужбина) на научни съобщения от участие на конгреси, потвърждават нейната научноизследователска активност. Единадесет от научните трудове на д-р Иванова са цитирани 42 пъти в български и чужди научни източници.

Д-р Иванова е член на Българското дружество по Клинична лаборатория. Тя е член на Европейското дружество по клинична химия и лабораторна медицина и на Руската федерация по лабораторна медицина. Д-р Иванова е член на редакционната колегия на списание „ Pathology and Laboratory Medicine”.

Учебно-преподавателска дейност

Учебно-преподавателската дейност на д-р Иванова е свързана с учебния процес в МУ – София, ЮЗУ „Неофит Рилски” - Благоевград и СУ „Св. Климен Охридски” – София. Тя е разработвала учебни планове и програми, лекционен курс и упражнения.

Учебната и натовареност включва:

МУ – София, Клинична лаборатория, III курс, Английски език, Медицина - 258 уч. часа, Клинична лаборатория, III курс, Български език, Медицина - 606 уч. часа, Клинична лаборатория, V курс, Български език, Медицина - 90 уч. часа.

ЮЗУ „Неофит Рилски” – Благоевград, Медицинска химия, 4-ти курс, Бакалавър - 465 уч. часа, Клиничен практикум – 135 уч. часа.


СУ „Св. Климен Охридски” Фармация на Английски език, 60 уч. часа.

Заклучение

Въз основа на анализ и оценка на приложената документация считам, че д-р Иванова отговаря напълно на изискванията на закона за развитие на академичния състав в република България и на качествените и количествените критерии за развитие на академичния състав, посочени в правилника на МУ – Варна съобразени с критериите на НАЦИД, за придобиване на академична длъжност „доцент”.

Комплексната оценка на качествата на кандидатката ми дават основание да препоръчам на членовете на уважаемото научно жури да изберат Д-р Ирена Димитрова Иванова д.м. за ДОЦЕНТ по клинична лаборатория в МУ „ Парашкев Стоянов” – Варна

02. 11. 2022



Проф. Красимира Икономова, дм