

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд  
на тема: „Клинико-лабораторни проучвания в диагностиката на някои  
неопластични заболявания при кучета ”

на ас. **Цанко Тодоров Христов**  
докторант на самостоятелна подготовка  
към Катедра „Вътрешни незаразни болести“  
Ветеринарномедицински факултет при Тракийски университет

представен за присъждане на научна степен “ДОКТОР”  
в област Висше образование 6. Аграрни науки и Ветеринарна медицина,  
професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина,  
научна специалност „Патология на животните“.

изготвена от проф. д-р Татяна Иванова Влайкова,  
Катедра Химия и Биохимия, Медицински факултет,  
Тракийски Университет, Стара Загора,  
тел: 0889 938382, e-mail: tvlaykova@abv.bg

## 1. БИОГРАФИЧНИ ДАННИ НА ДОКТОРАНТА

**Д-р Цанко Тодоров Христов** придобива през 2001 г. магистърска степен по „Ветеринарна медицина“ във ВМФ на Тракийски университет – Стара Загора. Д-р Христов е асистент в към Катедра „Вътрешни незаразни болести“, Ветеринарномедицински факултет при Тракийски университет, а от април 2013 е зачислен в докторантура на самостоятелна подготовка по докторска програма „Патология на животните“ в Катедра „Вътрешни незаразни болести“

Д-р Христов владее руски и английски на добро ниво (B1). Има много добри умения и знания за ползване на различни софтуерни продукти, придобити при преминаване на on-line курс за работа с широко разпространени компютърни програми, организиран от Лекс Партньрс ООД. Д-р Христов е преминал 4 други следдипломни курсове за повишаване на неговата квалификация: курс- педагогически минимум, курс за работа с платформа за електронно обучение, за защита и хуманно отношение към опитни животни, и по ехокардиография.

Д-р Христов взема участие в разработването на един научен проект, финансиран от ВМФ, ТрУ с тематика свързана с неговия дисертационен труд.

## 2. АНАЛИЗ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### 2.1. Актуалност на дисертационния труд

Безспорна е актуалността и значимостта на проблема проучван в представения дисертационен труд. Основание за това дава трайната тенденция в световен мащаб, както и в България, към повишаване процента на неопластичните заболявания, спрямо общата заболеваемост, не само при хората, но и при домашните любимци, включително при кучетата. По данни от научната литература, онкологичните заболявания са първостепенен здравословен проблем и причина за смъртта при значителен процент от

кучетата независимо от възрастта им. Въпреки задълбочените и могострани изследвания за разработване на достоверни методи за ранна диагностика на туморните заболявания при кучета, диагностиката продължава да бъде сериозно предизвикателство за практикуващите ветеринарни лекари. Ето защо учените продължават да търсят надеждни биомаркери с диагностично и прогностично значение, които са лесни за определяне, като се използват бързи и евтини методи.

В тази насока са и научните търсения на д-р Христов и неговия научен ръководител проф. д-р Бинев. Чрез провеждане на комплексни сравнителни анализи на рутинни хематологични, биохимични, морфологични и ултрасонографски показатели при кучета страдащи от три от най-честите неопластични заболявания, докторантът се стреми да установи най-подходящите за диагностиката маркери. В допълнение, резултатите от проведените от д-р Христов изследвания на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) в кръвна плазма, урина и перитонеална течност, му дават основание да прави заключения за ролята на този фактор като вероятен елемент от молекулярната диагностика и маркер за тежестта на заболяването.

