

До
Председателя на научното жури,
определено със Заповед № Р-109-155/18.05.2020 г.
на Ректора на Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ №55, 9002 - Варна

СТ А Н О В И Щ Е

от проф. Мария Ангелова Цанева д.м.

по процедура за защита на дисертационен труд за присъждане на ОНС “Доктор” на **д-р Недялка Тодорова Згурова**, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, и научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология” – докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна, решение на ФС по протокол № **22/07.05.2020** г. на Факултет “Медицина” и заповед № **Р-109-155/18.05.2020** г. на Ректора на Медицински университет – Варна, ул. „Марин Дринов“ №55, 9002 - Варна, съм определена да изготвя становище по описаната процедура.

Приложено представям: Становището си по дисертационен труд на тема „Сравнителен морфологичен и имунохистохимичен анализ на бенигнени и малигнени епителни тумори на дебелото черво“ за присъждане на ОНС “Доктор” на **д-р Недялка Тодорова Згурова**

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт.

Професионално направление 7.1. Медицина.

Научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”, към Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, Факултет “Медицина” на МУ-Варна.

Научен ръководител: проф. Мария Ангелова Цанева д.м., ръководител на Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология

Изготвил становището: проф. Мария Ангелова Цанева д.м.

Научна специалност “Обща и клинична патология”, Институция: Медицински университет – Варна; Адрес и контакти: Пощенски адрес: Варна - 9002, ул. „Марин Дринов“, 55

Електронен адрес: mtzaneva@hotmail.com моб. тел. 0897/630496

I. Данни за процедурата

Д-р Недялка Тодорова Згурова е лекар-асистент в Катедрата по обща и клинична патология при МУ-Варна, Факултет по Медицина и Клиниката по Обща и клинична патология към УМБАЛ „Света Марина“ - Варна.

Зачислена като докторант на самостоятелна подготовка на обучение за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“ по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ със заповед за зачисляване на Ректора на МУ-Варна №Р-109-143/09.05.2016 г. Представен е и протокол за успешно положен изпит за докторантски минимум.

На основание Решение от заседание на Факултетен съвет при Факултет „Медицина“ към МУ – Варна по протокол № 22/07.05.2020 г. и заповед № Р-109-155/18.05.2020 г. на Ректора на МУ-Варна, д-р Недялка Згурова е отчислена с право на защита

Представените от кандидата комплект материали на електронен носител са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на ПРАС МУ-Варна.

II. Биографични данни и кариерно развитие

Докторантът д-р Недялка Тодорова Згурова е родена на 11.01.1987 год. в гр. Смолян. През 2011 г. завършва МУ – Варна, магистър по медицина. Тя е лекар в Клиниката по Обща и клинична патология към УМБАЛ „Света Марина“- Варна от 01.02.2012 г. и асистент в Катедрата по обща и клинична патология при МУ-Варна, Факултет по Медицина от 15.02.2013 г. Д-р Згурова има 8 години и 4 месеца трудов стаж и придобита специалност по „Обща и клинична патология“ от 01.01.2017 г.

Д-р Н. Згурова е член на Българското дружество по патология.

Има представени 3 статии по темата на дисертацията.

Д-р Н. Згурова има добро ниво на владение на немски език (по собствена преценка, липсва приложен сертификат за ниво на немски език).

III. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд на д-р Недялка Згурова е в обем от 138 страници и включва 67 фигури и 16 таблици. Библиографията обхваща 345 автора, от които 6 на кирилица и 339 на латиница.

Трудът е написан на добър български език, структуриран според стандартните изисквания в осем глави: Увод, Литературен обзор, Цел и задачи, Материал и методи, Резултати, Дискусия, Изводи и Приноси. Представени са и статиите, свързани с дисертационния труд и списъка с използваната литература.

Технически дисертацията е оформена според изискванията, библиографията е изчерпателна, актуална и обхваща най-съвременните източници по темата.

Актуалност на темата

Колоректалният карцином (КРК) е социално значимо заболяване с нарастваща заболеваемост и смъртност в България и света. В нашата страна по данни на GLOBOCAN от 2018 г. от карцином на дебелото черво са болели 4 604 (13%) мъже и жени, което го нарежда на първо място сред злокачествените заболявания. КРК възниква в резултат на генетични и епигенетични фактори, като съществено значение имат и факторите на околната среда: диета, затлъстяване, тютюнопушене и др. Рискови фактори за възникването му са възрастта, фамилната аденоматозна полипоза, наследствените неполипозни синдроми и др. Натрупването на мутации в туморсупресорни гени и протоонкогени води до хромозомна и микросателитна нестабилност, които инициират туморния растеж и участват в неговата прогресия. Дисертационният труд е актуален, защото изследва многостъпалния процес на колоректалната канцерогенеза, сравнявайки промените в нетуморната тъкан на

синхронните/метахронни аденоми с настъпилите изменения в туморната тъкан на доброкачествените епителни тумори и КРК

