

Като член на Научното жури, определено с Решение от заседание на Факултетния съвет при факултет "Медицина" към МУ- Варна по протокол № 14/29.10.2018 и със Заповед № Р- 109-635/ 13.11.2018 г. на Ректора на МУ- Варна, ул. „Марин Дринов“ 55, 9002 Варна, приложено представям РЕЦЕНЗИЯ в съответствие с процедура за присъждане на образователна и научна степен (ОНС) „доктор“ на д-р. Стоянка Танчева Илиева- докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма Патофизиология към Катедра „Физиология и Патофизиология“ УНС по Патофизиология, Медицински факултет на Медицински университет- Варна.

Изготвил рецензията: проф. д-р. Връбка Ц. Орбецова-, дмн

Научни специалности- 1. Биохимия

2. Клинична лаборатория

Адрес за контакт:

София- 1505, бул. „Ситняково“ № 41, бл. 2, вх, Б, ап. 9

e-mail: orbetsova@abv.bg

тел: 0898564581; 0882356052

РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р. Връбка Цекова Орбецова- дмн

На дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ по медицина в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицинска специалност „Патофизиология на човека и животните“.

Автор: Д-р. Стоянка Танчева Илиева

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра по физиология и патофизиология/ УНС по Патофизиология/ МФ, МУ Варна

Тема: „Патофизиологични аспекти на активния тубуло- интерстициален бактериален нефрит по клинично- лабораторни данни“

Научен ръководител: Доц. д-р. Радко Златков Радев

Общо представяне на докторанта и процедурата:

Представени документи:

- Молба за разкриване на процедура за защита на дисертация до Ректора на МУ Варна
- Автобиография, съгласно изискванията на ЕС, подписана от докторанта
- Диплома за висше медицинско образование и други дипломи (копия)
- Заповед на Ректора за разкриване и зачисляване на докторантурата
- Заповед и Протокол за издържан изпит за докторантски минимум по специалността
- Протокол от Катедрения Съвет за предзащита на дисертационния труд, решение за разкриване процедура за защита и за състава на Научното жури
- Дисертационен труд
- Автореферат на дисертацията

- Списък на научни публикации по дисертационната тема
- Списък на научни съобщения в Научни форуми по дисертационната тема
- Декларация за достоверност на резултатите и приносите на дисертационния труд, тяхната оригиналност, достоверност на приложените документи

Кратки биографични данни за докторанта и неговото професионално развитие:

Не познавам лично д-р. Стоянка Танчева. От представените документи, включително и автобиографията ѝ удостоверявам, че д-р. Стоянка Танчева е родена през 1962 год. През 1986 г. завършва висшето си медицинско образование в МУ Варна. След спечелен конкурс през 1987 г. става асистент в Катедрата по Патофизиология във ВМИ Варна, където работи до 1990 г. От 1990 г. и понастоящем след спечелен конкурс в катедрата по Вътрешни болести работи като асистент в сектора Клинична лаборатория и след обновяването на статута на клиничната лаборатория като самостоятелна катедра, понастоящем тя е със статут на Катедра по Обща медицина и клинична лаборатория в Медицински университет гр. Варна.

Впечатли ме фактът, че през това време д-р. Танчева, след дипломирането си като лекар (диплома № 001279/ 1986 г. ВМИ, Варна), завършва „Здравен мениджмънт“ (диплома № 347/ 01.11.2007 г., ВМИ Варна) и „Психология“ (Диплома № 00598/ 2017 г. ВСУ, Варна).

Представени са и дипломи за придобити специалности по:

1. Клинична лаборатория (Диплома № 40922/01.01.1993 г./ ВМИ, София)
2. Вътрешни болести (Диплома № 005508/ 01.01. 1999 г./ МУ, София)
3. Обща медицина (Диплома № 0196/ 01.06.2002 г.)
4. Психотерапия и психологично консултиране (2018 г. ВСУ, Варна)