### **2.2. Описание на дисертационния труд. Структура**

Дисертационният труд е разработен на 214 страници, като е илюстриран с 19 фигури и 17 таблици. Част от фигурите са снимки на хистологични препарати или на ехографски образи и се отличават с високо качество и контраст. Включва следните части: „Увод“ и „Литературен обзор“ – общо 66 стр., „Цел и задачи“ – 2 стр., „Материали и методи“ – 8 стр., „Резултати“ – 46 стр., „Обсъждане“ – 33 стр., „Изводи“ и „Приноси“ и „Препоръки за практиката“ – 5 стр. В дисертацията са цитирани 394 литературни източници, от които 2 са на кирилица, а останалите на латиница. Литературната справка включва 13% публикации (50 броя) от последните 10 години

### **2.3. Познаване на проблема - Оценка на литературния обзор**

Литературният обзор, е богат, задълбочен, информативен, *но твърде дълъг (повече от 50% от текста на дисертационния труд без литературата)*. В него д-р Христов с вещина и критичен прочит представя основните характеристики на процеса на канцерогенеза и рисковите и канцерогенни фактори при хора и кучета. Д-р Христов прави задълбочен преглед на данните за разпространението и на клиничните характеристики на трите най-често срещани онкологични заболявания при кучета, обект на дисертационния труд: лимфосарком, тумор на млечната жлеза и първичен хемангиосарком (на далака). Обширно са представени някои от туморно-обусловените промени в структурата или функциите на организма и неговите органи, които се проявяват в отдалечени от туморното огнище области (т.н. паранеопластичният синдром, ПНС). Д-р Христов представя някои от най-честите и важни системни ефекти на неоплазиите като туморната кахексия и анорексия, протеин-елиминиращата ентеропатия, гастродуоденалните язви, малигнената хиперкалцемиа, хипогликемия, хематологичните промени в червената и бялата кръвна картина и др.

Полезна информация за практикуващите ветеринарни лекари е разделът засягащ диагностиката на неопластичните заболявания, включваща използването на рентгенография, ултрасонография, цитологични и патохистологични анализи.

В литературният обзор е отделено специално внимание на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF). В тази част на обзора д-р Христов много

обстойно и задълбочено представя структурата на всички представители от семейството на VEGF и на техните рецептори, тяхната локализация, експресия, факторите, регулиращи генната експресия, биологични му ефекти, ролята му при физиологични процеси и в процеса на туморната ангио- и лимфангиогенеза. Представена е богата информация за диагностичното и прогностично приложение на VEGF, като маркер и индикатор за туморната ангиогенеза, за тежестта и прогнозата на заболяванията.

В литературния обзор, и особено в тази последна негова част, много ясно проличават задълбочените знания и информираност на д-р Христов, неговото умение да прави аналитичен и критичен преглед на научната литература и да извлича същността на разглеждания проблем от огромния обем информация, наличен в научната литература. Литературният обзор е написан на добър литературен български език с лесен за четене и възприемане научен стил.

Литературният обзор завършва с кратко обобщение, в което са изведени неизяснените аспекти на взаимовръзката между VEGF и туморната хистология, клиничните, параклиничните и ултрасонографските промени при кучета, определящи потенциалната му роля за диагностиката и прогнозата на проучваните най-чести неопластични заболявания.

На основата на литературния обзор, д-р Христов извежда целта и задачите на дисертационната работа. Смятам, че целта добре и пълно определя същността на разработения труд, а задачите са формулирани конкретно и точно и са адекватни за постигане на поставената цел.

*Целта е представена в твърде дълго изречение и с много подробности, голяма част от които са уточнени в задачите. За по-ясно възприемането на целта първото изречение може да бъде съкратено чрез пропускане на края му („чрез установяване на...“).*

#### **2.4. Материали и методи**

В проведените изследвания от д-р Христов са обхванати значителен брой животни, общо 82 кучета, разделени в 5 различни групи: 10 контролни животни, 20 с лимфом, 21 с хемангиосарком на далака, 19 с карцином на млечната жлеза и още една група от 12 животни с различни нетуморни заболявания, съпроводени с наличието на перитонеален излив (6 с трансудат и 6 с ексудат).

