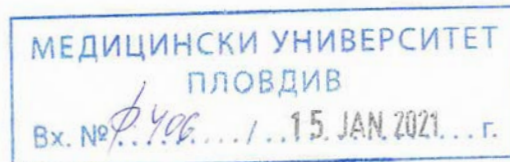


До

Председателя на научно жури, определено със Заповед № Р - 19 / 08.01 / 2021 г.
на Ректора на Медицински университет – Пловдив



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**

Автор: **д-р Милена Гулинац**

Форма на докторантурата: **докторант на самостоятелна подготовка**

Катедра по обща и клинична патология

Тема: **„Имуноморфологичните аспекти на уротелните карциноми на пикочния мехур.“**

Научен ръководител: **Доц. д-р Дориян Иванчев Диков, дм**

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител 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 Милена Гулинац е завършила гимназия с медицински профил в град Куманово, Р. Северна Македония, 2005г. През 2011г се дипломира на Медицинския университет - Медицински факултет в гр.Пловдив. Същата година започва специализация в Катедра по обща и клинична патология на МУ – Пловдив, с база на практически обучение УМБАЛ „КАСПЕЛА“ – Пловдив. Получава специалност по обща и клинична патология и цитопатология през 2016 година. От 2016 г., е асистент в Катедрата по обща и клинична патология, МУ– Пловдив и започва работа като патолог в МБАЛ „Асеновград“, където работи и в настоящия момент. През ноември 2019г. е зачислена като докторант на самостоятелна.

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 **карциномът на пикочния мехур** е в десетте най-чести малигнени процеси и при двата пола и най-често онкологично заболяване на отделителната система. Това обуславя поставената **цел** и основни задачи за разрешение в настоящото проучване, а именно: *Да се изследват епидемиологичните, морфологичните и имунохистохимичните /ИХХ/ особености на уротелния карцином със специално внимание на експресията на PD-L1 и имуноморфологията на гигантските клетки в туморната строма.*

В преследване на поставената цел докторантката се опитва да реши някои **задачи**: *да проучи показателите честота, възраст, пол, хистологичен вариант на тумора и неговия стадий в две популации от пациенти – френска и българска; да направи корелация между експресията на PD-L1 и горе споменатите показатели; да извлече диференциално-диагностичен алгоритъм от изследването на гигантските клетки в стромата на уротелните карциноми.*

4. Познаване на проблема

Докторантката познава състоянието на проблема и литературния материал свързан с него. В това направление е улеснена от това, 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 , хистохимични, имунохистохимични методики и статистически методи с приложен софтуер, позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. Материалът включва огромен брой изследвани пациенти, от който са подбрани **395 случая** с неопластична патология **/263 от българска** популация и **132 от френска/**. При **105 от тях** е изследвана експресията на **PD-L1**.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 153 страници, включващи 10 таблици, 25 фигури и 37 микроскопски снимки. Библиографската справка съдържа 157 литературни източника.

Той е представен в 8 раздела: Въведение и литературен обзор; Цел и задачи; Материал и методи; Резултати; Обсъждане; Изводи; Приноси; Публикации, свързани с дисертационния труд.

Литературният обзор включва: На 17 страници / 1/3 от текста / са разгледани въпросите за разпределение на туморната патология в съответствие с пол и възраст както и хистологичния вариант, диференциация и инвазия в контекста на TNM – класификацията; разгледани са и въпросите на евентуална географска особеност на патологията както и корелации свързани с хистологичния грейдинг. Останалите 33 страници са посветени на имунохистохимичните особености / PD-L1 / на уротелния карцином и на гигантските клетки.

Детайлното разработване на изучавания от д-р Гулинац материал позволява да се направят някои съществени заключения:

1. Уротелният карцином на пикочния мехур се среща по-често при мъже във възрастта около 70 години / 70-80г. / като степента на инвазия не е свързана с пола и възрастта на болния. Хистологичният грейдинг, по двете системи за неговото отчитане, статистически показват наличие на корелация с тенденция за увеличение броя на пациентите от мъжки пол.

2. Експресия на PD-L1 се наблюдава в повече от ¼ от случаите / 28,8% / с карцином при мъже като тя по-често се среща при инвазивния високостепенен карцином и то с плоскоклетъчна диференциация. Хистологичният вариант и TNM – стадият не променят тези данни.

3. Гигантски клетки в стромата на уротелния карцином се установяват в повече от 1/3 /35,6% / от случаите отново по-често при карцином с висока степен на малигненост като техният брой нараства с увеличение степента на туморна инвазия в стената на мехура.

4. Морфологията на гигантските клетки разположени в стромата на тумора и техният имунофенотип ги отличава от гигантските туморни клетки. Те са цитокератин / - / и PD-L1 / - /. Използвания подробен имуноморфологичен панел позволява на автора да твърди, че тези клетки отразяват феномен на клетъчно сливане / показано електронномикроскопски от други автори/ в условия на „тъканен стрес“.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Приносите на настоящия труд са представени от авторът по раздели /задачи/. Веднага трябва да обърна внимание, че е несъвместимо е в една рубрика да се поставят оригинални и потвърдителни данни. Освен това приоритетно изследване в родната литература не означава, че то трябва да се приема за оригинално! Както имах възможност при друга дисертация да отбележа и тук трябва да подчертая, че разточителството при изброяване заслугите на работата не я прави по-значима.

Трябва специално да изтъкна методичните приноси на работата:

1. Въведена е методика за изследване на PD-L1 експресия при уротелен карцином.
2. Изследвани са гигантските клетки в стромата на уротелния карцином.
3. Използван е статистически анализ при изследване различни параметри както на уротелния карцином, така и на съпътстващите го гигантски стромални клетки.
4. Изброените по-горе въведения при изследване на уротелния карцином позволяват да се вземе **правилно решение при неговото последващо лечение!** Създава се диагностично-терапевтичен алгоритъм.

Специално ще подчертая великолепните илюстрации представени в работата. Тяхното качество е само по себе си принос за изучаващите този проблем в бъдеще.

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. Представени са и два постера.

9. Автореферат

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

Имуноморфологичните изследвания са осъществени само върху 105 случая в 2 основни групи: 28/105 с неинвазивен карцином и 77/105 с инвазивен карцином на пикочния мехур.

10. Критични забележки и препоръки

Направих критични забележки към отделните рубрики.

Тук ще трябва да отбележа, че заглавието на труда е твърде общо. Целта е, вероятно да бъде кратко. В такъв случай, според мен, би било по-правилно да се използва: **Имуноморфологични** аспекти на уротелния карцином. Защото не са изследвани **всички** имуноморфологични аспекти.

Перспективно е понататъшно изследването на клетъчния състав в съседство с тумора, а и на самия тумор, с оглед разкриване присъствието на стволови клетки и тяхното значение в поведението на тумора и предприемането на адекватно лечение /CPS/.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни и приложни резултати, които представляват 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 докторантката д-р Милена Гулинац **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 рецензирания 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 Милена Гулинац в докторска програма по обща и клинична патология

15.01.2021 г.

Рецензент: 

.....
(проф. Севдалин Начев дмн.)