

## **СТАНОВИЩЕ**

от

**доц. д-р Даниела Иванова Герова, дм**  
УС по Клинична лаборатория  
Катедра по Обща медицина и клинична лаборатория  
Факултет по Медицина, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна  
**вътрешен член на научно жури за присъждане на ОНС „ДОКТОР“**

**Относно:** Защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

**Област на висше образование:** 7. Здравеопазване и спорт  
**Професионално направление:** 7.1. Медицина  
**Докторска програма:** „Клинична лаборатория“

**докторант:** д-р **Марияна Георгиева Йорданова-Василева**  
УС по Клинична лаборатория,  
Катедрата по Обща медицина и Клинична лаборатория, МУ-Варна  
**Форма на докторантурата:** самостоятелна форма на обучение

**ТЕМА: СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БИОХИМИЧНИ МАРКЕРИ В  
РАЗЛИЧНИ БИОЛОГИЧНИ МАТРИЦИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ГАСТРО-ИНТЕСТИНАЛНИЯ ТРАКТ**

**Научен ръководител:** доц. д-р Даниела Иванова Герова  
**Научен консултант:** проф. д-р Маргаритка Иванова Бончева, дм

Със заповед № 109-98/21.01.2021 г. на проф. д-р Валентин Игнатов, дм, Ректор на Медицински университет – Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по Медицина по Протокол №36/12.01.2021 г. съм избрана за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Марияна Георгиева Йорданова. На основание Протокол №1/01.02.2021 г. съм определена да изготвя **становище** по процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор“.

Представените материали по процедурата са в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, както и с Правилника за развитието на академичния състав на МУ-Варна за присъждане на образователна и научна степен „доктор“.

### **Кратки данни за кариерното развитие и квалификации на докторанта**

Д-р Марияна Георгиева Йорданова завършва висшето си медицинско образование през 1987 г. във Висш Медицински Институт – Варна, България (диплома №001348). В периода 1989-1998 работи като ординатор към Второ вътрешно отделение в Общинска болница, гр. Шумен. Придобива специалност по Вътрешни болести (1995 г.) и допълнителни квалификации по ректоскопия и ФГС. В периода 1998-2004 заема длъжността радиобиолог в ХЕИ-Варна, като през този период добива квалификация радиобиология и втора специалност по Клинична лаборатория (2004 г.). През 2004 г. е назначена за Началник на Клинична лаборатория и имунология във ВМА-МБАЛ-Варна. Тази длъжност докторантът заема и до момента, като междуременно ръководи допълнително и няколко ДКЦ лаборатории в града: ДКЦ „Св. Иван Рилски“ (2007-2011 г.), ДКЦ „Чайка“ (2011-2013 г.) и ДКЦ „Св. Марина“ (2013-2018 г.). През 2013 г. придобива и квалификация по Здравен мениджмънт. Като участник в не малък брой и различни по тематика курсове за следдипломно обучение д-р Марияна Йорданова разширява, актуализира и поддържа на високо ниво професионалните си знания по клинична лаборатория и имунология, както и по вътрешни болести.

През 2011 г. е назначена и като асистент по Клинична лаборатория към УС по Клинична лаборатория, Катедра Обща медицина и Клинична лаборатория, МУ-Варна. Участва в обучението на студенти по Медицина, Фармация, Медицински сестри и акушерки, както и на лаборанти от МК-Варна. Участва в Проект на МОН «Студентски практики» като академичен наставник и ментор. През годините д-р Йорданова развива и активна научна дейност като участва в многобройни научни форуми в страната и чужбина. Публикациите ѝ са в областта на диагностиката и мониториране на гастроентерологични и сърдечно-съдови заболявания, както и маркери за оценка на риска при гмуркане и водолазна дейност. Занимава се с оксидативен стрес и антиоксидантната защита на организма при нормални и различни патологични процеси, както и има допълнителни научни интереси в областта на токсикологията, репродуктивната медицина и репродуктивната имунология.

Д-р Марияна Георгиева Йорданова е член на БЛС, Българското дружество по Клинична лаборатория и Българското сдружение по авиационна, морска и космическа медицина. Като активен член на тези съсловни организации е високо оценена и удостоена със следните награди: Награда от БЛС за особени заслуги в сферата на здравеопазването в област Варна (2012г.) и Награда за висок професионализъм в изпълнение на служебните задължения от ВМА-София (2013г.).

### **Актуалност на разработваната тема**

Темата на дисертационния труд е свързана със значим и актуален проблем в съвременната гастроентерологична и клинично-лабораторна практика. Хроничните заболявания на гастро-интестиналния тракт (ГИТ) придобиват все по-нарастваща социална и медицинска значимост. Скрытият им ход в началото на заболяването, водещ до тежки и понякога необратими промени в лигавицата на стомашно-чревния тракт предполага търсене и въвеждане на нови биомаркери, с помощта на които да се улесни ранната им диагностика. Ендоскопското изследване е „златният“ стандарт в диагностичния процес и мониториране на заболяванията на ГИТ, но то е доста неприемливо от страна на пациентите. Традиционният биологичен материал за изследване е венозна кръв, но промените в нейния състав настъпват обикновено късно в хода на хроничните заболявания на ГИТ. Тъй като слюнката и фецесът са продукт от дейността на ГИТ, логично е да се предполага, че локалните възпалителни процеси ще доведат по-рано до промени в техния състав. Друго тяхно предимство е, че се добиват по неинвазивен начин, напълно приемлив за пациентите. Така изследването им би могло да се яви като алтернатива за избягване на честите ендоскопски изследвания при мониториране хода и лечението на хроничните заболявания на ГИТ.