Литературен обзор /29 стр./

Д-р Згурова в началото на обзора разглежда епидемиологията на КРК и анализирайки данните от Националния Статистически Институт в България от 2016 г. и на GLOBOCAN от 2012 г. посочва, че в света, както и в България се наблюдава една постоянна тенденция към повишаване на заболяемостта и смъртността от тази неоплазма. Тя представя основните генетични нарушения и факторите на околната среда, които са от значение за колоректалната канцерогенеза. Докторантката прави подробен анализ на различните видове доброкачествени новообразувания в дебелото черво, като в детайли се спира на морфологичните критерии за категоризация на различните видове аденоми и риска им от малигнизация. Тя представя патологоанатомичната TNM класификация и морфологичните критерии за типизиране на най-честите хистологични варианти на КРК. В края на обзора д-р Згурова, подробно разглежда фазите на канцерогенезата, като акцентът е върху пътищата и гените, асоциирани с карцинома на дебелото черво и обосновава необходимостта от настоящото проучване.

Цел и задачи на дисертационния я труд /1 стр./

Целта е ясно формулирана: да се проучи имунохистохимичната експресия на тумор супресорните протеини APC, p53, SMAD4, MSH2 и онкопротеина BRAF при бенигнни и малигнни епителни тумори на дебелото черво във връзка с клиничко-морфологичните показатели и да се изясни ролята им в туморната инициация и прогресия. Формулирани са 7 конкретни задачи.

Материал и методи на изследване /5 стр./

В проучването са включени 69 хирургични и щипкови биопсични материала: 30 несинхронни аденома, 18 синхронни/метахронни аденома при пациенти с КРК и 21 КРК при пациенти със синхронни/метахронни аденоми. Контролната група, включва съседна на синхронните/метахронни аденоми нетуморна тъкан. Дисертантът проучва следните параметри на аденомите: размер, локализация, хистологичен вид и степен на дисплазия. При карциномите на дебелото черво са отчетени локализация, размер на тумора, дълбочина на инвазия, степен на диференциация, лимфни и далечни органни метастази. Посочени са критериите за категоризиране на всеки параметър. Имунохистохимичната експресия на изследваните антитела е оценена полуколичествено чрез определяне на площ и интензивност на реакцията, на базата на които е определен общият скор, който дава по-точна представа за тъканната експресия на изследваните протеини.

Използвани са няколко статистически метода: дескриптивен анализ, тест на Стюдент (t-критерий) за две независими извадки, дисперсионен анализ и логистичен регресионен анализ, които гарантират достоверност на получените резултати.

Резултати /47 стр./

Д-р Згурова, следвайки поставените задачи в първия раздел от резултатите представя клиничко-морфологичните параметри на изследваните групи: контролна

група, несинхронни и синхронни/метахронни аденоми, и КРК. За всяко от изследваните 5 броя антитела, тя оценява последователно следните параметри: площ, интензивност, общ скор, ниска и висока степен на експресия на протеина. Съвсем логично всеки раздел от резултатите завършва със сравнителен анализ между експресията на антитялото, оценена по четирите показателя, като ги анализира във връзка с клинично-морфологичните характеристики. Със задълбоченост и компетентност д-р Згурова търси зависимост между тъканната експресия на изследваните антитела с лимфните и органни метастази, за да оцени прогностичната им стойност.

Обсъждане /17 стр./

Докторантката анализира собствените си резултати и критично ги сравнява с данните от литературата.

Изводи и приноси на дисертационния труд /1, 1 стр./

Изводите на д-р Згурова са 12 на брой и се базират на собствените резултати. Те са добре формулирани и отразяват съществена част от разделите на дисертацията.

Приносите от дисертационния труд, изведени от д-р Недялка Згурова са общо 5, от които 3 са с оригинален характер и 2 с приложен характер. Приемам изводите и приносите, тъй като те отразяват обективно резултатите от работата ѝ.

Авторефератът следва съдържанието на дисертационния труд. Подготвен е в обем от 46 стандартни страници и е съставен от части, които представят структурата и съдържанието, изложението, приносите и публикациите по дисертационния труд.

Критични забележки:

- В обзора са посочени данни на GLOBOCAN от 2012 г. за честотата и смъртността от колоректален карцином за България, но има и по-нови данни.
- В раздела, отнасящ се до p53 не са посочени резултатите от логистичния регресионен анализ.

IV. Заключение

Дисертационният труд е представен в завършен и добре структуриран вид, отговарящ на изискванията на Закона за развитие на Академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника на МУ – Варна.

Независимо от критичните ми забележки, отчитайки актуалността и значимостта на темата, обемът и начинът на провеждане на проучването, обработката на материала, постигнатите резултати, изводите и приносите с теоретичен и приложен характер, заявявам на членовете на НЖ, че гласувам „за“ (положително) присъждането на д-р Недялка Тодорова Згурова на ОНС „доктор“ по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“.

17.07.2020 г.

гр. Варна

Изготвил становище:

Проф. д-р Мария Ангелова Цанева, д.м.