

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. Д-р Иванка Славейкова Ненова-Чилова, дм

Катедра по клинична онкология

Медицински университет Пловдив

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

област на висшето образование 7. "Здравеопазване и спорт"

професионално направление 7.1. Медицина.....

докторска програма „Клинична лаборатория“.

Автор: Снежана Стоянова Стоенчева.....

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Клинична лаборатория , Фармацевтичен факултет.

Тема: „Клинично-лабораторна оценка на коагулация и фибринолиза при пациенти със злокачествени заболявания“.

Научни ръководители: Доц. д-р Таня Денева, дм, Клинична лаборатория ,  
Фармацевтичен факултет

Проф. д-р Жанет Грудева-Попова, дм, Катедра по клинична онкология, Медицински  
факултет.

### 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител / е в съответствие с чл.70 (1) от I.Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ в МУ-Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 28.01.2021 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 (поради майчинство) и за продължаване на обучението; за 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
- списък на забелязани цитирания
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- други документи, свързани с хода на процедурата

Представеният от докторанта комплект материали е много добре подреден, в необходимата последователност.

Докторантът е приложил 3 публикации във връзка с дисертационния труд. Те са в списания, реферирани и индексирани в международна база данни. Научните съобщения са представени на национални и международни форуми.

#### 1. Представяне на докторанта:

Д-р Снежана Стоянова Стоенчева завършва медицина през 2006 г. в Медицински Университет Пловдив. През 2009 г. е зачислена за специализация по клинична лаборатория в МУ- Пловдив. От 2012 г. работи като лекар в УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, гр. Пловдив, Централна Клинична лаборатория. Д-р Стоенчева придобива специалност по клинична лаборатория през 2014 г. През 2015 г. след успешен конкурс заема длъжността асистент в Катедра по клинична лаборатория на МУ – Пловдив. От 2021 г. е докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по клинична лаборатория на МУ – Пловдив. Д-р Стоенчева е член на Българското дружество по клинична лаборатория.

#### 2. Актуалност на тематиката

Тромботичните усложнения могат да променят хода на малигненото заболяване и да ограничат възможностите на противотуморното лечение. Идеята на дисертационния труд е изследване на маркери за коагулация, по отношение на тяхната диагностичната надеждност за ранна оценка на

тромботичен риск, както и прогностичната им стойност за откриване на рискови пациенти с висок метастатичния потенциал.

От практическа гледна точка се прави опит за:

1. Създаване на алгоритъм за активно проследяване на болни с малигнени заболявания и тромбофилен риск 2. Анализ на необходимостта от антитромботична профилактика при тези пациенти с оглед повишаване на качеството им на живот.

Това определя разработеният дисертационен труд като твърде актуален в научно и научно-приложно отношение

### 3. Познаване на проблема

Дисертантката задълбочено е проучила теоретичните основи на процесите на хемостаза и отношението им към онкогенезата. Изложени са съвременните представи за ролята на тъканния фактор, тромбин, фибриноген, съставки на фибринолитичната система в процеса на туморна ангиогенеза, и свързаните с него процеси на метастазиране.

### 4. Методика на изследването

Проучването е одобрено от Комисията по Научна етика към МУ-Пловдив.

Изследван е достатъчен брой пациенти 185, за да се изпълнят целта и поставените задачи. Пациентите са разпределени в 3 групи според малигненото заболяване- карцином на гърда, на бял дроб и лимфоми. Добре обмислени са включващите и изключващи критерии, за максимално точна оценка на изследваните показатели. За събиране на научна информация са използвани анкетен метод, клинично-диагностични и инструментални методи и клинично-лабораторни изследвания. Статистическият анализ е извършен с параметрични и непараметрични статистически методи, дескриптивен анализ, методи за оценка на диагностична чувствителност и специфичност, графичен анализ и честотни таблици.

### 5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Представеният ми за становище научен труд включва 136 стандартни страници, 71 фигури и 24 таблици. Основният текст съдържа: заглавна страница, съдържание, списък с използвани съкращения – общо 6 страници; въведение 2 страници, литературен обзор - 25 страници; цел и задачи - 1 страница; материали и методи - 14 страници; резултати 57 страници, обсъждане - 7 страници; изводи и приноси 2 страници. Публикации и участие в научни форуми 2 стр. Библиографията е 19 стр. и се състои от 252 литературни източници, от които 3 на кирилица и 249 на латиница. От последните 5 години са 31 източници.

В *литературния обзор* задълбочено са анализирани съвременните данни за биологичната роля на хемостазните фактори и ролята им в туморната

ангиогенеза, клетъчна миграция и метастазиране. Подчертава се, че активацията на коагулационната и фибринолитичната система допринасят за туморната прогресия и метастазирането. Възможностите на рутинно използваните тестове да осигурят информация за хиперкоагулобилитет са ограничени, изискват се използването на високо специализирани хемостазни показатели. Изтъкват се съществуващите противоречия по отношение на необходимостта от антикоагулантно лечение в хода на противотуморната терапия.

*Целта* е правилно и точно формулирана и отговаря на тематиката на дисертационния труд.

Задачите са 5 на брой в съответствие с поставената цел.

Изследването е определено като проспективно, контролирано и лонгитудинално.

*Материалът и методите* са правилно и точно подбрани за изпълнение на поставената цел и задачи.

Клинико-лабораторни методи за определяне на специфични показатели на коагулация и фибринолиза са описани прецизно.

За статистическата обработка са приложени тестове за съвременен статистически анализ.

Материалът и използваните методи позволяват да се формулират точни и достоверни изводи и да се очертаят приносите на дисертационния труд.