Само по себе си това показва, че д-р. Стоянка Танчева е човек, отворен за знанието и науката, с което не много медицински специалисти могат да се похвалят. Това именно ѝ позволява да използва получените с клинично- лабораторните методи показатели-индивидуални белтъци в урината и кръвния серум (CRP, β_2 - микроглобулин, албумин); серумен креатинин; органичния уринен седимент (формени елементи/ левкоцити)- рутинно-използвани в лабораторната практика за изучаване патогенетичните механизми на едно от най- честите заболявания на отделителната система- пиелонефритът (тубуло- интерстициален бактериален нефрит), експериментално предизвикан на плъхове чрез инжектиране на суспензия от *E. coli* и *Staphylococcus aureus* в опасната вена на бели мъжки плъхове Wistar и при пациенти с това заболяване. И в единия, и в другия случай резултатите са сравнени с адекватни контроли. При плъховете дисертантката правилно използва две контролни групи-едната напълно интактна, другата- инжектирана по подобен начин с физиологичен разтвор. При клиничното изследване, контролната група е адекватна на групата пациенти, подбрана по изискванията на европейските стандарти. Бих искала още тук да отбележа, че нашата българска експериментална школа винаги е съблюдала тези правила и тогава, когато все още не сме ги наричали по този начин. Д-р. Танчева е опитен експериментатор, който успешно визуализира бактериално-индуцирания възпалителен процес в отделителната система (бъбреци и пикочни пътища). Използваната цито-хематологична методика е адекватна на идеите и задачите, които си е поставила . В тази връзка искам от собствен опит да отбележа, че в последните 30-ина години има много промени в класификационната терминология и методология на нефрологията и урологията. Напълно одобрявам нейния тематичен подход при създаването на експерименталния модел, който най- добре отговаря на човешката съответна патология.

Според представените документи д-р Танчева писмено и говоримо владее руски език и свободно ползва в своята работа английски език. Ще си позволя обаче на български да напиша, че е член на Българското дружество по клинична лаборатория, Балканската Федерация по клинична лаборатория и Българската Асоциация по нефрология и на Българския лекарски съюз.

Актуалност на дисертационната тема и целесъобразност на целите и задачите за нейното реализиране.

Актуалността на разработвания (и то години наред) проблем за патофизиологията, т.е. патогенезата на едно бактериално-инфекционно заболяване, засягаща както неговия паренхим, така и интерстициални структури не подлежи на съмнение. Тази актуалност е свързана и с честотата, и с диагнозата, и с проследяването (мониторинга) на болестните процеси, правилния избор на терапевтичното поведение, и с профилактиката на самото заболяване, и което е особено важно- на последиците и усложненията му (уросепсис, анемия, артериална хипертония и в крайна сметка нефросклероза и ХБН- (хронична бъбречна недостатъчност). На нефролози, уролози, специалисти по обща медицина, а и на самите пациенти е добре известно подмолното, до голяма степен безсимптомно и малосимптомно начало, поради което проблемът се подценява и пропуска. Локализацията на възпалението и увреждането- структурно и функционално- на бъбрека е от особено значение за евентуална бъбречна трансплантация.

Д-р. Танчева, като опитен и интелигентен лабораторен лекар, добре знае, че клинично-лабораторните прийоми са в основата на правилното терапевтично поведение. Колкото те са по-лесно изпълними, неинвазивни, нетравмиращи, толкова по-приемливи са от самия пациент, особено ако са и финансово приемливи. **Нейната патофизиологична подготовка и експериментална опитност ѝ дават възможност да постъпва каузално в диагностично-терапевтичния процес, т.е. много по-целенасочено и ползотворно за пациента, отколкото един само клинично-лабораторен специалист.** Като патобиохимик съм дълбоко убедена в това, че патофизиологията и патобиохимията са двете страни на медала- макро и микро рамката му. Освен това, патофизиологът умее да обхване целия процес преди да „потъне“ в детайлите и подробностите. Това дава възможност на лекуващия лекар да анализира данните от клинично-лабораторното изследване правилно и логично и точно да определи своето терапевтично поведение, мониториране на болестния процес и процеса на лечение. В крайна сметка да се стигне до добър изход и възможно най-сигурно предотвратяване на лошите и фатални последици.

