

СТАНОВИЩЕ

От: Проф. Д-р Мая Владова Гълъбова, дм
Професор по патологоанатомия и цитопатология
Ръководител Катедра "Обща и клинична патология, съдебна
медицина и деонтология, и дерматовенерология" – Тракийски
университет, Медицински факултет

Относно: Дисертационен труд на д-р Кони Ванчо Иванова,
асистент в Катедра "Обща и клинична патология, съдебна медицина и
деонтология, и дерматовенерология", секция по Обща и клинична
патология – Тракийски университет, МФ, за придобиване на образователна
и научна степен „Доктор” в област на висшето образование
„Здравеопазване и спорт”, професионално направление „Медицина”
(шифър 7.1), научна специалност „Патологич и цитопатология”, шифър
03.01.03.

Тема: „МОЛЕКУЛНИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕТО И ПРОГНОЗАТА
НА КАРЦИНОМА НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА”

Научен ръководител: Проф. Д-р Мая Владова Гълъбова, дм
Научен консултант: Проф. Д-р Жулиета Борисова Геренова, дм

Д-р Кони Иванова е приета за редовен докторант по Обща и клинична патология на 16.02. 2011 година по темата: „Молекулни фактори за развитието и прогнозата на карцинома на щитовидната жлеза“. В течение на три години д-р Иванова събираще и обработваше биопсичния материал от карцином на щитовидната жлеза ретроспективно и проспективно от архива на Клиниката по обща и клинична патология. Клинични данни за пациентите са събирани четири пъти през различен интервал от време от КОЦ – Стара Загора. За изследване на GSTP полиморфизъм бе изолирана ДНК от парафинови блокчета с карцином на щитовидната жлеза. Като контроли беше използвана ДНК изолирана от кръв, събрана от пациенти от клиниките на съответна възраст, подбрани без заболяване на щитовидната жлеза.

Бяха изнесени данни от имунохистохимичните и клинични проучвания на четири Европейски конгреса по патология и на 3 конференции в България. Докторантката представя една публикация в списание с ИФ (J Biotechnol Equip), две публикации в списание с ИР (сп. Ендокринология) и една в списание без ИР (сп. Онкология).

Дисертационен труд на д-р Кони Ванчо Иванова е написан на 155 стандартни страници (31 реда на страница, с интервал 1,5) и включва

главите: Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Материали и методи, Резултати, Дискусия, Изводи, Приноси и Библиография.

Литературният обзор е направен на 50 страници и включва данни за демографското разпространение на тиреоидния карцином (ТК) в света и в България, рисковите фактори за развитието му и подробни морфологични класификации. Описана е ролята на TGF β , TGF β RII и SMAD (SMAD4 и SMAD7) системата при развитието на карциноми, включително и на карцинома на щитовидната жлеза. В много малко литературни източници са описани гигантски клетки (MGCs) при папиларен карцином на щитовидната жлеза. В друг раздел докторантката разглежда участието на дендритни клетки и макрофаги и на VEGF за развитието и прогнозата на различните хистологични подтипове карцином на щитовидната жлеза.

В последният раздел на литературния обзор е обсъдено значението на GSTP1 и неговият полиморфизъм Ile¹⁰⁵Val във връзка с регулацията на клетъчния растеж и апоптозата при неоплазми.

В раздела „**Цел и задачи**“ са оформени пет задачи и морфологичния подход за разрешаването им.

Следва раздел „**Материали и методи**“, където е посочено, че в проучването са включени ретроспективно 112 пациенти с рак на щитовидната жлеза оперирани в Хирургичните клиники на УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, - Стара Загора, в периода 1998-2015. Значителна част от показателите описващи групата пациенти са представени в таблици.

Използвани са достатъчни на брой и показателни методи на морфологично изследване: хистологично, имунохистохимично, имунофлуоресцентно. За всяко едно от тях се представени съответните методики, подробно са описани реактивите в таблица. Включено е модерно изследване за SNP на GSTP1. Статистическият анализ включва дескриптивна статистика (t-теста на Student, тест χ^2 и тест на Fisher, непараметричен анализ, U-тест на Mann-Whitney, signed-ranks test, корелационен тест на Spearman). Дадена е методиката за оценка на експресията на различните видове антитела, както и за отчитане на генната експресия.

