

СТАНОВИЩЕ

относно защита на дисертационен труд на тема

Експресия на маркери за автофагия и некроптоза при дебелочревен карцином

за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР”

по научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”,

на д-р Надежда Тодорова Стефанова

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

Научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”,

Адрес и контакти: Пощенски адрес: Варна - 9002, ул. „М. Дринов“, 55

Електронен адрес: mtzaneva@hotmail.com моб. тел. 0897/630496

На основание на заповед № **P-109-394/13.11.2017** г. на Ректора на Медицински университет – Варна и с решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина на Медицински университет – Варна, (протокол № 40/9.10.2017 г.) представям становището си на дисертационния труд на д-р **Надежда Тодорова Стефанова** от Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология при МУ-Варна на тема: **„Експресия на маркери за автофагия и некроптоза при дебелочревен карцином“** за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР”, Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина., Научна специалност “Патологоанатомия и цитопатология”,

I. Данни за процедурата

Д-р Надежда Стефанова е лекар-асистент-специализант и докторант на самостоятелна подготовка на обучение за придобиване на научната и образователна степен „доктор” по научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология”, зачислена със заповед на Ректора на МУ-Варна № P-109-167/17.05.2016 год. Представена е и заповед за промяна на темата № P-109-119/24.4.2017 г. Д-р Надежда Стефанова е отчислена с право на защита – заповед № P-109-365/23.10.17 г. на Ректора на МУ-Варна на основание протокол № 307/14.9.2017 год. от решението на Катедрения съвет на Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология.

Представени са комплект материали на електронен носител в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на ПРАС МУ-Варна, както и протокола за успешно положен изпит по докторантския минимум.

II. Биографични данни и кариерно развитие

Д-р Надежда Стефанова е родена на 10.12.1986 год. в гр. Павликени, обл. В. Търново. Завършва средното си образование в гр. Павликени през 2005 г. в СОУ „Бачо Киро”, с профил: Природоматематически с интензивно изучаване на английски език. През 2011 год. придобива образователно-квалификационна степен магистър по специалност „Медицина” в МУ – Варна. От м. октомври 2011 тя е хоноруван асистент в Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, а от 14.02.2012 г. след спечелен конкурс е редовен асистент. Има квалификационен курс „Педагогически основи на академичното преподаване”

Д-р Стефанова преподава на студенти от четирите Факултета на МУ-Варна „Медицина; „Дентална медицина”, „Фармация” и „Обществено здравеопазване” – на български и на английски студенти. Тя е координатор на IV курс на АЕО. Има ниво на владеене на английски език - C1.

Д-р Стефанова има участие в 14 статии, три от които са по темата на дисертацията ѝ. Участвала е в 6 конференции с научни постери и доклади. Има едно цитиране. Д-р Стефанова участва в три научни проекта на МУ-Варна. Научните ѝ интереси са в областта на колоректалната патология, хемопатологията и имунохистохимията.

Д-р Стефанова има над 6 години трудов стаж като преподавател по специалността „Обща и клинична патология“. Предстои ѝ вземането на специалност по „Обща и клинична патология”.

Член е на Българското и Европейско дружеството по патология, на БЛС и на Българската Медицинска Хомеопатична Асоциация.

Д-р Стефанова е изкарала няколко курса по хомеопатия, курс на обучение в Австрия по молекулярна патология и три курса на обучение във Варна по линия на Европейското училище по патология.

III. Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Актуалност на разработвания в дисертационния труд проблем

Дисертационният труд е изключително актуален в научно и научно-приложно отношение, защото е посветен на един от най-разпространените карциноми – колоректалния карцином (КРК), чиято честота през последните години показва тенденция към непрекъснато увеличаване. Изясняването на интимните механизми на клетъчната смърт при колоректалния карцином дава възможност за изработване на нови стратегии за неговото лечение и за преодоляване на лекарствената резистентност.

Структура на дисертационния труд и анализ на резултатите

Дисертационният труд на докторанта е в обем от 187 страници и включва 64 фигури и 25 таблици. Структурно дисертацията включва: въведение и литературен обзор - 50 стр., цел и задачи - 1 стр., материал и методи – 11 стр., резултати и обсъждане - 79 стр. изводи и приноси – 4 стр. Цитирани са 324 автора от които 4 на кирилица и 324 на латиница. Библиографията е актуална - повече от 50% от цитираните автори са от последните 10 години. Дисертацията е написана на много добър български език, много добре е онагледена, качеството на снимките и фигурите е отлично. Представени са и статиите, свързани с дисертационния труд.

