

РЕЦЕНЗИЯ

Относно защита на дисертационен труд на тема:

За придобиване на научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ”

Област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление, Медицина по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология”

на д-р **КАТАРИНА ГЕОРГИЕВА ВАСИЛЕВА, дм**

Рецензент: доц. д-р Мария Ангеловя Цанева, д.м.
Катедра по предклинични и клинични науки, Факултет по фармация, МУ-Варна

На основание на заповед № Р-109-197/ 28.10.2014 г. на Ректора на МУ-Варна на основание чл. 56. ал.2 от Правилника за развитието на академичния състав в МУ-Варна и протокол № 1/24.10.2014 г. от заседание на НЖ, във връзка със защита на дисертационен труд от д-р **Катарина Георгиева Василева, д.м.** на тема: **“ВЪЗДЕЙСТВИЕТО НА ВЕНТРИКУЛАРНИТЕ ПОМОЩНИ УСТРОЙСТВА ПРЕДИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ВЪРХУ МОРФОЛОГИЧНИТЕ ПАРАМЕТРИ ПРИ СЪРДЕЧНИТЕ АЛОГРАФИ”**

За придобиване на научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ”.

Образование, квалификации и специализации

Д-р Катарина Василева е родена на 27.02.1978 г. в Берлин, Германия, където завършва средното си образование. През 1996 г. е приета за студент по медицина в МУ-София. През 1998 г. се премества в Берлин, Германия и през

2003 г. се дипломира като лекар в Медицинския факултет на Хумболтовия университет в Берлин. Д-р Катарина Василева има двойно гражданство: немско и българско. Има специалност по Патоанатомия и цитопатология от май 2008 г. – Медицински университет София, България, а от 30.01.2009 г. е в регистъра на специалистите на Великобритания. Придобива научна степен „Доктор“ през 2010 г. на тема: „Кардиомиопатии и хипоксия, експериментално и морфометрично проучване“.

Д-р Василева е провела редица специализации и обучения в чужбина, сред които Великобритания, Холандия, Израел, Италия, Швейцария и др. Владее отлично английски, много добре руски, иврит и италиански.

Професионален път

От 12/2010 г. до сега д-р Катарина Василева работи като консултант по хистопатология, ръководител на секцията по сърдечна патология, Катедра по кардиоваскуларна и торакална хирургия, Берлин, Германия.

Научни интереси

Научните интереси на д-р Катарина Василева са в областта на сърдечно-съдовата патология. Други области в които е работила и работи са: туморната патология, екстрацелуларния матрикс, апоптоза и др. В автобиографията си д-р Василева е посочила седем публикации, които са отпечатани през последните три години (2012-2014 г.) и 6 от тях са публикувани в много престижни международни списания с общ IF 35.18. За краткия период от три години д-р Василева има над 24 участия с доклади и научни съобщения в национални и много престижни международни научни форуми, на някои от които е поканена като лектор. Участва в 6 научни проекта, имащи за цел да проучат механизмите на автоимунния миокардит при модел на плъхове, развитието на бронхиолитис облитеранс при модел на мишки, миокардно ремоделиране/възстановяване при лявокамерни помощни устройства и др. По 7-ма рамкова програма на научните изследвания на ЕС е взела участие в проучване, посветено на тъканните техники на растеж на сърдечните клапи. Съвместно с Катедрата по кардиология, Лондон, Великобритания участва в

разработването на количествени показатели на миокардните промени при валвуларна и исхемична миокардиопатия.

Научен ръководител е на пет научни медицински тези в областта на сърдечносъдовата и туморна патология.

Член е на Международната академия по патология в Германия, член на Британската международна академия по патология, Международната академия по цитология, Берлинската асоциация по патология, Асоциацията на Европейската кардиоваскуларна патология, Американската асоциация на сърдечните заболявания и др.

