До

Научно жури,

определено със Зап № Р-109-357/ 25.10.2024 г.

на Ректора на Медицински университет

„Проф. П. Стоянов“ - Варна

Проф. д-р Димитър Райков, д.м.н.

На Ваш протокол N:1/04.11.2024

Приложено представям:

СТАНОВИЩЕ

относно дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

от Доц. д-р Деян Людмилов Дженков, д.м., доцент към Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна

Определен за член на Научното жури/заповед № Р-109-357/ 25.10.2024 г. на Ректора на МУ „Проф. П. Стоянов“ Проф. д-р Димитър Райков, д.м.н.

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт. Професионално наравление 7.1 Медицина. Научна специалност 03.01.03 „Патологоанатомия и цитопатология“

Тема: “АПОПТОЗА И НЕКРОПТОЗА ПРИ БЪБРЕЧНОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ”

Автор: д-р Невена Желязкова Янулова

Форма на докторантурата: редовна форма

Катедра: Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология

Научен ръководител: Проф. д-р Мария Цанева, д.м.

I. Кратки биографични данни за кариерното развитие на кандидата

Д-р Невена Желязкова Янулова е родена в град Добрич. Завършва средно образование с отличие в Природоматематическа гимназия "Иван Вазов" в същия град с профил биология и химия. През 2013 г. придобива магистърска степен, специалност "Медицина" в Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна с отличие. Започва работа в МБАЛ-Добрич, като в периода 2014 г. до 2018 г. е специализант в Катедра по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна. През 2015 г. е избрана за хоноруван асистент, а от 2019 (2020) г. е редовен асистент към Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология към МУ-Варна. Специалист е по Обща и клинична патология от януари 2019г. Работи като лекар-асистент към Клиника по Обща и клинична патология в УМБАЛ „Св.Марина" ЕАД – Варна от 2019 г. От 2020 година е зачислена за редовен докторант към катедрата по Обща и клинична патология на МУ-Варна

Като асистент д-р Янулова участва активно в учебната работа на катедрата, провежда практически занятия по Обща и клинична патология на медици, дентални медици и фармацевти на български език.

Д-р Янулова е зачислена със заповед № Р-109-444/ 28.10.2020 за редовна докторантура на тема „Апоптоза и некроптоза при бъбречноклетъчен карцином“. Във връзка с дисертационния си труд има две пълнотекстови публикации в българско списание.

Д-р Янулова е член на Българското дружество по Патология.

II. Общо представяне на кандидата

Представените материали на електронен и хартиен носител отговарят на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в МУ Варна от 2018 година по Процедура за придобиване на ОНС „доктор" в МУ Варна. Докторантът е положил изпит за докторантски минимум по специалност „Обща и клинична патология" на 25.02.2022г. с отлична оценка. Докторантът е отчислен с право на защита със Заповед № Р-109-357 от 25.10.2024г.

III. Оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на тема „Апоптоза и некроптоза при бъбречноклетъчен карцином" е добре структуриран с обособени основни елементи: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси на дисертациония труд, публикации и използвана литература. Той е написан на 169 стандартни страници и е онагледен с 80 таблици и 65 фигури, като литературните източници включват 266 заглавия, от които 5 на кирилица и 261 на латиница.

Темата на дисертационния труд изследва най-честия тумор на бъбрека с клиникоморфологичен анализ и търсене на биомаркери експресиращи се в туморната тъкан свързани с апоптоза и некроптоза с оглед на прогнозиране на биологичното поведение и възможност за терапевтично повлияване на туморите.

Литературния обзор е изчерпателен, актуален, насочен към обстойно разглеждане на епидемиологията, в света и в България, разпределението по пол, генетичната предразположеност с разглеждане на девет синдрома свързани с развитие на туморите на бъбрека, рисковите фактори, съвременните класификация на СЗО, които са интегрирани и са свързани с морфологични, имунохистохимични и молекулярни биомаркери с прогностични и предиктивни параметри на бъбречноклетъчния карцином. Отделно са разгледани и общо процесите на апоптоза с апоптозоиндуциращия фактор и некроптоза медиирана от RIPK3, които са главната цел в настоящото изследване по отношение на участието им при развитието на бъбречноклетъчния карцином.

Целта е дефинирана ясно с използване на диагностицирани биопсични случаи на бъбречноклетъчен карцином се анализира полуколичествено имунохистохимичната експресия на конкретни маркери за апоптоза и некроптоза. Случаите са разпределени в три групи, съобразно с хистологичния вариант на карцинома: 20 случая с папиларен карцином, 21 пациенти с хромофобен и 39 със светлоклетъчен карцином на бъбрека.

Получените резултати са оценени спрямо морфологични показатели като хистологичен тип, степен на диференциация, локализация и стадий, наличие и площ на туморни некрози, присъствие на тумор-инфилтриращи лимфоцити и съдова инвазия. Морфологичните находки са съпоставени с клинични характеристики на пациентите, като пол, възраст и преживяемост. Използваните методи са съвременни, съобразени с целта и задачите.

