

**До Председателя на научно жури, определено
със Заповед № Р-109-112/ 11.03.2022 на Ректора на
Медицински университет „Проф. д-р Параскев
Стоянов”- Варна**

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Марианка Генова Петрова-Яначкова, д.м., член на научното жури

Научна специалност - Клинична лаборатория, МФ, МУ-София

Катедра по Клинична лаборатория, МФ, Медицински Университет-София

Адрес и контакти:

Пощенски адрес: София 1431, бул. „Г. Софийски” №1

Електронен адрес: mariana8sofia@yahoo.com

Телефони: сл. тел. 02/ 9230-927; GSM: 0888405382

Определена за член на научното жури съгласно решение на Факултетния съвет на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”- Варна и протокол №61/01.03.2022

Относно

Дисертационен труд за придобиване ОНС „Доктор“ на тема “ ПРЕДИКТИВНА РОЛЯ НА NGAL КАТО РАНЕН МАРКЕР ЗА БЪБРЕЧНО УВРЕЖДАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗД ТИП I и ЗД ТИП

Дисертант: д-р Севим Ахмед Шефкет, докторант, редовна форма на обучение, Катедра по клинична лаборатория на МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна, с научен ръководител доц. д-р Яна Бочева, д.м.

Кратки биографични данни и професионално развитие на докторанта.

Д-р Шефкет е родена в Шумен, където завършва средното си образование. Дипломира се като магистър по медицина в МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна през 2010 г. Специализира „Клинична лаборатория“ през периода 2014-2018 в МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна. Придобива специалност по Клинична лаборатория през 2019г. През 2016 г започва като лекар-ординатор в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“. От 2019 г и до сега д-р Шефкет е асистент и редовен докторант в Катедра по клинична лаборатория на МУ-„Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна. Като асистент д-р Шефкет участва в учебната работа на Катедрата, провежда практически занятия на

студенти по медицина. През 2019 г със заповед № Р-100-35/ 28.01. 2019г започва работа по настоящата докторантура с научен ръководител доц. д-р Яна Бочева, дм. Д-р Шефкет е отчислена през 2022 г в заложения срок на докторантурата, със заповед на Ректора № Р-109-112/11.03.2022.

Д-р Шефкет е член на Българското дружество по клинична лаборатория и на Българския лекарски съюз.

Общи данни за дисертационния труд на д-р Шефкет

Безспорно, захарният диабет (ЗД) е значимо социално значимо заболяване с нарастваща честота, която достига епидемични размери. ЗД засяга сериозно редица органи в човешкото тяло и едно от сериозните усложнения е диабетното бъбречно заболяване (ДБЗ), което се асоциира с повишена сърдечно-съдова заболеваемост (ССЗ) и риск от развитие на терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Ранното откриване, доброто проследяване и управление на ДБЗ, може да забавят прогресията до ТБН. Използваните към момента лабораторни показатели за диагноза, класификация и стратификация на риска от развитие на ДБЗ, показват редица ограничения и недостатъци, което налага търсене и валидиране на нови маркери за надеждна оценка и диагностика на ДБЗ.

Това определя и актуалността на представения дисертационен труд на д-р Севим Шефкет, която си поставя за цел да определи диагностичната надеждност на неутрофил гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) като маркер за ДБЗ при пациенти с Т2ЗД и Т1ЗД. Темата на дисертацията е актуална и не повтаря изследването на NGAL като маркер за остра бъбречна увреда, което значимо рефлектира върху актуалността на дисертационния труд. Ранната диагноза на ДБЗ, последвана от адекватен терапевтичен подход корелира с успеха от лечението като подобрява прогнозата за пациенти с Т1ЗД и Т2ЗД.

Дисертационният труд е написан на ясен и точен език, в добър научен стил, с логична последователност, което прави материала лесен за четене и разбиране. Дисертационният труд съдържа общо 150 страници, онагледени с 36 фигури и 47 таблици. Библиографията е представена с 221 литературни източника. От тях 211 на латиница и 10 на кирилица- взети са под внимание и разработки на български изследователи, което прави добро впечатление. Библиографията е структурирана според изискванията. Дисертационният труд е конструиран съгласно възприетата и обичайна последователност (въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати от собственото проучване, изводи, приноси, библиография).

Въведението е кратко, точно и насочва към целта на разработката и темата на дисертацията. Литературният обзор е добре структуриран и показва умението на докторантката да борави с литературни източници. Представен е на 38 стандартни

страници. Д-р Севим Шефкет показва добро познаване същността на проблема, което проличава при представяне на анализирания литературен материал. Дисертантът описва съвременните тенденции в англоезичната литература по отношение рисковите фактори за развитие на ДБЗ, описвайки кратко и точно патогенетичните и патоморфологични промени в тубулоинтерстициума при ДН и ролята на тубулните структури в развитието на ДБЗ. Охарактеризирани са и два маркера (GFR и ACR/AER), прилагани в съвременната диагностика на ХБЗ и ДБЗ, което е добра основа за сравнение с предимствата и недостатъците на изследвания в дисертацията лабораторен показател NGAL. Прави добро впечатление цялостното представяне на NGAL с неговата молекулна характеристика, ролята му в диагностиката на ХБЗ и ДБЗ и по-специално като ранен маркер за развитие и прогресия на ДБЗ, и връзката със СС риск. Добре са описани предимствата и недостатъците на показателя, но и ролята му в диференциално-диагностичен план като маркер разграничаващ ДБЗ от НДБЗ, като показател за инфекции на пикочните пътища при пациенти със ЗД. Нараства броя на лабораторните маркери за оценка бъбречната функция, но е налице недостатъчност на данните за полза от анализите, проведени в уринни проби. От друга страна е налице необходимостта от нови маркери за ранна диагностика на ДБЗ. Това заедно е допълнително предимство на представения дисертационен труд, разгледано и в контекста на пациенти с Т1ЗД и Т2ЗД, в това число и деца с Т1ЗД. Литературният обзор завършва със заключение, което логично води до целта и задачите на дисертационния труд.