Приложените методи са рутинни за клиничната практика: клинично изследване на пациентите, патохистологични анализи на биопсични материали, ултрасонография, изследване на хематологични и биохимични показатели на кръвта. За определяне на VEGF в плазма, урина и перитонеални изливи е използвана надеждната имуноензимна методика ELISA с комерсиални китове, което дава основание за получаване на достоверни и възпроизводими резултати. Статистическата обработка на данните е осъществена с подходящи методи, ползвайки пакети от статистически анализи. Всички прилагани в дисертационния труд методи са адекватни за получаване на търсените резултати с висока надеждност и възпроизводимост.

#### **2.5. Резултатите и обсъждане**

Тези раздели обхващат над 45% от текста на дисертационния труд – общо 79 стр. Тук най-ярко проличава големият обем работа извършена при разработването на дисертацията и се очертават важните с научно-теоретична и приложна значимост резултати. Резултатите са представени добре в табличен вид и като фигури. Направен е адекватен статистически анализ.

**С потвърдителен научно-практичен характер** са резултатите, получени от анализите на хаматологичните параметри при кучетата с неопластичните заболявания (лимфом, хемангиосарком на далака и карцином на млечната жлеза). Установени са значителни и трайни промени в стойностите на хемоглобина (Hb), еритроцитите (Er) и хематокрита (Hct). При 61.64% от животните от трите опитни групи са наблюдавани едновременно олигохромемия и еритропения, както и при висок процент от животните са установени понижен хематокрит (73.3%), тромбоцитопения (50%) и левкоцитоза (44.98%). При сравняване на болните животни с туморни заболявания, д-р Христов установява, че тези с лимфом са с по-силно изразени промени в червената и бяла кръвна картина, в сравнение с кучетата с хемангиосарком и карцином на млечната жлеза.

В унисон с литературните данни са резултатите от изследванията на серумните показатели. Д-р Христов доказва хипоалбуминемия при 51.65% от болните, повишени нива на глобулините също при 51.65% от болните животни и значително по-високи нива на ензимите АсАТ, АлАт, алкална фосфатаза (АФ) и на билирубина при всички групи болни животни в сравнение с контролните. Статистически значимо по-високи нива са установени и за уреята и креатинина в групите на кучетата с лимфом (I група), и особено с хемангиосарком на далака (II група). Резултатите от тази група изследвания водят до извода, че хемангиосаркомът на далака протича с много по-тежка бъбречна и особено чернодробна дисфункция, докато карциномите на млечната жлеза протичат с най-слабо изразени промени в хаматологичните показатели, спрямо другите групи ракови заболявания.

Ехографските, изследвания доказват наличието на аехогенни нодули в далака при кучета с лимфом, при кучета с хемангиосарком са установени хетероехогенни далачни лезии и хеморагичен абдоминален излив, а при кучета с карцином на млечната жлеза има наличие на калцификати. Тези резултати, както и резултатите от цитологични и патохистологични изследвания са аналогични с данните изнесени в литературните източници и имат характер на потвърдителни приноси.

Най-съществени с оригинален характер са резултатите от изследванията на нивата на VEGF. В допълнение към потвърдителните резултати доказващи повишени серумни нива на свободния VEGF, д-р Христов установява нарастване на уринарния VEGF, както изразен в pg/ml, така след нормализиране спрямо уринарната концентрация на креатинина (ng/g Cr). Установено е, че при опитните групи средното съдържание на VEGF (ng/g uCr) в урината е от два до четири пъти по-високо в сравнение със стойността на показателя при контролната група. За първи път, д-р Христов доказва достоверна положителна корелация между абсолютното съдържание на VEGF в урина, измерено в pg/ml и стойностите на VEGF (ng/g Cr), стандартизирани към уринарен креатинин и прави предложение за значението на уринарния VEGF, като маркер за наличие на неопластичен процес при кучета с тумори незасягащи отделителната система.