Д-р Танчева прави няколко сериозни опита за оптимизиране на диагностичния процес, както по време, така и по неинвазивност спрямо пациента или експерименталното животно-изследване на уропротеини маркери- албумин, β_2 -микроглобулин, общи протеини, отнасяйки установената им концентрация в урината към няколко дименсии (количества урина на L, диуреза- 24 h урина, към концентрация на креатинина в сутрешната порция урина (тегловна g Cr), моларна (mol Cr), осмолалитет на урината (m Osm.). Използвала е подходящи методи- модифицирана реакция на Jaffe за креатинина и криоскопски анализ на осмолалитета (с осмометър Knauer)- в кръвта се определят C-реактивен протеин, брой левкоцити. Седиментът на урината е оцветен по неин цитохимичен метод с Метилен-Блау, който диференцира витални и невитални левкоцити (glitter cells), подобно на оцветяването на виталните и невиталните сперматозоиди при оцветяване с Eosin- Yellow. Авторката правилно отбелязва критериите, които в преданалитичния етап може да изопачат достоверността и надеждността на лабораторните анализи. Използването на аликвоид от 24- часовата урина може да бъде съчетано със замърсяване, неправилно измерване, температурно обусловени промени в протеинурията (обща и индивидуална) при лизиране на клетки. Използването на оцветен седимент е много добро и умно хрумване, което до голяма степен позволява да се направи цитохимична оценка със светлинен микроскоп, а не с фазово-контрастен.

Ще подчертая, че методичната част на работата е много добре описана и обоснована и в дисертацията, и в автореферата. Използването на цветна фотография чудесно я визуализира. Добавяйки съвременните статистически подходи: вариационен (ANOVA, Dunnett's multiple comparison post test, корелационен анализ на Pearson, n-рангов корелационен анализ на Spearman, t-test на Student-Fisher, дискриптивно-алтернативен анализ и др., приемащи $p < 0.05$ сигнификантни за отхвърляне нулевата хипотеза, работата на д-р. Танчева повишава своята тежест. Те определено увеличават доверието в замисъла и реализацията на: хематологичните, биохимични, цитохимични, хистологични и микробиологични методи, повечето от които са всъщност рутинно използвани в клиничната практика.

Използването на посочените софтуерни продукти е правилно и добре подбрано. Ансамбълът от премного използвани лабораторни и други методи е позволило на

дисертантката да реализира своя правилен стремеж, отразен и в заглавието - тясната връзка на практичната медицинска специалност (клинична лаборатория) и теоретичната (патофизиология) да дават ефективно и ползотворно отражение върху клиничната практика във всички нейни аспекти: диагностика, клиника, профилактика, терапия, рехабилитация.

Познаване на проблема

Както вече не веднъж бе отбелязано, дисертантката е много добре запозната с всички аспекти на разработвания проблем. За това говорят и 486- те литературни източници, които съдържа нейната библиография, както и достатъчно показателните таблици, фигури, под формата на: модели, хистологични и цитологични снимки, графични изображения (ROC- анализ- площ под кривата), които са адекватно анализирани и доказателствени.

Литературният обзор, на базата на представената богата библиографска справка, е интелигентно, систематизирано и целенасочено написан, четивен и информативен. Може да го представи самостоятелно, което ще обогати научно- медицинската ни нефрологична литература.

Приемам за правилно представени целите и задачите на работата- добре формулирано, скромно и точно. Добре описан и извършен е и експерименталният модел аТИБН (остър пиелонефрит).

Добре представени са и критериите за референтната и опитна група на пациентите с аТИБН. За определянето на методичния дизайн вече няколко пъти посочвах, че е точен и подробно описан, така че да се възпроизведе. По- добре е да се пише „въвеждам” вместо „администрирам”, тъй като в нашия език администрирам има по- друг смисъл (направлявам, контролирам, ръководя).

Представянето на резултатите и от експерименталното, и от клиничното естество са добре отразени, както цифрово- таблично, така и графично- образно, което създава много добра визия на дисертацията.

Приносите са представени като:

- *С оригинален характер*- експериментален модел на активен апостематозен, реализиран чрез хематогенно въвеждане в опасната вена на „бульонна суспензия” от нефротро-патогени (*E.colli* и *Staphilococcus aureus*). Моделът е успешен, бърз и убедително характеризирани с повишената достоверно протеинурия, левкоцитурия, бактериурия, и методът за доказване наличие на активни левкоцити в уринния седимент (*glitter cells*), който може да бъде използван и в други случаи на виталитетно доказване. *Glitter cells* са доказателствени за активен възпалителен процес. Протеиновите (белтъчни) меркери са изследвани и при здрави и при болни с ТИБН (общи протеини, албумин, β 2- микроглобулин) отнесени към gCr , $mol Cr$, $mOsm$, mg/L урина.