Собствените резултати са представени следвайки реда на формулираните задачи. След представянето на резултатите по всяка от задачите е направено обсъждане и съпоставка с данните от литературата.

Д-р Янулова установява, че цитоплазмената експресия на AIF в туморните клетки е по-висока от нуклеарната, но липсва разлика спрямо околната на тумора тъкани. Нуклеарната експресия на AIF не корелира с никой от изследваните клинико-морфологични показатели, докато цитоплазмената експресия е в зависимост от възрастта, стадия и липсата на туморни емболи.

При RIPK3 също установено е цитоплазмено ниво в туморните клетки, по-високо от ядреното съдържание, но е по-ниско в сравнение с околната на тумора тъкан.

Цитоплазмената експресия на AIF има отношение към лимфоваскуларната инвазия и авансиране на тумора, докато цитоплазмената експресия на RIPK3 е свързана с диференциацията и появата на лимфоваскуларна инвазия.

Д-р Янулова е постигнала резултати, които са основа за интерпретации в тази област в бъдеще. Резултатите са систематично описани, логически подредени по реда на получаването им. Получените резултати са оригинални. В дискусията е направено обстойно сравнение на получените резултати с публикуваните в литературата данни.

IV. Оценка на публикациите и личния принос на докторанта

Д-р Янулова е автор на 2 пълнотекстови публикации в български списания, като е единствен автор в едно от тях и първи автор във втората публикация.

V. Автореферат

Авторефератът на дисертационния труд е изготвен съгласно изискванията на Правилника на академичния състав на МУ-Варна, като отразява адекватно и в достатъчен обем състоянието на изучавания проблем, поставените цел и експериментални задачи, използваните методи за тяхната практическа реализация, получените резултати, тяхното аналитично описание и интерпретиране на собствените данни, както и направените авторски изводи и приноси.

VI. Обща оценка за съответствието по отношение на задължителните условия, количествените критерии и наукометричните показатели, съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му.

Спазени са количествените наукометрични критерии за ОНС „Доктор", съгласно ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и Правилника на МУ-Варна - необходим е общ сбор от 30 точки: показател Г (публикации) - 30 точки.

Заключение

Като член на научното жури, давам положителна оценка за придобиване на научна степен „доктор" от д-р Невена Желязкова Янулова. Представените дисертационен труд, автореферат и публикувани научни трудове отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ) и Правилника на МУ-Варна. Дисертационният труд засяга актуален в научно и клинично отношение проблем, а направените заключения са с потенциал за бъдещи проучвания в областта.

20.12.2024 год.

доц. д-р Деян Дженков, д.м

To the Attention of:
The Scientific Jury,
Determined by Order No. R-109-357/25.10.2024
of the Rector of the Medical University of Varna,
Prof. Dimitar Raykov, MD, DSc

Regarding Protocol No. 1/04.11.2024

Attached, please find the following:

OPINION

Regarding the dissertation for awarding the educational and scientific degree "Doctor"
By Assoc. Prof. Deyan Lyudmilov Dzhenkov, MD, PhD, Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology, Medical University of Varna

Appointed as a member of the Scientific Jury/Order No. R-109-357/25.10.2024 of the Rector of the Medical University of Varna, Prof. Dimitar Raykov, MD, DSc.

Professional field 7.1 Medicine; Scientific specialty 03.01.03 "Pathology and Cytopathology"

Subject: APTOPOSY AND NECROPTOSIS IN RENAL CELL CARCINOMA

Author: Dr. Nevena Zhelyazkova Yanulova

Form of doctoral studies: full-time

Department: General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology

Scientific supervisor: Prof. Maria Tsaneva, MD, PhD.

I. Brief biographical data about the candidate's career development

Dr. Nevena Zhelyazkova Yanulova was born in Dobrich. She graduated with honors from the Ivan Vazov High School of Natural Sciences and Mathematics in the same city with a biology and chemistry profile. In 2013, she obtained MD at the Medical University of Varna (MU-Varna) with honors. She started working at the Dobrich Hospital, and from 2014 to 2018, she was a resident at the Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology at MU-Varna. In 2015, she was elected as a part-time assistant, and since 2020, she has been a full-time assistant at the Department. She has been a specialist in General and Clinical Pathology since January 2019. She has been working as an assistant physician at the Clinic of General and Clinical Pathology at the St Marina University Hospital - Varna since 2019. Since 2020, she has been enrolled as a full-time doctoral student at the Department of General and Clinical Pathology at MU-Varna.

As an assistant, Dr. Yanulova actively participates in the educational activities of the department, conducting practical classes in General and Clinical Pathology for physicians, dentists and pharmacists in Bulgarian.

Dr. Yanulova was enrolled by order No. R-109-444/ 28.10.2020 for full-time doctoral studies with subject: *Apoptosis and necroptosis in renal cell carcinoma*. In connection with her dissertation work, she has two full-text publications in a Bulgarian journal.