Резултатите от проведените изследвания са дискутирани задълбочено в светлината на многобройните съвременни литературни данни. Прави много добро впечатление богатата информираност, задълбоченост и критичност при обсъждането на резултатите, направено от д-р Христов. Високо оценявам факта, че д-р Христов е анализирал и дискутирал всички получени резултати, независимо от съответствието им с общоприетите теории. Така в дискусиата

най-ясно се проявяват натрупаните знания и изградените умения от д-р Христов последователно и задълбочено да анализира и интерпретира научната информация и резултати, да изгражда хипотези и убедително да ги доказва.

### **2.6. Изводи и приноси**

Въз основа на направения анализ са формулирани 10 извода и 8 приноси, които са адекватни на получените резултати. Докторантът основателно разделя приносите на своята дисертация на оригинални приноси и такива с потвърдителен характер. Напълно одобрявам изведените приноси както по същество т.е. по съдържание, така и като формулировка. В допълнение д-р Христов извежда 5 препоръки към практиката, които са напълно реалистични и осъществими

### **3. ПУБЛИКАЦИОННА АКТИВНОСТ**

Във връзка с дисертацията са подготвени 3 научни статии, от които 1 е публикувана в списания с ранк Q3 в международната база данни Scopus (Mac Vet Rev), и други 2 в български списание, реферирани в НАЦИД. Във всички тези статии д-р Христов е първи автор, което безусловно доказва неговия личен принос.

### **4. АВТОРЕФЕРАТ**

Запозната съм с автореферата и намирам, че той отразява напълно и адекватно съдържанието и постиженията на дисертацията.

### **5. КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ**

Удовлетворена съм от факта, че практически всички от критичните бележки и препоръки, отравени по време на вътрешната защита са взети под внимание от д-р Христов при подготовката на окончателния вариант на дисертационната работа: съкратена е библиографската стравка и литературния обзор, корегирани са някои от задачите, изводите, приносите и е уточнен подходът за определяне на граничните стойности на концентрациите на VEGF.

Освен отправената по-горе несъществена бележка относно формулировката на целта, смятам, че в настоящия вариант дисертационният труд на д-р Христов отговаря на високите изисквания за един съвременен научен труд за присъждане на научно-образователна степен "доктор" в професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина,

С цел по-широко популяризиране и оценяване на резултатите от това добре организирано и проведено научно изследване, препоръчвам непубликуваните данни да бъдат оформени и подадени за печат в списание, реферирано в Thomson Reuters или Scopus.

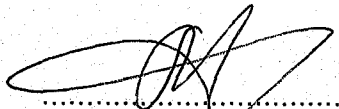
### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на ас. д-р Цанко Тодоров Христов е пример за научно изследване с подчертан интердисциплинарен характер, обединяващо клинични, хистопатологични, образнодиагностични, хематологични, биохимични и имунологични анализи. Представената работа очертава д-р Христов като млад изследовател, със самостоятелно мислене и солидни познания в областта на ветеринарната онкология. Д-р Христов има необходимите знания, умения и натрупан експериментален опит и резултати, които го очертават като учен способен да организира научно изследване и да анализира и интерпретира получените научни резултати. Проведените в дисертационния труд изследвания са довели до получаването на научни резултати отразени в 3 научни статии. Представените публикации, в които д-р Христов е първи автор, както и участието му като основен изследовател в

научен проект с тематика, свързана с дисертационния труд, безспорно доказват личния му принос в разработването, анализирането и финализирането на представените проучвания.

Достоинствата на дисертационния труд и изпълнените изисквания за необходимите количествени и качествени критерии съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в Тракийски университет, Стара Загора, ми дават **пълно основание** да предложа на уважаемите членове на научното жури да присъди на **ас. Цанко Тодоров Христов** образователната и научна степен „ДОКТОР“ в област на висше образование 6. Аграрни науки и Ветеринарна медицина, професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина, научна специалност „Патология на животните“.

13.01.2020

  
.....  
/Проф. Татяна Влайкова, дб/