

РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм
Декан на Медицински Факултет, Тракийски Университет,
Ръководител Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, и
дерматовенерология

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

На д-р Невена Желязкова Янулова

С тема на дисертацията: **”АПОПТОЗА И НЕКРОПТОЗА ПРИ
БЪБРЕЧНОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ“**

Професионално направление: **7.1. Медицина**
Докторска програма: **„Патологоанатомия и цитопатология“**

Научен ръководител:

Проф. д-р Мария Цанева, дм

Кратки данни за докторанта.

Д-р Невена Желязкова Янулова е родена на 21.02.1987 г. През 2006 г завършва Природо-математическа гимназия „Иван Вазов“ гр. Добрич, а през следващата година е приета да следва „Медицина“ в МУ-Варна. Дипломира се през 2013 г и от 2014 г е специализант по Обща и клинична патология с база на специализация УМБАЛ „Света Марина“ гр. Варна. През 2019 г придобива специалност. В периода между 2013-2014 г е лекар в Отделението по патология в МБАЛ Добрич, а от 2019 г – в Клиниката по обща и клинична патология на УМБАЛ „Света Марина“ гр. Варна. Била е последователно хоноруван асистент и асистент в Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология на МУ-Варна. Член е на Български лекарски съюз и Българското дружество по патология. Владее на високо ниво английски език.

Описание, актуалност и значимост на темата.

Дисертационният труд на Д-р Невена Янулова представлява задълбочен и интересен научен труд, акцентиращ върху значението на един в голяма степен изяснен механизъм на клетъчна смърт (апоптозата) и един, който и към момента се проучва на различни нива (некроптозата) при сравнително не честа форма на туморна патология, но с изключително интересна прогресия, диагностични и терапевтични предизвикателства – бъбречноклетъчен карцином (БКК). Представеният материал се състои от следните части: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси на дисертационния труд, публикации свързани с дисертационния труд, използвана литература.

В началото дисертационният труд започва с **въведение**, в което д-р Янулова прави кратък преглед на проблема „бъбречноклетъчен карцином“, видовете клетъчна смърт, както и значението на RIPK3 сигналния път и връзката му при това заболяване и процесите свързани с него.

Следва **литературния обзор**, в който дисертантката внимателно представя статистиката свързана с изследвания от нея карцином според GLOBOCAN, като обсъжда данните за различни страни и България. Описва подредено етиологичните и рискови фактори с акцент върху: генетичната предразположеност и връзката на някои генни алтерации, и известни синдроми при развитието на БКК, а също и социално-значими и хронични възпалителни заболявания. В частта свързана с морфологията, авторката описва макроскопските белези на тумора, съвременната хистологична класификация, а след това и някои от най-важните белези имащи отношение към прогнозата на заболяването.

На следващ етап д-р Янулова разглежда процеса на апоптоза, като най-важната форма на клетъчната смърт, заедно с двата и пътя за индуцирането ѝ – външен и вътрешен път. След като представя в детайли молекулните механизми и значението на апоптозо-индуциращия фактор, отново прави препратка относно значението му при различни неоплазии. Следващото описание е на некроптозата и рецептор-взаимодействащите протеин кинази (RIPK), като тук са представени някои от най-съвременните разбирания и процеси при осъществяването на този механизъм на клетъчна смърт, клетъчните пътища, както и морфологични белези. Внимателно е описано участието на RIPK3 в клетъчното сигнализиране и неговите тумор-промотиращи и тумор-репресивни функции.

Главата завършва с кратко заключение, в което д-р Янулова извежда препратка към следващата глава, заключаваща се в хипотезата за необходимостта от допълнителни задълбочени проучвания върху ролята на RIPK3 по отношение развитието на туморите, прогресията, метастазите, възникването на рецидиви, както и на анти-туморния имунитет при БКК, а също и на корелацията ѝ с клинично-морфологичните показатели.

Целта на дисертацията е да се проучи имунохистохимичната експресия на маркера за апоптоза, apoptosis-inducing factor (AIF) и маркера за некроптоза, Receptor interacting protein kinase 3 (RIPK3) при пациенти с бъбречноклетъчен карцином и да се определи прогностичната им стойност. Представени са шест задачи – пряко свързани с целта на дисертацията, като задача 1 е определена да се извърши на базата документално проучване, задачи 2, 3, 4 и 5, включват морфологична и имунохистохимична оценка в тъканни проби, а задачи 6 цели да нализира маркера за апоптозата, AIF и маркера за некроптоза, RIPK3 във връзка с преживяемостта на пациентите и да се определи прогностичната им роля при бъбречния карцином. Целта и задачите са подбрани адекватно и точно, планирането им е напълно съпоставимо с описаните в литературния обзор акценти и дискусабилни моменти.

