

СТАНОВИЩЕ

от професор д-р Петър Иванов Генов, д.м.

Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология,

Медицински университет - Варна

върху дисертационен труд на д-р Невена Желязкова Янулова, на тема:

„АПОПТОЗА И НЕКРОПТОЗА ПРИ БЪБРЕЧНОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ“,

за присъждане на образователно-научно степен „ДОКТОР“, по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“.

I. Данни за процедурата

Със заповед № Р-109-357/25.10.2024 на Ректора на Медицински университет - Варна съм избран за вътрешен член на научното жури, а на основание протокол №1/4.11.2024 г. съм определен да изготвя становище.

Приложено представям: Становище по дисертационния труд за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Невена Янулова, в Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина, Научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“, за нуждите на Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет „Медицина“ на Медицински университет – Варна.

II. Биографични данни и кариерно развитие на кандидата

Д-р Невена Янулова е родена на 21.02.1987 година. Завършва средно образование през 2006 година в Природо-математическа гимназия „Иван Вазов“ в Добрич. През 2013 се дипломира в МУ – Варна, специалност „Медицина“ и постъпва като лекар-ординатор в Отделение по патология, МБАЛ - Добрич. През 2014 започва специализация по патология в едноименната клиника при УМБАЛ „Света Марина“- Варна и придобива специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ през м. Януари, 2020.

Д-р Янулова е асистент в Катедрата по Обща и клинична патология към Медицински университет – Варна от м. Септември 2019 година, първоначално като заместник, а по-късно - от м. Март 2020 година е на основен трудов договор. През тези години участва в учебната работа на Катедрата – провежда практически занятия по всички преподавани дисциплини със студенти по медицина и дентална медицина и участва в диагностичния процес в болницата, като овладява всички основни методи на биопсичната диагностика. Включва се в научната дейност на Катедрата, като проявява интерес към туморната патология и бъбречните заболявания.

През 2020 д-р Янулова е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка на обучение за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“ по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“. Д-р Янулова работи върху тезиса, като използва материалите и базата на Клиниката по обща и клинична патология при УМБАЛ „Света Марина“ – Варна и със съдействието на Докторантското училище при МУ-Варна. Отчислена с право на защита със Заповед на Ректора на МУ-Варна.

Д-р Янулова има повече от 10 години трудов стаж по специалността; членува в Българското дружество по патология и в Българския лекарски съюз.

Кандидатът е представил за участие в конкурса комплект материали на електронен носител, които са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на ПРАС МУ-Варна.

III. Структура на дисертационния труд

Д-р Янулова е представила за рецензиране дисертационен труд, написан на 171 стандартни страници, структуриран според стандартните изисквания и

разпределен както следва: Съдържание и съкращения (7 стр.), Въведение (2 стр.), Литературен обзор (49 стр.), Цел и задачи (1 стр.), Материал и методи (7 стр.), Резултати и обсъждане (80 стр.), Изводи и приноси (3 стр.) и Литература (20 стр.). Онагледен е с 65 фигури и 80 таблици. Микрофотографиите са с високо качество и позволяват интерпретация. Библиографията обхваща 226 литературни източника, от които 6 са на кирилица.

Актуалност на темата

Бъбречноклетъчният карцином е с по-ниска честота, в сравнение с карцинома на простатната жлеза и пикочния мехур, но протича по-малигнено и прогресирането му причинява смърт на около 40% от пациентите. Причините за това са различни по характер. На първо място, туморът се открива късно, понеже се развива дълго време безсимптомно или ако има клинични оплаквания, те са крайно нехарактерни. Описанията на премалигнени лезии в бъбрека са крайно оскъдни. Освен това проявява резистентност към стандартните терапевтични процедури.

Тези характерни особености придават актуално значение на научните изследвания, насочени към изясняването на биологичното поведение и търсенето на фактори с прогностично и предиктивно значение.

В този смисъл, д-р Янулова поставя за цел на този труд морфологичното проучване на маркери за апоптоза и некроптоза върху биопсични материали, с оглед определяне на прогностичното им значение.

Апоптозата, като биологичен процес, е с отдавна доказана роля в туморната трансформация и прогресиране. Както при експерименталните постановки, така и в онкологичната практика, предизвикването на апоптоза в раковите клетки е насочено срещу преживяването им и съответно се смята за терапевтична цел.