В този смисъл идентифицирането и характеризирането на редица слюнчени параметри, изследване на диагностичния им потенциал в сравнение с утвърдени лабораторни параметри в кръв и фецес, както и с клинично-морфологични характеристики на хроничните заболявания на ГИТ определя темата като безспорно актуална и перспективна.

### **Обща характеристика и структура на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд е с обем и във вид, отговарящ на изискванията на Закона за развитие на академичния състав и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна. Отпечатан е на 216 стандартни страници и е онагледен с 52 таблици и 53 фигури. Дисертацията е добре структурирана и включва: заглавна

страница, съдържание – 3 стр., съкращения – 2 стр., въведение – 2 стр., литературен обзор – 41 стр., цел и задачи – 2 стр., материали и методи – 10 стр., резултати и обсъждане – 125 стр., изводи – 2 стр., приноси – 1 стр., списък на публикациите и участията в научни форуми, свързани с дисертационния труд – 2 стр., библиографска справка – 25 стр., включваща 410 литературни източника на латиница и 3 – на кирилица. Петнадесет източника (3,6%) са отпечатани през последната 2020 година, а общо 157 (38,0%) са публикувани през периода 2015-2020 година. В последното десетилетие са издадени 271 източника (65,6%), а тези, публикувани преди 2010, съставляват малко повече от една трета (34,4%) от всички цитирани литературни източници.

### **Оценка на структурните части на дисертационния труд**

*Литературният обзор* е добре структуриран като първоначално е направен общ преглед на хроничните гастроинтестинални заболявания и са разгледани основните лабораторни показатели, използвани в рутинната практика както за диагностиката им, така и за проследяването им. Подчертан е фактът, че рутинните лабораторни маркери не винаги корелират със съществуващите лезии, доказани посредством ендоскопски изследвания. За да се оцени активността на хроничните заболявания на стомашно-чревния тракт, да се прогнозира хода им и да се мониторира терапията, се налага лабораторните показатели да се комбинират с клинични показатели и да се изчисляват разнообразни индекси. Съществен дял от литературния обзор е посветен на слюнката като перспективна биологична матрица. Задълбочено са проучени механизмите на образуване на слюнката, както и нейните функции, биохимичният ѝ и клетъчен състав. Разгледани са различни аспекти на защитната функция на слюнката. Проучени са и основните фактори, които водят до промени в състава и функциите ѝ. Обстойно е представено и настоящето приложение на слюнката в съвременния диагностичен процес. Акуратно са проучени и преданалитичните правила за събиране, обработка и съхранение на слюнката като биологичен материал.

Критичният анализ и обобщение на представените в обзора научни данни позволяват на д-р Йорданова да формулира точно и ясно *целта* на дисертационния си труд, а именно да се проучат, валидират и сравнят подобрени биохимични маркери и клетъчни елементи в различни биологични матрици (слюнка, серум и фецес) и да се изясни ролята им за диагностиката и мониторирането на пациенти с хронични

заболявания на горния и долен отдел на гастроинтестиналния тракт. Ясно са формулирани *седем основни задачи*, които следват логически поставената цел.

Разделът *„Материали и методи“* е представен на 10 страници. Проучването е проспективно по вид и е започнало след получаване на одобрение от Комисията по етика на научните изследвания към МУ – Варна. Обхваща двугодишен период, в който са включени за изследване общо 300 индивида, отговарящи на критериите за включване и изключване. От тях 114 са със заболявания на гастроинтестиналния тракт, а 186 са здрави доброволци. За изследване на взетите от тях три типа материали (кръв, слюнка и фецес) са използвани съвременни лабораторни методи, а за анализ и обработка на получените от тях резултати са приложени подходящи статистически методи.

Разделът *„Резултати и обсъждане“* е изложен на 125 страници, трикратно по-голям по обем от представените данни в литературния обзор. Включва седем отделни части, които стриктно отговарят на поставените задачи. Избрано е дискусията и обсъждането на резултатите да вървят паралелно с тяхното представяне в отделните части на раздела.

Като лабораторен лекар, д-р Йорданова показва завидна възможност да избере, *апробира и валидира различни лабораторни методи*. Съумява да докаже пред научната общност високата аналитична надеждност на избрани тестове, които не се работят рутинно, още по-малко в биологичния материал слюнка. Такива са d-ROMs тест за определяне на генерираните реактивни кислородни радикали при възпалителни процеси, SAT тест за определяне на общия антиоксидантен капацитет, секреторен IgA и нитрити. Истинско предизвикателство е адаптирането на теста за нитрити в слюнка, тъй като той е предвиден за изследване на нитрити в питейни води, където концентрацията им е многократно по-ниска. С това предизвикателство докторантът се е справил успешно.