Използването на няколко различни дименсии е също принос, защото убедително доказва коя би била оптимална, натоварена с най- малко грешки и нежелани интерференции. Използваната ROC крива и площта под кривата при пациенти с аТИБН е също с приносен характер, както и получените резултати за референтната група здрави лица, които могат да бъдат използвани за референтна популационна група в наши условия при спазени европейски стандарти.

- *С потвърдителен характер* са приносите, свързани с маркерната роля на изследваните уропротеини (β 2- микроглобулин и микроалбумин) за наличие и локализация на активния ТИБН .

Представен е алгоритъм на клинично- лабораторни изследвания: изследване на уропротеини и уринен седимент, оцветен за откриване на *glitter cells*.

С приносно- потвърдителен характер е апробираният цитохимичен метод за доказване на активни левкоцити (*glitter cells*).

Използвайки ROC- кривата са определени граничните стойности (*cut off- точки*) на уропротеините албумин и β 2- микроглобулин при аТИБН, респективно тяхната диагностична чувствителност и специфичност.

При д-р. Танчева чудесно е съчетана добрата теоретична подготовка по патофизиология и клинична лаборатория и солидната дългогодишна практическа дейност и опитност.

Книгописът е богат- 486 автори, предимно чужди, западноезични и руски. Съжалявам, че не видях „Клинична лаборатория” под редакцията на проф.Т. Цветкова. В първия том е урино- анализът в две части, чийто автор съм аз, както и Енциклопедия по интегративна медицина (3ти том- Нефрология). За адмирации е големият брой източници от последните 5-6 години, вкл. 2018 г.

Публикации и научни съобщения на дисертантката във връзка с рецензирания дисертационен труд- приложени са три публикации във връзка с дисертационния труд. Една от тях (A model of experimental acute haematogenous polynephritis) е цитирана 6 пъти, включително в чужди списания. Д-р. Танчева е първи автор в тези публикации. Бих искала да отбележа, че цитиранията в дисертацията използват не цифров код, а са предадени словесно, което е по- трудно за автора, но по- информативно и улеснено за читателя.

Научните съобщения са 16. Във всички д-р Танчева е първи автор. Бих ѝ препоръчала да публикува в списания повечето от тях, за да станат достояние на повече хора.

Хареса ми нейното заключително обсъждане с неговите четири фигури, макар че не е прието фигури да се посочват в заключителната част. Положително оценявам и нейния алгоритъм на клинично- лабораторни изследвания за доказване на активен ТИВН.

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Убедено давам положителна оценка на представения от д-р. Танчева дисертационен труд, който ще ѝ даде права да получи образователната и научна степен „Доктор”.

Мотивите, целта и задачите, които авторката си поставя са убедителни и добре формулирани, но което е още по- важно- изчерпателно реализирани и онагледени. Това прави изводите ѝ логични и с приносен характер- оригинален и потвърдителен. Дисертационният труд отговаря на изискванията в Закона за научните степени и звания, т.е. за развитието на академичните кадри в Република България, както и на Правилника на МУ- Варна.

Дисертационният труд, както и кандидатският минимум по специалността, преминал отлично, ми дават основание да приема, че дисертантът д-р. Стоянка Танчева Илиева притежава всички качества за получаване на образователната и научна степен „Доктор” по Патофизиология на животните и човека.

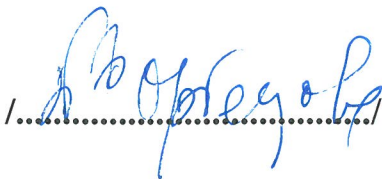
Д-р. Танчева доказва, че може да провежда самостоятелна научно-изследователска дейност, хвърляйки мост между клиничната лаборатория- една приложно- теоретична медицинска специалност и теоретичната патофизиология, изучаваща механизмите, патогенезата на болестите и нарушенията на здравето при човека и животните.

Положително оценявам както дисертационния труд, така и автореферата и приемам списъка на научните приноси, въз основа изводите на дисертанта от проведеното изследване.

Предлагам на членовете на Почитаемото научно жури да присъдят на д-р Стоянка Танчева Илиева образователната и научна степен „Доктор” в докторска програма „Патофизиология на животните и човека”!

Уважаеми членове на Научното жури и скъпа д-р. Танчева, честита Коледа и Щастлива Нова 2019 г.

Рецензент: /...../



(Проф. д-р. В.Орбецова, дмн)

София

20.12.2018