Некроптозата е описана по-късно от апоптозата, като алтернативна форма на клетъчна смърт, която се отключва, когато процесът на апоптоза е инхибиран. Некроптозата също участва в редица етапи на онкогенезата - трансформация, прогресиране, фенотипни варианти и метастатична сигнатура, но има противоречива роля при различните по локализация, вид и стадий неоплазми.

Съчетаното морфологично изследване на маркери за апоптоза и некроптоза при бъбречноклетъчен карцином е добре обмислено задълбочено проучване, в синхрон със съвременните изисквания.

Литературен обзор

Литературният обзор обхваща 226 литературни източника, които в голямата си част са от последното десетилетие. Въвежда в темата последователно, очертава проблемите, разглежда подробно епидемиологията, етиологията, рисковите фактори, генетиката и вече известните фактори за появата, протичането и морфологичната диагностика на бъбречните малигнени тумори. Подробно е представена хистологичната класификация, новостите в нея и в системите за отчитане на диференциацията и стадия. Прави впечатление, че д-р Янулова е съумяла да анализира и обобщи литературната информация, така че да се открият неясните или противоречиви данни и съответно да определи целта и да формулира задачите на проучването. Проличава и личното отношение на докторанта към проблема, особено в тези сфери, където има собствени резултати.

Цел, задачи, материали и методи

Целта е ясно формулирана: върху добре подобрени, морфологично диагностицирани биопсични случаи на бъбречноклетъчен карцином, да се анализира полуколичествено имунохистохимичната експресия на утвърдени

и обещаващи маркери за апоптоза - AIF и за некроптоза - RIPK3, както в първичните огнища, така и в метастази. 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 интерполирани спрямо морфологични показатели: хистологичен тип, степен на диференциация, локализация и стадий, наличие и площ на туморни некрози, присъствие на тумор-инфилтриращи лимфоцити, съдова инвазия. Всички морфологични находки са съпоставени с клинични характеристики на пациентите, като пол, възраст и преживяемост. Получените данни са статистически обработени.

Резултати и Обсъждане

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. Посочени са аргументи и нови научни факти, потвърждаващи постигането на целта, които са оформени като изводи.

Изводите са твърде много на брой и до известна степен това затруднява открояването на съществените постижения на докторанта. Например, слабо проучената вътреклетъчна локализация (цитоплазмена и нуклеарна) на двата изследвани маркера - AIF и RIPK3.

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

Освен това папиларният бъбречноклетъчен карцином, е със статистически значима по висока цитоплазмена експресия.

При RIPK3 също е установено е цитоплазмено ниво в туморните клетки, което е по-високо от ядреното съдържание, но е по-ниско в сравнение с перитуморната тъкан. Освен това цитоплазмената експресията на RIPK3 (обратно на AIF) не показва зависимост от клинично-морфологични показатели.

Като обобщение 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 добри резултати, които и дават възможност за повече интерпретации в бъдеще. Докторантът скромно отбелязва приносите на тезиса, разделени на оригинални научно-приложни и потвърдителни.

Д-р Янулова е представила за рецензия автореферат (68 страници с таблици и цветни фигури), оформен според изискванията на нормативните документи. Макар и в съкратен вид, той отразява точно съдържанието и дава цялостна представа за дисертационния труд.

Д-р Янулова участва в конкурса с две публикации в български научни списания, отпечатани в периода на докторантурата, всички стриктно по темата, в които тя е първи или единствен автор.

IV. Заключение

Представената документация и дисертационен труд отговарят на процедурните изисквания и нормативните документи на Медицински университет - Варна. Научната продукция на кандидата съответства на изискуемите критерии. Приемам справката за научни приноси без забележки.

Оценявам високо професионалните качества на кандидата, както и възможността за кариерно развитие.

По тези причини ми е особено приятно да изпълня задълженията си като член на Научното жури и да гласувам позитивно на д-р Невена Янулова да бъде присъдена образователна и научна степен „Доктор” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина и научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“.

16.XII.2024

Рецензент:

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

(проф. д-р Петър Генов, д.м.)

В основу встановлення як вартості статистичного фактора береться

вартість статистичного фактора в статистичному

факторі статистичного фактора в статистичному факторі

в статистичному факторі в статистичному факторі в статистичному факторі

в статистичному факторі в статистичному факторі в статистичному факторі

в статистичному факторі в статистичному факторі в статистичному факторі

в статистичному факторі в статистичному факторі в статистичному факторі



Результат:

10.11.2024

(проф. д-р Петер Гейс, д.м.)