

## Становище

от професор д-р Виолета Михова Йотова, дмн  
Р-л на Катедрата по педиатрия  
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна

**Относно:** дисертационен труд на д-р Севим Ахмед Шефкет, докторант в редовна форма на обучение към Катедра по клинична лаборатория, МУ-Варна, за придобиване на научно-образователна степен „доктор”, по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, специалност „Клинична лаборатория“.

На основание Заповед № Р-109-112/11.03.2022 г. на Ректора на МУ – Варна и с решение на Научното жури (Протокол №1/23.03.2022 г.) съм определена да изготвя становище за дисертационен труд на тема **„ПРЕДИКТИВНА РОЛЯ НА NGAL КАТО РАНЕН МАРКЕР ЗА БЪБРЕЧНО УВРЕЖДАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗД ТИП I И ЗД ТИП II”** за придобиване на научно-образователна степен „доктор” по професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Клинична лаборатория”.

Становището е изготвено според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински университет – Варна.

### **Биографични данни.**

Д-р Севим Шефкет е родена през 1986 г. След завършване на средното си образование в гр. Шумен, тя учи медицина от 2004 до 2010 г. Завършва Медицинския Университет във Варна с отличен успех. Започва трудовия си стаж като лекар в ЦСМП - гр. Варна, а м/у 2010 и 2014 г. работи като лекар в Медицински център „Юг”. От 2014 г. е специализант по клинична лаборатория, като успешно придобива специалност от 2019 г. От 2016 г. работи в Клиничната лаборатория на УМБАЛ „Света Марина”, а от 2019 г. е зачислена след конкурс като асистент по клинична лаборатория към едноименната катедра. Д-р Шефкет членува в Българското дружество по клинична лаборатория и в Български лекарски съюз. През 2018 г. след конкурс е зачислена като редовен докторант по темата на настоящата дисертация, с научен ръководител доц. д-р Яна Бочева, дм, ръководител на Катедрата по клинична лаборатория.

### **1. Оценка на актуалността на темата:**

Настоящата работа е първата у нас, която проучва и прави обосновани изводи относно надеждността, диагностичната стойност и употреба на бъбречния тубуларен биомаркер *неутрофил гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL)* при пациенти с тип 1 и тип 2 захарен диабет в оценка на хроничната бъбречна увреда.

### **2. Структура на научния труд.**



Дисертацията е добре структурирана, с представени всички основни части:

- *Литературен обзор (39 стр.)*. Литературният обзор е съвременен, логично излагащ схващанията отн. диагностиката на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) и особено, на диабетното бъбречно заболяване (ДБЗ) и ролята на NGAL като биомаркер. Особено добре е осветлена ролята на бъбречното тубуларно и тубулно-интерстициално засягане, както и на NGAL като съвременен ранен лабораторен маркер. В целия обзор е отчетлива задълбочената интерпретация на литературните данни от страна на дисертантката и е ясна формулировката на необходимостта от допълнителни проучвания и тяхната постановка.
- *Цел и задачи (1 стр.)*. Ясно са формулирани 7 основни задачи, изцяло отговарящи на поставената цел.
- *Постановка на собствените проучвания (13 стр.)*. Дисертационният труд на д-р Шефкет обединява няколко подпроучвания – проучване на здрави лица за извеждане на референтни граници за българското население; проучване на лица с тип 1 и тип 2 захарен диабет (ЗД) за оценка на диагностичните прагове за ДБЗ. Дизайнът на проучванията са подходящи за многостранно осветляване не само на възможностите на NGAL като маркер за бъбречна увреда, но и на специфичните нозологични единици, при които може да се очаква най-добър пърформанс, както и методиките за изследването му. Организацията на проучванията, включените участници и контроли са представени компетентно и разбираемо. Работено е по правилата за добра научна практика с разрешение от Комисията по етика на научните изследвания към МУ-Варна, като в приложения са представени всички необходими документи. Подробно са разяснени поредните стъпки от проучванията, като дисертантката самостоятелно или под ръководство е изработила анализите.
- *Резултати (37 стр.)*. В над 37 стр., 47 таблици и 36 графики, съпроводени с разбираем текст и показващ компетентността на автора, дисертантката е представила получените резултати. Спазена е последователността на поставените задачи и е следван замисълът на научната разработка. За първи път у нас са проучени подробно значимостта (специфичност и чувствителност) на плазмен и уринен NGAL, неговата диагностична роля при хронично бъбречно заболяване и особено при диагнозата на такова при тип 2 захарен диабет. Приложените анализи са избрани и извършени точно и коректно, както и представени разбираемо. Намерено е точното място на проучвания белтък в различни съотношения (с гломерулната филтрация, със съотношението албумин-креатинин в урината, с уринния креатинин). Изработени са референтни нормис цел подобряване на неговата диагностична роля и е уточнен най-стабилният прогностичен показател – съотношението NGAL/креатинин в урината. Проучена е разликата по пол с по-високи стойности при жени. От педиатрична гледна точка, особено ценни



са два от резултатите на проучването. Първо, относителният дял на пациенти с налично ДБЗ в детско-юношеска възраст е несъществено малък, независимо от относително голямата давност и недобър контрол при изследваната група. Това е пряко отражение на подобрението в лечението и прогнозата на тип 1 захарен диабет, започнал в детска възраст в последните десетилетия в света и в нашата страна. Второ, отношението NGAL/креатинин в единична порция урина (т.нар. spot urine) се очертава като надежден ранен маркер за започнала бъбречна увреда при тип 1 ЗД. На фона на стренежа към все по-облекчено за пациента проследяване това е много важен резултат.