В Глава "Резултати" д-р Стоенчева представя собствени данни от проучването, включващо 120 болни, разпределени в 3 групи по нозология: карцином на бял дроб, гърда и Неходжкинов лимфоми и 65 контролна група здрави. Установени са общи и за трите групи малигнени заболявания тенденции за сигнификантно по-високи стойности на тъканен фактор, Д-димер, тромбин-антитромбин комплекс, протромбинов фрагмент 1+2, фибриноген, t-РА, в сравнение с контролните групи, което съответства на активирана коагулация и фибринолиза. Този повишен тромбогенен риск при малигнените заболявания корелира с напреднал клиничен стадий на тумора. В процес на противотуморно лечение се установява тенденция към намаляване на изходните стойности на тези коагулационни показатели, свързан с благоприятния ефект на терапията. Концентрацията на АТ III, който е естествен инхибитор на коагулацията, от изходно ниски нива, има тенденция за нарастване или нормализиране в хода на лечение. И при трите пациентски групи най-високи стойности за диагностична чувствителност и специфичност показва тестът за Д-димери, следван от ТАТ и F1+2. Изтъква се връзката между хиперкоагулантното състояние при малигнените заболявания с процесите на туморна ангиогенеза (особено тъканен фактор) и метастазиране (тромбин-антитромбин комплекс).

Описанието на резултатите отговаря на поставените задачи и е подкрепено с богат графичен и табличен материал.

Изложението е с прецизен научен стил.

*Изводите, 7 на брой, съответстват на задачите. От тях е видно, че са получени резултати, подкрепящи съществуващ проблем в клиничната практика, тромбофилия при малигнени заболявания, като се демонстрира „кохерентна и комплексна промяна на взаимодействията между хемостазни и фибринолитични фактори, индуцирана най-вероятно от тумора“. За разлика от стандартните скринингови хемостазни тестове (аРТТ, РТ, ТТ), специализираните тестове като ТАТ, Д-димер и F1+2 са оценени с висока диагностична надеждност. Ефектът на цитотоксичната терапия се обективизира с характерна динамика /супресия/ на специализираните тестове за коагулация и благоприятно влияние на протромботичното състояние.*

6. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Представеният за рецензиране дисертационен труд завършва с формулиране на пет приноси – три от тях с оригинален характер (изследвания за първи път в страната) и две с потвърдителен характер.

С потвърдителен теоретичен характер е доказването на връзката на коагулационните нарушения и малигнени заболявания, а с практичен възможността за използването на определени показатели на коагулация и фибринолиза за оценка на тромботичния риск при малигноми.

С оригинален характер – за пръв път в страната са изследвани някои маркери на коагулация като тромбин-антитромбин комплекс (ТАТ) и протромбинов фрагмент 1+2, както и маркери за фибринолиза (t-PA) с цел оценка на тромбофилния риск при малигнени заболявания. За пръв път в страната е изследвана динамиката на показатели за коагулация и фибринолиза в хода на противотуморно лечение, което дава възможност за оценка на промяната на тромбогенния риск в процеса на лечение.

7. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта.

Представени са три публикации на английски език в чуждестранни списания, реферирани и индексирани в международна база данни. Едно от тези списания е с импакт фактор. В трите публикации докторантката е първи автор. В допълнение е представен списък на 3 участия в национални и 4 в международни научни форуми, в 4 от които д-р Стоенчева е първи автор.

8. Лично участие на докторантката

Оценявам участието на докторантката като изключително самостоятелно в извършването на изследванията, анализ на резултатите и формулиране на изводите.

9. Автореферат Авторефератът е написан на петдесет и пет страници. Резюмира добре структурата на дисертационния труд. Целта и задачите са ясно и

конкретно изложени. Резултатите са нагледно представени с 49 фигури и 20 таблици. Авторефератът съдържа най-важните изследвания, изводи и приноси на дисертационния труд. Направен е според изискванията на съответните правилници и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

#### 10. Критични забележки и препоръки

Критични бележки по дисертационния труд няма. Препоръките съвпадат с препоръките за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати.

#### 11. Лични впечатления – Познавам д-р Стоенчева като специалист и преподавател, дисциплиниран и прецизен и в научно-изследователската работа. Доказателство за това мнение е допълнително приложен списък от 10 публикации в национални и международни списания, половината от които с импакт фактор. Публикуваните материали са цитирани в 13 пъти в медицинската литература.

#### 12. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати.

Процесът на лечение на новодиагностицираните малигнените заболявания започва с оценка на прогностичния риск, а защо не и тромбофилния риск, с което се създават предпоставка за индивидуален подход при избор на терапия, т.н. персонализирано лечение. Анализираните лабораторни параметри могат да се използват за оценка и на метастатичния потенциал и ефекта от противотуморното лечение при конкретния пациент. В тази насока се подсказват перспективи за изследвания и върху други малигнени заболявания, както и с пациентски групи с различна възрастова характеристика. Резултатите от дисертационния труд могат да бъдат необходимата теоретична основа при опитите да се създаде стандарт за профилактика на тромботичните усложнения при лекувани пациенти в онкологията.

#### 13. ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

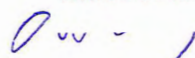
Считам, че дисертационният труд съдържа научно-приложни резултати, които представляват принос в науката. Той отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив

Дисертационният труд показва, че докторантката Д-р Снежана Стоянова Стоенчева притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Клинична лаборатория“, 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. **Предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор' на Д-р Снежана Стоенчева в докторска програма по клинична лаборатория.**

Заличено на основание  
Чл.5 §1, 6."В" Регламент (ЕС)2016/679



28.04.2023

Доц. Иванка Ненова-Чилова, дм