В обзора авторът подробно и задълбочено представя пътищата на колоректалната канцерогенеза, прави доста подробен анализ на молекулярно-генетичните нарушения при КРК и посочва прогностичните и предиктивни му параметри. Дисертантът разглежда трите основни форми на естествена клетъчна смърт: апоптоза, некроптоза и автофагия, като акцентира на последните две, защото тяхната роля при злокачествените тумори, в частност КРК все още са слабо проучени. На базата на обстойния литературен обзор, д-р Стефанова естествено преминава към целта на настоящия труд, а именно да се изследва автофагията чрез определяне експресията на Beclin-1 и некроптозата чрез RIP3 във връзка с клинично-патологичните показатели и общата преживяемост при пациенти с КРК. За осъществяване на поставената цел дисертантът формулира шест конкретни задачи, които ясно показват какво иска точно да постигне и как да я осъществи.

Материал и методи. В изследването са включени 107 пациента, обем достатъчен да се направят задълбочени и научно обосновани изводи. Много добро впечатление прави големият брой изследвани морфологични характеристики на КРК и ясното категоризиране на всеки хистологичен параметър. Подробно са описани различните полуколичествените методи на оценка на експресията на Beclin-1 и RIP3 и е обоснована необходимостта от тяхното прилагане. Методите, подбрани за изпълнението на дисертационния труд са разнообразни и включват морфологични, имунохистохимични, молекулярно-генетични и др. методи и без съмнение позволяват получаването на конкретни научни резултати, и дават възможност да се отговори на поставените в научния труд цел и задачи. Достоверността на получените резултати се определя и от прилагането на разнообразни и съвременни статистически методи.

Резултати. Логично в началото са представени резултатите от основните морфологични характеристики на КРК и мутационно-генетичния анализ, последвани от сравнителен анализ на клинично-морфологичните параметри и общата преживяемост, и имунохистохимичните резултати. Дисертантът разглежда некроптозата и автофагията поотделно и всеки раздел завършва с обобщаване на данните и определяне на прогностичната стойност на експресията на Beclin-1 и RIP3. Сравнителният анализ между експресията на Beclin-1 и RIP3 в туморната тъкан на пациентите с КРК, представен накрая в обобщен вид разкрива хетерогенността на КРК по отношение на две от формите на клетъчна смърт: некроптоза и автофагия и отразява цялостното виждане на дисертанта за тяхната роля в колоректалната канцерогенеза.

Д-р Стефанова представя резултатите и тяхното обсъждане успоредно, което ѝ дава възможност аналитично да интерпретира и обсъжда собствените си резултати.

Изводи. Формулирани са шест извода, които в синтезиран вид обобщават резултатите.

Основни научни и научно-приложни приноси

Дисертацията на д-р Надежда Стефанова представлява значимо научно постижение за съвременната медицинска наука. С многобройните морфологични показатели, молекулярно-генетичния и имунохистохимичен анализ, дисертантът извършва системен анализ на КРК и определя прогностичната и предиктивна стойност, както на отделните морфологични

показатели, така и на изследваните форми на клетъчна смърт, принос с научен характер и с несъмнено голямо практическо приложение. Много съществени и с приложен характер са резултатите, получени от сравнителния анализ на базата на клинично-морфологичните характеристики и имунохистохимичната експресия на Beclin-1 и RIP3 и определяне профила на пациентите, както по отношения на риска от настъпване на смърт, така и по отношение очаквания ефект от приложената терапия.

Авторефератът отразява съдържанието на дисертационния труд. Той е представен в обем от 64 страници, структурата му съответства на тази на дисертационния труд.

Във връзка с дисертацията си д-р Стефанова е посочила 3 публикации пълен текст, от които една в чужбина с импакт фактор.

Лични впечатления на рецензента от кандидата

Познавам д-р Надежда Стефанова от шест години. Тя е прецизна, организирана и всеотдайна като преподавател. Умее да планира, да разработва и да анализира получените резултати. Д-р Стефанова може да работи в екип и има подчертан интерес към научно-изследователската работа. Моята препоръка към нея е да продължи с научните си разработки и да финализира и другите си научни проекти.

В заключение считам, че дисертацията на **д-р Надежда Тодорова Стефанова** е актуален, значим и оригинален труд, който притежава сериозни научни качества.

Всичко това ми дава основание да изразя позитивния си вот в подкрепа за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР” от **д-р НАДЕЖДА ТОДОРОВА СТЕФАНОВА**

Варна

Рецензент:



8.01.2018 г.

/Доц. Мария Ангелова Цанева д.м./