- *Обсъждане (33 стр.)*. Много последователно, на ясен литературен език, показващ отличната подготовка на дисертантката, д-р Шефкет излага оценката на своите научни резултати и сравнението им с познанието в литературата в момента. В целия текст прозира нейната клинична и аналитична задълбоченост, вникване в патогенезата на бъбречната увреда и особено на съвременните схващания за диабетната бъбречна увреда. Налице е задължителната за млад учен откритост и задълбочен анализ по отношение на ограниченията в настоящата работа.
- *Изводи, приноси и публикации по темата (5 стр.)*. Последователно, ясно и прегледно са формулирани общо 13 извода в съгласие с поставените задачи. Всички те са оригинални за националното научно пространство, тъй като до момента наличните проучвания не обхващат подобни групи от пациенти. На база на изводите и при висока степен на аналитичност, са формулирани 14 приноса, 7 от които с практико-приложен характер. Представени са 4 публикации (2 статии на български език и 2 участия в международни конференции на английски език, публикувани в резюме).
- *Приложения (4 стр.)*. Тази част от научния труд е ценна за бъдещи научни разработки като пример за добра научна практика.
- *Книгопис (22 стр.)* - 221 източника, от които 10 на кирилица. Дисертантката показва умело боравене с публикувани източници и изключително коректно цитиране. Общо 162 (73.3%) публикации са от последните 10 г., което прави книгописа изключително съвременен. При цитирането не се откриват значими повторения.

### **3. Оценка на резултатите:**

Резултатите от настоящата дисертация са задълбочени, научно обосновани, напълно приложими в практиката и достъпни за употреба в бъдещи научни изследвания (напр. за проследяване на естествената еволюция на диабетното бъбречно засягане). Впечатляваща е компетентната оценка на дисертантката и видимото собствено мнение по излаганите резултати.

### **4. Оценка на приносите:**

Приносите са оригинални, с отчетливо научно и практическо значение, особено за родната наука и практика. Теоретичните приноси очертават точното значение и условности в употребата на NGAL, най-вече при тип 1 и тип 2 ЗД, но също така и потенциални интерференции с концентрацията му (от инфекции на пикочните пътища и левкоцитурия) и значението на пола. Изработването на референтни стойности за деца и възрастни, на диагностични граници и избора на най-точно предствяне на резултатите като съотношение с креатинин в отделна порция урина са с голямо практическо значение и определят стойността на дисертацията отвъд чисто научните приноси.

#### **5. Критични бележки:**

Настоящият дисертационен труд е чест за нашата наука и пример, че при достойно отношение към поставените проблеми и задълбочен труд могат да бъдат постигнати истински стойностни научни резултати. Той е отличен атестат и за научния ръководител и за цялата катедра. Нямам критични бележки и се надявам д-р Шефкет да продължи научната си работа и като постдокторант.

#### **6. Заключение:**

Дисертационният труд на д-р Севим Шефкет представлява добре планирано, отлично извършено и значимо съвременно изследване на ролята на един ставнително нов лабораторен маркер за хронична бъбречна увреда в специфичните популации на възрастни пациенти с тип 2 ЗД и деца и юноши с тип 1 ЗД в съпоставка със здрави лица и при изработване на референтни норми и диагностични граници. Дизайнът на проучването е добре обмислен и съвременен, а участниците са правилно подбрани и коректно изследвани. Описани са и ясно са обяснени подбраните методи за обработка на резултатите, с основен принос на дисертанта. От голямо значение е перфекционизмът на д-р Шефкет в цитирането на литературните източници и интерпретацията на собствените резултати. В основата на успеха на тази дисертация е развитието на клиничната лабораторна диагностика в болницата, упорството в поддържане на високи стандарти във всички етапи от изработването на надежден лабораторен резултат, както и съвместната работа с лечебните звена. В този смисъл, дисертационният труд на д-р Шефкет е комплексно отражение на съвременния начин на работа в клинична лаборатория и в болницата, а нейните основни изводи са база за надграждане на успехите в диагностичния и лечебния процес.

Всичко това ми дава основание да изразя убедено своето **положително становище** и да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Севим Ахмед Шефкет научно-образователната степен "Доктор".

26.04.2022 г.  
гр. Варна

  
/проф. д-р В. Йотова, д.м.н./