В представените **методи и материали** дисертантката използва случаи от Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология на Медицински Университет – Варна, както и информация от електронна база данни „MultiLab“ на Университетска болница „Св.Марина“ – Варна. Подбрани са 80 пациента с БКК, разпределени в три групи, като са описани хистологичният тип, наличие и площ на туморни некрози, тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs), съдова инвазия и степен на диференциация, TNM стадия. В допълнение и на трите групи пациенти са изследвани нивата на имунохистохимична експресия на AIF и RIPK3, включително и на четиринадесет от хистологично верифицираните далечни метастази. Внимателно са посочени критерии за категоризиране на всеки показател, описани са имунохистохимичната методика, компоненти и протоколи, както и методика за отчитането им. В края е дадено описание на подбраните статистически методи на изследване, както и избраният програмен продукт.

Следва главата „**Резултати и обсъждане**“, където представените данни следват логически поставената цел и задачи. Описани са резултатите касаещи клиничко-морфологични характеристики на пациентите с бъбречноклетъчен карцином, като са обсъдени различните видове находки, съпоставени с описаните в литературата проучвания. Потърсени са статистически достоверни разлики при тези сравнения, като такива са установени при Т-стадия и съпоставянето му с диференциацията на тумора, площта на некрозата, тумор-инфилтриращите лимфоцити, съдовата инвазия. Също така е потвърдена връзката между туморната некроза и хистологичния вариант на карцинома, тумор-инфилтриращите лимфоцити и съдова инвазия при пациентите с БКК и локализацията. И още се установява зависимост между тумор-инфилтриращите лимфоцити и пола на пациентите, съдовата инвазия и локализацията на БКК, степента на диференциация, хистологичния вариант на БКК и съдовата инвазия. В допълнение, по отношение на преживяемостта на пациентите е потвърдена връзка с възрастта, пола, степента на разпространение на туморната некроза и съдовата инвазия, както и с Т-стадия на БКК. Обсъдени нагледно с голям брой чартове са и някои тенденции, както и резултати показващи липса на достоверност, но с клинични и прогностично значение.

На следващ етап са обсъдени находките свързани с експресията на AIF в туморната тъкан на БКК, в съседната нетуморна тъкан и в далечните метастази, като е извършен анализ и дискусия на средните стойности на експресията на AIF в туморната тъкан и съседната, нетуморна тъкан. Установени са редица сигнификантни резултати и тенденции, като всички те са онагледени със снимков материал на ИХХ реакция, диаграми и таблици. Сравненията са извършени на база цитоплазмена и ядрена експресия и корелирани с всички показатели събрани от дисретантката.

И в последващата подглава по същия начин се представя и анализира информацията получена от изследването експресия на RIPK3 в туморната тъкан на БКК, в съседната нетуморна епителна тъкан и в далечните метастази, като и тук се отчитат сравненията между адrena и цитоплазмена експресия на маркера и клиничко-морфологичните находки и преживяемостта при пациентите.

В глава „**Изводи**“ д-р Янулова формулира **18 извода**, като всички те са базирани на получените преди това обсъдени резултати, значителна част от които сигнификантни.

Приносите на дисертационния труд са разделени на две групи: научни приноси с оригинален характер, където авторката е представила **два приноса**, както и научни приноси с практическо-приложен характер – общо **пет приноса**, като тук можем да посочим, че както те, така и предходните два могат да бъдат използвани в рутинната оценка, проследяване и предикция на тези пациенти.

В обобщение може да заключим, че дисертационният труд е актуален, интересен и задълбочен, а темата му, описанието на научния план, както и изпълнението, доказват значимостта на избраната тема и приложението от направените изводи и приноси.

Представени са още **2 научни публикации**, в които д-р Янулова е първи автор.

Дисертационният труд е написан на общо 169 страници и е онагледен с 65 фигури и 80 таблици. Библиографията включва 266 литературни източника, 5 от които на кирилица, а останалите на латиница.

Въз основа на по-горе изложеното считам, че дисертационният труд на д-р Янулова представлява **изключително задълбочена, интересна и напълно завършена научна разработка със сигнификантни резултати и изводи, както и приложимост в диагностичната и клинична практика.**

Давам своята положителна оценка и ще гласувам „За“ присъждане на ОНС „доктор“ на д-р Невена Желязкова Янулова в Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, Докторска програма: „Патологоанатомия и цитопатология“, като призовавам и останалите членове на уважаемото Научно жури да я подкрепят.

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

9.12.2024
Стара Загора

Проф. д-р Юлиан Руменов Ананиев, дм