Актуалност на разработвания в дисертационния труд проблем

Дисертационният труд е посветен на актуален проблем за съвременната медицинска наука: морфологичните промени в сърцето, възникнали в резултат на прилагането на подпомагачи сърдечната дейност устройства, използвани за преодоляване на сърдечната недостатъчност до момента на намиране на подходящ донор. От друга страна изследването има за цел да изясни влиянието на тези морфологичните промени и механизми на увреждане върху последвалата сърдечна трансплантация. Изследването дава солидни научни доказателства за въздействието на механичното „изкуствено сърце“ върху последвалата сърдечна трансплантация и изяснява някои от патогенетичните механизми на отхвърляне на алографта.

Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Темата на дисертационния труд е изключително актуална в научно и научно-приложно отношение поради факта, че хистологичните и имунологични промени са основни при определяне отхвърлянето на алографта. Разглежданият проблем представлява интерес не само от морфологична гледна точка, но той е от важно клинично значение за кардиохирурзите, чиято основна задача освен успешната трансплантация е и по-дългото съхраняване и функциониране на алографта. В този смисъл научната разработка на д-р Василева е от голяма полза за имунолози, кардиохирурзи, кардиолози, патоморфолози и др. в успешната им борба срещу отхвърляне на транспланта.

Специализираните курсове по морфология на сърдечно-съдовата патология в Imperial College London UK, многобройните участия в семинари в същата област, както и болницата, специализирана в областта на сърдечно-съдовата патология и сърдечна трансплантация в която работи д-р Василева и големия относителен дял на ендомиокардни биопсии в диагностична й практика са гаранция за професионалното и задълбоченото проучване на проблема, отнасящ се до сърдечната трансплантация.

В обзора авторът изрично посочва мотивите си да разработи настоящата дисертация, а именно че при прилагане на механични спомагачи устройства на болни със сърдечна недостатъчност се установяват признаци на хуморална сензитивност, клинично установена чрез повишаване на панел от антитела в над 10% от пациентите при серологичен скрининг. До момента няма данни за системни изследвания за връзката на механични спомагачи устройства и отхвърлянето на алографта. С помощта на морфологични, хистохимични, имунохистохимични и морфометрични и др. методи д-р Василева си поставя за цел да изясни връзката между механичните, поддържащи циркулацията системи и клетъчното, както и антитяло-медираното отхвърляне на алографта. Изследването е извършено върху 254 пациента, обем достатъчен да се направят задълбочени и научно обосновани изводи. Много добро впечатление прави ясното определяне на изследваните групи, посочени са критериите за включване и изключване, което е важно условие за получаване на достоверни резултати.

Методите, подбрани за изпълнението на дисертационният труд са научно обосновани и без съмнение позволяват получаването на конкретни научни резултати и дават възможност да се отговори на поставените в дисертационния труд цел и задачи. Авторът гарантира, че са спазени всички законови изисквания и норми на страната в която е разработен дисертационния труд. Достоверността на получените резултати се определя от използването на софтуер за изображение на елементи, както и от прилагането на съвременни статистически методи.

Резултатите са представени в няколко части и са онагледени с фигури и графики. Логично в началото са представени резултатите от основните характеристики на донорите на сърдечните алографти, последвани от резултатите на същите характеристики на реципиентите.

В отделни раздели авторът разглежда въздействието на подпомагащите сърдечната дейност устройства върху клетъчно медираното и антигяло-медираното отхвърляне на транспланта. Клетъчно медираното отхвърляне е оценено имунохистохимично и количествено чрез лимфоцитния маркер CD3 и макрофагеалния маркер CD68. На базата на тези маркери дисертантът установява отхвърляне на алографта в около една трета от пациентите с преобладаване на леките форми. Не се установяват разлики между двете изследвани групи пациенти: претретирани с механични устройства и без предварително третиране по отношение на клетъчно медираното отхвърляне. Антигяло-медираната реакция е оценена имунохистохимично чрез фрагментите на комплемента: CD3d и CD4d. Всички пациенти, предварително третирани с механични устройства с изключение на Ехсог показват отлагане на двата фрагмента: CD3d и CD4d в капилярите на алографта, като продължителността на третиране с механичното устройство не е от значение за активиране системата на комплемента.

