

В изпълнение на заповед Р- 1889/ 27.10.2020
на Ректора на Медицински университет-Пловдив
във връзка с процедура за присъждане на
ОНС „Доктор“

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ПЛОВДИВ
Вх. № Р 8022 / 13 - 11 - 2020 . . г.

РЕЦЕНЗИЯ

от професор Севдалин Славов Начев дмн

Лаборатория по клинична патология на УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ - София

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление: *Медицина; "Патологоанатомия и цитопатология"*-03.01.03
докторска програма

Автор: д-р Мария Стоянова Колева-Иванова

Форма на докторантурата: – *свободна докторантура*

Катедра по обща и клинична патология

Тема: „Еозинофилна метаплазия в простатния епител: обща характеристика, морфология, морфогенеза“

Научен ръководител: *доц.д-р Дориян Иванчев Диков дм -Катедра по обща и клинична патология – Медицински университет - Пловдив*

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител **е/не е** в съответствие с Чл.115 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 06.11.2014 г. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за записване в докторантура, прекъсване на обучението и отчисляване с право на защита
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми

Докторантът е приложил 3 /три/ публикации.

Бележки и коментар по документите- няма

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р **Мария Колева-Иванова** е завършила английска гимназия в град Бургас -2002 г. и Медицинския университет- Медицински факултет в Пловдив – 2009 г. Работи като асистент в Катедрата по патологична анатомия – Пловдив. Получава специалност по обща и клинична патология през 2017 година.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Актуалността на разработвания в дисертационния труд проблем в научно и научно-приложно отношение е свързана с това, че **бенигнената простатна хиперплазия, простатния карцином** и свързаните с тях хронични възпаления и адаптивни процеси са най-честата патология у мъжете, след белодробния карцином у нас. Следователно те са свързани и със смъртността на тази популация. В някои страни тази патология е дори на първо място. Това обуславя поставените основни задачи за разрешение в настоящата дисертация. Това са: проучване морфологията на **еозинофилната метаплазия /ЕМ/** в две популации: българска и френска; свързаността и с друга патология на простатната жлеза и по този начин да се изведе един диференциално-диагностичен алгоритъм. Така като краен резултат да се изясни **патогенезата и общопатологичното значение** на ЕМ.

4. Познаване на проблема

Гаранция за това, че докторантът познава състоянието на проблема и може творчески да оцени литературния материал е фактът, че нейният научен ръководител дълги години работи в същата област. Така се получава една приемственост и доразвитие на творческите постижения на един доказан специалист какъвто несъмнено е доц. Д.Диков.

5. Методика на изследването

Избраната методика на изследване: класически хистологични техники /вкл. полуколичествени/, хистохимични, имунохистохимични методики и статистически хипотези, и методи с приложен софтуер, позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 165 страници, включващи 28 таблици, 6 фигури и 75 микроскопски снимки.

Той е представен в 9 раздела: Въведение; Цел и задачи; Материал и методи; Резултати; Обсъждане; Изводи; Заключение; Приноси; Научни публикации, свързани с дисертационния труд.

Литературният обзор включва: 1. Подробно разглеждане на метаплазията като морфологичен феномен; 2. Определение и видове, честота, локализация, патогенеза и морфогенеза на простатната метаплазия с подробно разглеждане морфологичната характеристика на еозинофилната метаплазия /ЕМ/ от известните до сега факти. Представени са и подобни промени в други органи – млечна жлеза, епидидим, ендометриум. Всичко това е илюстрирано със съответна фотодокументация, което намирам за отлично хрумване. Една електронограма представя и гранулите в секреторна клетка, но няма сравнителна такава, която да показва електронномикроскопската характеристика на гранулите при ЕМ. Подробното вникване в проблема позволява на автора да отдели няколко съществени неща, с които да изгради хипотеза за допълнителни научни дирения. По-долу ще се опитам да определя по-характерните от тях и получените резултати.

1. Наблюдаваните от автора гранули в ЕМ са с големи и малки размери, което отговаря на различен етап от образуването им. Съдържат гликоген /PAS.D/ + / и протеини, и са разположени апикално. Еволюират в простатен пигмент и биват фагоцитирани вкл. от околни макрофаги. Трябва да бъдат отличавани от артефактна еозинофилия.

2. Допълнителни имунохистохимични изследвания с MUC 1, 2, 5AC, 6 ; Lamps 1,2 позволяват на автора да потвърди „двойственият“ характер на гранулите – екзокринен и лизозомен, а не панетоклетъчен, ендокринен. И големите гранули /апикално разположени/ и малките /предимно перинуклеарно-аберантни/ са от различен стадий на секреция и разпространение.