Материалът е представен в пет основни глави: първата включва 9 подзаглавия, втората е представена с 6 подзаглавия, глава четири със седем подзаглавия, глава пет-с три подзаглавия. Литературните източници в преобладаващата си част са от последните 10г, като са цитирани автори и от последните 2-3 г.

Целта е ясна и точно дефинирана - да се определи диагностичната надеждност на лабораторния показател NGAL като маркер за ДБЗ при пациенти с Т1ЗД и Т2ЗД. От поставената цел логично следват и представените седем задачи, формулирани точно и последователно. Използваният в проучването материал е достатъчен за получаване на статистически достоверни резултати. В зависимост от поставените задачи е различен броя на участниците, критериите за включване и изключване в проучването.

При определяне референтните граници на NGAL в плазма и урина за българската популация, в научното изследване са включени 127 здрави доброволци, разделени в две групи-85 здрави възрастни и 42 здрави деца. За оценка на диагностичната надеждност на rNGAL, uNGAL и UNC като маркери за ДБЗ в проучването са включени 167 пациенти със ЗД разделени в две основни групи: 92-ма възрастни пациенти с Т2ЗД и 75 деца с Т1ЗД. Добре са описани начините за вземане, изследване и съхранение на материалите за изследване. Проучването е проведено в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за периода от 2019 – 2021 год. Протоколът за изследване

е одобрен от Комисията по етика на научните изследвания към МУ – Варна. Всички участници в проучването са получили и попълнили протокол за информирано съгласие.

За реализиране на поставените задачи са използвани съвременни лабораторни методи и апаратура, като дисертантът показва доброто им познаване, владение и интерпретация на получените резултати. Верифициране метода латекс усилен имунотурбидиметричен анализ за определяне на NGAL на биохимичен анализатор ADVIA 1800 е извършено точно и подробно съгласно приетите правила. Подробно са описани формулите за изчисление на eGFR при възрастни и при деца. Използваните статистически методи на изследване са описани подробно. За статистическа обработка на данните са използвани възможностите на статистическия пакет SPSS 27.

Резултатите от изследванията, получени при изпълнение на поставените задачи, са представени много добре и прегледно в таблици и чрез фигури, включващи хистограми, графично разпределение на резултатите и ROC криви с много добро качество, които ясно визуализират тезите на дисертационния труд. Всеки резултат е последван от логично научно обсъждане, което помага за по-лесното възприемане и цялостно осмисляне на материала.

Дискусията представя собствените резултати в светлината на задълбочен синтез на познатите от литературата данни в случаите когато такива са налични. Дисертантът умело използва литературните източници с цел конкретизиране данните от други проучвания съобразно нуждите за сравнение с получените от проучването резултати.

След обобщаване и обсъждане на получените резултати, логично следват и направените 13 извода. Формулираните изводи и приноси са в съответствие с поставените задачи и получени резултати. Приносите са разделени на такива с теоретичен характер и приноси с практико-приложен характер.

Приноси с теоретичен характер: Потвърдена е високата аналитична надеждност на метода за определяне концентрацията на NGAL в плазма и урина; представянето на резултатите за uNGAL като съотношение спрямо uCreatinine позволява по-добра сравнимост на резултатите и получаване на по-надеждни резултати при използване на spot урина; при пациенти с T23Д и T13Д самостоятелното използване на UNC е ефективен маркер за диагноза на ДБЗ, а едновременното приложение на pNGAL и UNC за прогноза на ДБЗ; концентрацията на uNGAL е зависима от наличие на ИПП и левкоцитурия.

Приноси с практико-приложен характер: За първи път в България е извършено аналитично верифициране на имунотурбидиметричен анализ за определяне на NGAL; За първи път в България са определени полово диференцирани референтни граници на pNGAL, uNGAL и UNC при възрастни лица, както и референтни граници за тези

показатели при деца; За първи път в българска кохорта от пациенти с T23Д и T13Д е оценена прогностичната роля на NGAL като маркер за диагноза на ДБЗ и за прогноза на ДБЗ.

Във връзка с темата на дисертацията д-р Севим Шефкет има 2 публикации в научни списания и две участия в научни форуми в които тя е първи автор.

Автореферат – отговаря на изискванията, написан на 80 страници, включва всички основни части на дисертационния труд, а също таблици, фигури и ROC криви. Съдържанието на автореферата дава подробна представа за цялостния дисертационен труд.

В заключение: считам, че дисертационния труд на д-р Севим Шефкет е завършен, актуален, задълбочен, добре структуриран и оформен с ясни, точно формулирани и изпълнени задачи, с важни изводи и приноси за съвременните наука и с голяма практическа насоченост. Дисертационният труд показва задълбочени теоретични познания и добра професионална подготовка на докторанта. Всичко това ми дава основание да препоръчам на членовете на почитаемото научно жури да присъди на д-р Севим Ахмед Шефкет образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност Клинична лаборатория в професионално направление 7.1 Медицина от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт.

18.04.2022

София

Доц- д-р Марианка Генова Петрова-Яначкова, дм