Сериозно постижение на д-р Йорданова е *изработването на референтни граници* за българската популация на избраните от нея лабораторни биохимични параметри и клетъчни елементи в слюнка от представителна бройка здрави индивиди, като е спазена стриктно процедурата за това. Направени са логични изводи и обобщения относно различията в референтните граници, докладвани в различни литературни източници.

За да бъде максимално полезен този дисертационен труд относно възможността слюнката, като нетрадиционен биологичен материал, да предостави допълнителни данни, полезни за диагностичния процес, възниква необходимост да се проучат и

корелационните зависимости между концентрациите на изследваните параметри в слюнка и в серум. И с тази задача докторантът се е справил успешно и доказва, че слюнката не е просто пасивен "ултрафилтрат" на серума и че съставът ѝ се определя от разнообразни фактори, водещи до различни съотношения на компонентите ѝ в сравнение с тези на серума.

В следващите две части от този раздел се разглежда възможното приложение на различни слюнчени параметри при хронични заболявания на горния и долен гастроинтестинален тракт. Пациентите с хронични гастрити са разделени на две подгрупи – с *Helicobacter pylori* (HP) положителна (+) инфекция и HP отрицателна (-) инфекция, като са доказани съществените промени в състава на слюнката при HP(+) инфекция в сравнение с HP(-) инфекция. При хроничните възпалителни чревни заболявания (ХВЧЗ) пациентите са разделени също на две подгрупи – пациенти с болест на Крон (БК) и такива с улцерозен колит (УК). Установява се, че хроничният възпалителен процес в черва оказва съществено влияние върху състава на слюнката. Промените за всички изследвани слюнчени параметри са особено подчертани във фазите на обостряне и активност на заболяването, достигащи до статистически значими различия в сравнение с тези, наблюдавани при пациенти в лека форма или ремисия на заболяването, чиито стойности на параметрите са близки до тези на контролната група. С много добър диагностичен потенциал се открояват слюнчените лактат-деhidрогеназа, секреторният имуноглобулин А и алфа-амилаза.

В последната част от този раздел е проучена и доказана високата информативна стойност и диагностичен потенциал на фекалния калпротектин като модерен, но все още нешироко използван параметър в България, отразяващ директно локалните възпалителни промени в червата. Проучен е и нов серумен биомаркер – аденозиндезаминаза (ADA). По отношение на диагностичния си потенциал ADA превъзхожда всички останали рутинно използвани серумни показатели и се доближава в най-голяма степен до този на фекалния калпротектин.

Получените резултати в представения дисертационен труд и техният задълбочен и детайлен анализ доказват, че слюнката и фецесът, като физиологично свързани с гастроинтестиналния тракт предлагат обещаващи **нови допълнителни** и получени посредством **напълно неинвазивни процедури достъпни параметри**, които адекватно характеризират болестния процес при хроничните заболявания на ГИТ.

**Изводите**, изведени на базата на получените резултати са **13** на брой и са логично и правилно формулирани и отговарят на поставените цел и задачи.

**Приносите са 9** на брой – 8 с научно приложен характер и един с потвърдителен характер, които приемам напълно.

**Авторефератът** е изложен на 100 страници и отговаря по структура на общоприетите изисквания. В него са обобщени най-важните изследвания, резултати и обсъждания, отразяващи работата по дисертационния труд.

#### **Публикации, свързани с дисертационния труд**

Представени са 3 пълнотекстови статии, свързани с темата на дисертационния труд (една статия в българско списание на английски език и две статии в международни списания, едното от които е реферирано и е с импакт фактор). Докторантът е участвал в 9 международни и български научни форуми, на които е представил 3 доклада и 9 постера, включващи повечето от резултатите от проучванията по дисертационния труд.

#### **Препоръки и критични бележки**

Мащабната дейност на докторанта с лично провеждане на всички изследвания по дисертационния труд доведе до получаване на многобройни резултати, като част от тях все още не са публикувани. Като научен ръководител на докторанта не само препоръчвам, но и гарантирам, че в най-скоро време те също ще бъдат представени пред научната общност и ще допълнят знанията в областта на научната проблематика, с която се е занимава д-р Йорданова.

#### **Заклучение**

Представеният ми за становище дисертационен труд е оригинален и широко мащабен с многобройни резултати, отговарящи на поставените цел и задачи. Резултатите са задълбочено обсъдени и водят до формулиране на немалко приноси, лично дело на докторанта. По структура, обем и съдържание дисертационният труд отговаря напълно на нормативните изисквания и на Правилника на МУ-Варна.

Всичко това ми дава основание да изразя напълно убедено своето **положително становище** и да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Марияна Георгиева Йорданова научно-образователната степен **“доктор”** по докторска програма „Клинична лаборатория“.

15.03.2021 г.

гр. Варна

Изготвил становище: .....

  
/доц. д-р Даниела Иванова Герова, дм/