Dr. Yanulova is a member of the Bulgarian Pathology Association.

I. General presentation of the candidate

The materials presented in electronic and paper format meet the requirements of the Regulations for the Development of Academic Staff at MU-Varna from 2018 under the Procedure for Acquiring the ESD "Doctor" at MU-Varna. The doctoral student passed the exam for the doctoral minimum in the specialty "General and Clinical Pathology" on 25.02.2022 with an excellent grade. The doctoral student was given the right to enter the competition by Order No. R-109-357 of 25.10.2024

II. Assessment of the dissertation

Dr. Yanulova's dissertation is a well-structured study, incorporating the following sections: Introduction, Literature Review, Objectives and Tasks, Materials and Methods, Results and Discussion, Conclusions, Contributions, Publications, and References. It comprises 169 standard pages and is enriched with 80 tables and 65 figures. The references include 266 sources (5 in Cyrillic and 261 in Latin).

The study addresses renal cell carcinoma (RCC), the most prevalent kidney tumor, through clinicopathological analysis and biomarker research. The focus is on identifying apoptosis- and necroptosis-related markers expressed in tumor tissues to predict biological behavior and therapeutic responses.

The literature review is comprehensive, up-to-date, aimed at a thorough examination of the epidemiology in the world and in Bulgaria, distribution by gender, genetic predisposition with an examination of nine syndromes associated with the development of kidney tumors, risk factors, modern WHO classification, which are integrated and associated with morphological, immunohistochemical and molecular biomarkers with prognostic and predictive parameters of renal cell carcinoma. Separately, the processes of apoptosis with the apoptosis-inducing factor and necroptosis mediated by RIPK3 are also examined in general, which are the main goal of the presented study in terms of their participation in the development of renal cell carcinoma.

The goal is clearly defined using diagnosed biopsy cases of renal cell carcinoma. The immunohistochemical expression of specific markers for apoptosis and necroptosis was analyzed semi-quantitatively. The cases were divided into three groups according to the histological variant of the carcinoma: 20 cases with papillary carcinoma, 21 patients with chromophobe and 39 with clear cell carcinoma of the kidney.

The results obtained were evaluated according to morphological indicators such as histological type, degree of differentiation, localization and stage, presence and area of tumor necrosis, presence of tumor-infiltrating lymphocytes and vascular invasion. The morphological findings were compared with clinical characteristics of the patients, such as gender, age and survival. The methods used are modern and consistent with the goal and tasks.

The results are presented following the order of the formulated tasks. After the presentation of the results for each task, a discussion and comparison with the data from the literature are made.

Dr. Yanulova found that cytoplasmic expression of AIF in tumor cells is higher than nuclear, but there is no difference compared to the surrounding tumor tissue. Nuclear expression of AIF did not correlate with any of the studied clinico-morphological indicators, while cytoplasmic expression depended on age, stage and the absence of tumor emboli.

RIPK3 was also found to have a cytoplasmic level in tumor cells, higher than the nuclear content, but lower compared to the surrounding tumor tissue.

Cytoplasmic expression of AIF was related to lymphovascular invasion and tumor progression, while cytoplasmic expression of RIPK3 was associated with differentiation and the occurrence of lymphovascular invasion.

Dr. Yanulova achieved results that are basis for future interpretations in this field. The results are systematically described, logically arranged in the order in which they were obtained. The results obtained are original. In the discussion, a thorough comparison of the results obtained with the data published in the literature is made.

III. Evaluation of the doctoral student's publications and personal contribution

Dr. Yanulova has authored two full-text publications in Bulgarian journals, serving as the sole author of one and the first author of the other.

IV. Thesis summary

The summary of the dissertation is prepared in accordance with the requirements of the Regulations of the Academic Staff of MU-Varna, reflecting adequately and in sufficient volume the state of the problem under study, the set goals and experimental tasks, the methods used for their practical implementation, the results obtained, their analytical description and interpretation of the own data, as well as the author's conclusions and contributions.

V. Overall assessment of compliance with the mandatory conditions, quantitative criteria and scientometric indicators, according to the Act on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations for its Implementation.

The dissertation and supporting materials meet the quantitative and scientometric criteria outlined by the relevant Bulgarian academic regulations. The total required points (30) have been achieved, demonstrating compliance with the Medical University of Varna's standards.

Conclusion

As a member of the Scientific Jury, I provide a positive evaluation for awarding Dr. Nevena Zhelyazkova Yanulova the educational and scientific degree "Doctor." The presented dissertation, summary and published scientific works meet the requirements of the Act on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria and the Regulations of MU-Varna. The dissertation studies a current scientific and clinical issue, and the conclusions made have potential for future research in the field.

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

Date: 20.12.2024

Signed:

Assoc. Prof. Deyan Lyudmilov Dzhenkov, MD, PhD