От една страна секретиранияте муцини от клетките авторът обяснява с компенсаторна мобилизация като модулатор на съпътстващо възпаление. От друга – с опит на клетките да поддържат луменизацията на тъканта. Д-р Колева смята, че MUC 1, който единствено е наличен в 100% от клетките с ЕП може да бъде приет за **фенотипен маркер на този тип клетъчна метаплазия.**

3. Позитивизирането на гранулите с лизозомалните маркери Lamps, Lamp 1,2 позволяват на автора да ги определи като различни от нормалните секреторни гранули, т.е. като видоизменени.

Двете характеристики на гранулите MUC 1 +/- Lamp 1,2 +/- авторът предлага да се използва като обобщен **диагностичен и ДД алгоритъм позволяващ ЕМ да се отличава от панетоклетъчноподобните простатни промени /ПКПП/ при простатен карцином /Пк/**

4. При изследваните 120 случая с ЕМ и други прояви като базалноклетъчната хиперплазия /БКХ/, бенигнената простатна хипертрофия /БПХ/ и простатния карцином /Пк/ авторът изтъква и някои количествени показатели. Така разбираме, че ЕМ е 100% съчетана с хистологичен простатит /ХП/ като в 70,5% той е хроничен хистологичен простатит с ниска степен на изява. В 83,3% ЕМ се съчетава и с остър хистологичен простатит. Това доказва **адаптивният характер на ЕМ**.

5. Изхождайки от селекцията на пациентите – без лъчетерапия, хормонално лечение и предходна хирургична намеса – авторът приема като **основен патогенетичен фактор при ХЕ персистиращо активно хронично възпаление**.

От **общопатологоанатомична гледна точка ЕМ е индиректна /фенотипна/ метаплазия**.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Приносите на настоящия труд са представени от авторът по раздели /задачи/, малко разточително. Например: по задача 1. и 2. теоретичните приноси могат да бъдат обобщени и от 3 точки да бъдат представени в една; по задача 3. Теоретичните приноси по т.1. и 2. могат да се обединят, защото става дума за едно и също – големината на еозинофилните гранули и това, че те се намират в бенигнен епител. Точки 3. и 4. Също се отнасят за топография /локализация/ на ЕМ и могат да се обединят.

Трябва специално да изтъкна научно-приложните методични приноси на работата. Използваните оцветителни методики както класически, така и съвременни позволяват на автора:

1. Да различава ЕМ от артефактни прояви в клетките;
2. Да прави изводи за природата на гранулите – екзокринна и лизозомна;
3. Да се създаде алгоритъм за диагноза и диференциална диагноза на изучения феномен /ЕМ/
4. Да направи предположение за патогенезата на ЕМ, а именно, че хроничният простатит е свързан тази метаплазия. Така както с него е свързан и простатния карцином!

5. Постоянната връзка между БКХ и ЕМ е един индикатор, че тези клетъчни феномени имат общо със стволите клетки и това изцяло може да промени „класирането“ на еозинофилната метаплазия като непряка метаплазия!

Всичко изложено по-горе представлява перспектива за изучаване на нови страни от присъствието на ЕМ в простатните епителни клетки, а именно за изучаване хроничният простатит в светлината на автоимунните процеси, простатния карцином и др. Все хипотези, на които авторът се е спрял в заключението на своя труд.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Представени са 3 /три/ публикации на автора. Две от тях са в чуждестранно списание, а едната – в българско. И трите статии са на английски език.

9. Автореферат

Много добре оформен, според изискванията, и отразяващ пълно представеното в дисертационния труд.

Тук искам специално да отбележа, че фотографите на изучения процес са брилянтно изработени и дават на работата необходимата убедителност!

10. Критични забележки и препоръки

Критични забележки и препоръки направих в текста по-горе. Тук само ще спомена, че е налице ненужна, според мен, разточителност в обсъждането на феномени, които имат отношение, но не са във фокуса на работата / ПМ, УМ, ММ/. Освен това натрупването на съкращения на места правят текста нечетим. Употребата на ИХХ-но, ното и др. такива също нарушават иначе доброто впечатление от текста. Препоръчвам в бъдещи публикации да бъдат цитирани и други български морфологични публикации по проблема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Пловдив. Представените

материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Мария Стоянова Колева - Иванова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност патологоанатомия и цитопатология като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на д-р Мария Стоянова Колева-Иванова в докторска програма по обща и клинична патология

31.10. 2020 г.

Рецензент: 

.....

(проф. Севдалин Начев дмн.)