В раздела „**Резултати**“ последователно са описани получените резултати при различните морфологични методи на изследване. В табличен вид са представени резултатите от имунохистохимичното изследване и от клиничните данни за пациентите. Намерено е, че ТК е по-чест при жените между 50-60 години, по-често е в T1 и T2 туморен стадий. Предимно при анапластичния карцином се наблюдава инвазия в дълбочина, по-напреднал туморен стадий (стадий III или IV), ниска диференциация и липса на туморна капсула.

Докторантката установява, че експресията на TGF- β 1 е най-силна в туморната цитоплазма при папиларния тиреоиден карцином (ПТК) в

сравнение с тази на Smad4 и Smad7. TGF β RII експресията при ПТК се наблюдава в туморната цитоплазма в малък процент от случаите. Статистическа значимост е открита между повишената експресия на TGF- β 1, Smad4, Smad7 и инфилтрацията със CD68 - положителните макрофаги в туморната строма, а за TGF- β 1 и в туморния граница. Направен е анализ на многоядрените гигантски клетки (MGCs) и клиникоморфологичните фактори при папиларния карцином на щитовидната жлеза. Докторантката маркира MGCs със CD68 и IL-17, брой ги на препарати с хематоксилин еозин и открива статистически значима зависимост между техния брой и стадия на карцинома на щитовидната жлеза. Този факт е научно откритие, с което може да се прогнозира развитието на папиларния тиреоиден карцином. Установена е със статистическа значимост при корелацията на VEGF-положителните микросъдове и инфилтрацията със зрели и незрели дендритни клетки в тумора и туморната граница. Предполага се, че VEGF участва в развитието на толерогенен имунен отговор в туморната среда и индуцира образуването на незрели толерогенни дендритни клетки. Обсъдено е участието на дендритните клетки в образуването на ендотелни клетки при неоваскулогенезата в туморната строма.

При генотипирането по еднонуклеотидния полиморфизъм Ile105Val (A313G) в GSTP1 (rs1695), се определя по-висок риск от развитие на рак на щитовидната жлеза в носители на вариантния G алел, съдържащ генотипове (AG + GG) в сравнение с хомозиготите по другия алел- AA генотип.

В разделът „*Дискусия*“ е направено обстойно обсъждане на получените данни и обширен анализ на литературата. Направени са важни изводи и е отговорено на поставените задачи на дисертацията. Дискусията отговаря на съвременните изисквания на морфологичните списания и може да бъде публикувана в тях.

В раздел „*Изводи*“, са представени 8 последователни точки, в които са посочени данните от морфологичните изследвания и корелацията им с клинични данни.

Приносите са четири научно-теоретични и един с потвърдителен характер.

Използваната литература на дисертацията включва 241 литературни източника, 4 на кирилица и 237 на латиница, повечето от които са отпечатани през последните години в реферирани списания. Трудът съдържа общо: 14 таблици и 67 фигури.

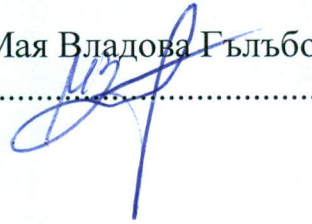
Заклучение: Дисертационният труд е пълен, обширен, завършен. В него са използвани съвременни морфологични, молекулярно-патологични и статистически методи. Използваната литература е от последните години. В дисертацията се дискутира влиянието на TGF β сигналният път и на VEGF за развитието и прогнозата на карцинома на щитовидната жлеза. Много

добре е подбрано изследването на GSTP1 SNP за риска от развитие на тиреоиден карцином.

Предлагам на уважаемото жури да гласува положително за придобиване на образователна и научна степен „Доктор” на д-р Кони Ванчо Иванова в област на висшето образование „Здравеопазване и спорт”, професионално направление „Медицина” (шифър 7.1), научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология”, шифър 03.01.03.

Дата: 06.06.2017

Проф. Д-р Мая Владова Гълъбова, дм

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized cursive letters, positioned above a horizontal dotted line.