Отделен раздел на научната разработка е посветен на въздействието на механичните поддържащи циркулацията системи върху ремоделирането на интерстициума на сърдечния алографт. Ремоделирането на транспланта е оценено чрез определяне броя на макрофагите и площта на интерстициалната фиброза. Количественото изследване на интерстициалните макрофаги в алографта се различава между първата и след първата година и тези промени не се влияят от претретирането с механични устройства. Най-ниско е нивото на макрофагите след десетата година на трансплантация, но редуцирането е изразено още след първата година. В претретираната група, в края на първата година нивото на фиброзата се приближава до изходните стойности в алографта преди трансплантацията. В нетретираната група подобно редуциране на фиброзата в транспланта не се наблюдава. При по-детайлно анализиране на

групата на претретиране с механичните поддържащи устройства става ясно, че групата показва известна хетерогенност по отношение на степента на изразеност на фиброзата. Пациентите с конгенитални сърдечни малформации и придобито клапно сърдечно заболяване показват по-изразена фиброза, отколкото пациентите с коронарно сърдечно заболяване, но разликите не са статистически достоверни. Авторът установява зависимост между нивото на макрофагите и нивото на фиброзата в цялата група, както и при двете групи; третирани с механичните устройства и в нетретираната група.

Накрая в раздела с резултатите, авторът се спира на механизмите на развитие на васкулопатията в сърдечния трансплант. Съдовете в транспланта са визуализирани имунохистохимично чрез две антители: CD31 и α -гладкомускулен актин. Промените в съдовете на транспланта са по-изразени в групата без предхождащо механично третиране в сравнение с третираната група като тези разлики са най-изразени през първия месец и след 10-тата година на трансплантацията. Васкулопатията в претретираните групи е най-слабо изразена при използване на механичните устройства: Novacor and Heart Ware. Единствено при механичните устройства Excog не се установява по-слабо изразена степен на васкулопатия за разлика от останалите механични устройства.

Основни научни и научно-приложни приноси

Извършеният за първи път системен морфологичен и имунохистохимичен анализ на ендомиокардни биопсии след прилагане на различни видове устройства (Excog, Heart Mate, Heart Ware, Incog, Novacor), подпомагащи сърдечната дейност и изясняването на връзката на тези устройства с последващото отхвърляне на транспланта е принос с оригинален характер и несъмнено с голямо практическо приложение. Много съществен и с приложен характер е резултата от сравнителния анализ на различните видове устройства и установяването, че вида на подпомагащото устройство може да повлияе на сърдечния алографт. От гледна точка на практиката е важно да се отбележи, че разликата в пола между донора и реципиента не оказват съществено влияние на сърдечния трансплант. Авторът посочва и най-честите причини, налагащи

сърдечна трансплантация, а именно дилатативната и исхемична кардиомиопатия. Изследването върху механизмите на отхвърляне на транспланта и отлагането на C3d и C4d фракциите на комплемента в капиллярите на алографта показва по безспорен начин, че отхвърлянето е антитяло медирано, но степента на патоморфологичните промени зависи от вида на механичното устройство, използвано за претретиране.

Във връзка с дисертацията си д-р Василева е посочила 14 публикации, по-голямата част от които са устни съобщения и постери. IF на статиите във връзка с дисертацията е 10.781. Липсва списък на цитиранията на д-р Василева и приносите не са посочени отделно.

В заключение считам, че дисертацията на д-р **Катарина Георгиева Василева** е актуален, значим и оригинален труд, който притежава сериозни научни качества. Всичко това ми дава основание да изразя позитивния си вот в подкрепа на придобиване на научната степен „Доктор на науките” от д-р Катарина Георгиева Василева.

Варна

Рецензент:



13.11.2014 г.

/Доц. Мария Ангелова Цанева д.м./