



СТАНОВИЩЕ

от доц. Живко Владимиров Пешев

Катедра по обща и клинична патология и съдебна медицина
МУ – Пловдив

Относно: Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“, шифър 03.01.03 в Тракийски университет – МФ – Стара Загора

Основание за представяне на становището: участие в състава на научното жури по защита на дисертационен труд съгласно Заповед № 1110/10.05.17 от Ректора на Тракийски университет – Стара Загора.

Автор на дисертационния труд: д-р Кони Ванчо Иванова, асистент в Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, и дерматовенерология“ – Тракийски университет, МФ

Тема на дисертационния труд: „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

Обща характеристика на представения дисертационен труд

Дисертационният труд на д-р Кони Ванчо Иванова е посветен на важна тема от туморната патология на човека, какъвто е карциномът на щитовидната жлеза.

Причините за възникването на рака на щитовидната жлеза не са изяснени. Има определени фактори, които доказано увеличават риска за това заболяване - рентгенови облъчвания в областта на шията в детска или юношеска възраст. Наблюдава се латентен период за десет и повече години. При медуларните карциноми има и доказана наследственост.

Честотата на карциномите на щитовидната жлеза непрекъснато нараства, като това е свързано и възможностите на съвременната диагностика. Извършването на ТАБ под ехографски контрол с последващо цитологично изследване на пунктата е с много добре диагностична стойност и днес се използва много широко. Карциномите на щитовидната жлеза са твърде различни по своя фенотип, генотип и прогноза.

Литературният обзор е написан на общо 50 страници, като първоначално са представени данни относно демографското разпространение на тиреоидния карцином (ТК) в света и в България, рисковите фактори за развитие, както и подробни морфологични и клинично-морфологични класификации. Следва описание на ролята на факторите TGF-beta, неговият рецептор –RII както и някои от протеините участващи в TGF-beta регулаторния път. Друг момент дисертантката отделя на участието на различни популации клетки /дендритни клетки и макрофаги/, както и значението на съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF) върху развитието и прогнозата при различните хистологични подтипове карцином на щитовидната жлеза.

В края на главата е обособена подглава разглеждаща съвременната концепция за значението на GSTP1 и неговият полиморфизъм Ile¹⁰⁵Val във връзка с регулацията на клетъчния растеж и апоптозата при този вид неоплазма.

Задълбоченият литературен преглед изцяло аргументира актуалността на проблема, поставената цел и произтичащите от нея задачи. Литературният обзор е творчески разработен, въпреки големия обем използвана литература. Той показва едно много добра осведоменост на дисертанта, което му дава право много добре и правилно да обоснове целта и задачите.

Целта е ясно и точно формулирана и напълно отговаря на поставената теза в заглавието на дисертационния труд. Произтичащите задачи са пет на брой и последователно посочват етапите на работа и анализ в научния труд.

Използваният материал е внимателно и правилно подбран. Изследвани са 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.

Използваните методи на изследване са: хистологично, имунохистохимично, имунофлуоресцентно, генетично и статистическо, като за всяко едно от тях се представени съответните методики, подробно описани реактиви/компоненти, както и съответният софтуер. Подробно е дадена и е методика за оценка на експресията на различните видове антигена, както и отчитането на генната експресия.

Оценка на получените научни и научно-приложни резултати

В глава „*Резултати*“ получените данни са адекватно разпределени като всеки резултат е пряко обвързан с поставената задача. В началото е представено на пациентите по съответните клинични, хистоморфологични и демографски показатели. Установено е, че най-засегнатата е групата

пациенти между 50-60 години, като по-често ТК се среща при жените и преобладават пациентите в T1 и T2 туморен стадий, инвазия в дълбочина, по-напреднал туморен стадий (стадий III или IV), ниска диференциация и липса на туморна капсула, които са по-често явление при анапластичния карцином.

Авторката установява, че експресията на TGF- β 1 е най-силна в туморната цитоплазма при папиларния тиреоиден карцином (ПТК), в сравнение с експресията на Smad4 и Smad7 в туморната цитоплазма, където е значително по-слаба. TGF β RII експресията при ПТК се наблюдава в туморната цитоплазма в малък процент от случаите. Статистическа значимост д-р Иванова открива между повишената експресия на TGF- β 1, Smad4, Smad7 и инфилтрацията с CD68+ положителните макрофаги в туморната строма, а за TGF- β 1 и в туморния граница, което корелира с повишена инфилтрация на CD68+макрофагите в тумора. При анализ на мононуклерните гигантски клетки (MGCs) и клиноморфологичните фактори дисертантката установява, че съществува статистическа значима връзка между TNM стадия и MGCs, като 75% от пациентите в III и IV показват висока инфилтрация с many MGCs. Интересни данни със статистическа значимост се установяват и при корелирането на VEGF микросъдовете от една страна, сравнени с инфилтрацията със зрели и незрели дендритни клетки в тумора и туморната граница, доказвайки че VEGF подпомага развитието на толерогенен имунен отговор в тумора и индуцира образуването на незрели и толерогенни дендритни клетки, както и че в туморната микросреда тези дендритни клетки могат да придобият ендотелно клетъчен фенотип.

Особено интерес предизвиква генотипирането по еднуклеотидния полиморфизъм Ile105Val (A313G) в GSTP1 (rs1695), който определя 10.56 пъти 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 главата „Дискусия“ е направено обсъждане на получените данни, като личи аналитичния характер, съпоставката с достъпните до автора на дисертацията данни в литературата, а всяка подглава завършва със заключение. Д-р Иванова установява, редица важни за целите на труда корелации, добре описани и сравнение с дискутабилните изводи на редица автори от световната литература.

Следва глава „Изводи“, в която д-р Иванова в 8 последователни точки представя изчистено и подредено данните от изпълнените задачи.

Оценка на научните и научно-приложните приноси

Трудът завършва с главата „Приноси“, като в тях дисертантката представя пет научно-теоретични приноса, като само един от тях е с потвърдителен характер.

Оценка на публикациите по дисертацията

Публикациите са оформени добре и отговарят по всички правила за научни публикации. Резултати от работата по проекта са отразени в 4 публикации - 3 от които в български издания и една в списание с ИФ. Д-р Иванова посочва и 2 участия в международни форуми, както и 2 в национален.

Използваната литература на дисертация включва 241 литературни източника, 4 на кирилица и 237 на латиница, повечето от които съвременни, отпечатани през последните години в реферирани и цитирани издания.

Трудът съдържа общо: 14 таблици и 67 фигури.

Оценка на автореферата

Представеният автореферат отразява напълно съдържанието и структурата на дисертационния труд в достатъчен обем за придобиване на необходимата информативност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

На базата на ясно формулираните цел и задачи, правилна изработената методика и избрания подходящ материал е оформена и развита една добра дисертационна тема. Извършена е голяма по обем работа адекватна на развитата тема.

Получените резултати и направеният анализ, обобщените изводи и препоръки са основание, че представеният труд отговаря на изискванията на ЗРАСБ и Правилника на Тракийския университет за неговото приложение.

Категорично, по убедителен начин, изразявам съгласието си за присъждането на ОНС „Доктор“ по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“ на д-р Кони Ванчо Иванова.

10.06.17


доц. Ж. Пешев