



РЕЦЕНЗИЯ

За получаване на научното звание "доцент" по професионалното направление 7.1 Медицина "Патологоанатомия и цитопатология"; ПН 7.1 област на висшето образование 7.3 Здравеопазване и спорт на пълен щат към Катедра "Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология" Медицински факултет, Тракийски университет Стара Загора и 0.5 щат към УМБАЛ "професор д-р Стоян Киркович" Стара Загора - един обявен държавен вестник брой 88, 20.10.2023г.
на Проф Цана Бошнакова Празникова дмц

За участие в конкурса е подала документи д-р Кони Ванчо Иванова, ДМ, асистент от Катедрата по "Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология" Медицински факултет, Тракийски университет Стара Загора. Кандидатката е представила необходимите документи, изискващи се за участие в конкурса и е допусната с Решение на Комисия, назначена със заповед номер 4444 / 11.12.2023г. на професор Д. Ярков, Ректор на Тракийския университет и утвърдено жури.

Д-р Кони Иванова е участвала в 15 международни и български форуми с доклади и има участия в 16 научни проекта в различни области на онкопатологията.

Д-р Кони Иванова в съавторство изследва белия дроб на 8 мъртвородени новородени на възраст от 2 дни до 44 дни с респираторен дистрес синдром (RDS), като се изследват имунохистохимично невроендокринни клетки за антитела срещу ghrelin и антитриптаза в три локализации - бронхи, бронхиоли и алвеоларни септи. Двата вида антитела са MCS (мастоцити). Позитивните клетки за мастоцити се увеличават в новородените с пневмония, като са по-многобройни около главните бронхи и намаляват около бронхиолите и в алвеоларните септи. Мастоцитите се увеличават в среда с пневмония. Броят на клетките CHR(+) и MCS са по-малко около бронхиолите и алвеоларните септи. Броят на MCS се увеличава в новородени с пневмония. MCS в човешкия бял дроб съдържат GHR (ghrelin) пептид, който има имунохистохимична функция и участва в хормоналната регулация на възпалението.

Авторката участва в описанието на метастаза от рак на стомаха в сърдечния мускул, изключително рядко срещаща се в 2.5% от случаите с положителна реакция за цитокератин AE1/AE3 и CDX2.

В колектив д-р Кони Иванова изследва пациенти с неметастетичен рак на гърдата в болница "проф. Стоян Киркович" за период от 2010 - 2018 година. Установява се, че молекулярните подтипове са съществени за определяне прогнозата на рака и важен критерий за индивидуален терапевтичен подход.

Д-р Кони Иванова е първият автор в описанието на церебрален аспергилом, срещащ се в 10 - 20% от пациенти с инвазивно гъбково заболяване. В случая аспергиломът се е развил след травма на главата и бива сполучливо отстранен.

Д-р Иванова участва в експеримент - работа с плъхове, които пият 15% разтвор на фруктоза в продължение на 12 седмици. Установява се, че фруктозата за 12 седмици предизвиква метаболитно разстройство. Стомахът е изследван имунохистохимично за ghrelin, соматостатин и гастрин антитела с двойна имуофлуоресценция. Увеличеният брой на GHR в корпуса се свързва с намалена контракция на гладката мускулатура, както и с увеличен брой на стомашен ghrelin позитивните ендокринни клетки (GHR+EC). (GHR+EC) се увеличават в корпуса, където соматостатин позитивните клетки са намалени. Контрактивната активност е намалена. Увеличеният брой на GHR+EC се дискутира в контекста на соматостатин и гастрин + ECS вариации и се свързва с намалена контрактура на гладката мускулатура.

Д-р Иванова участва в проучване на ендокринните клетки в жлъчния мехур, ductus cysticus и ductus choledochus. Авторите установяват, че различните ендокринни клетки, включително ghrelin, оказват влияние на физиологията и в патологични състояния на билиярната система на плъхове.

Д-р Иванова участва в проучване на микросателитната нестабилност и преживяемост на 70 жени на възраст между 43 и 79 години със ендометриален карцином. Изследвани са 4 основни миксмакс ензими M1LH-1, MCH-2, MCH-6 и PMS. Имунохистохимичното доказване на MС1 (микросателитна нестабилност) в туморната тъкан е стъпка напред в определяне преживяемостта и прогнозата при ендометриалния карцином.

Авторката участва в описанието на случай със стомашносъдова антрална ектазия и витамин D недостатъчност с обяснение на интестиналния механизъм. Случаят е описан за пръв път от Ryder през 1953г., 1980г., 1989г. и през 1990г. е признат като определена нозологична единица. Авторите описват първия случай на GAVE, свързан с витамин D недостатъчност, усилено третиран със суплементацин.

Микросателитната нестабилност (MCH) при ендомитреалния карцином в последните години се счита като важен клиничен и прогностичен фактор.

Д-р Иванова в съавторство прави богат литературен обзор върху микросателитната нестабилност (MCH) при ендомитреалния карцином (ECA). MCH участва в патогенезата на около 30% от случаите с карцином на ендометриума. Според данни на Българския национален раков регистър (2012) ЕК съставлява 4% от новооткритите тумори в България. В представения литературен обзор се обсъждат компонентите на молекулярните механизми за функциониране на mismatch repair system (MMR).

Д-р Кони Иванова участва в колектив от Катедрата за проучване на интратуморната експресия на IL-6/STAT3, IL-17 и FOXP3 имунни клетки при колоректален карцином, което дава ценна информация в морфогенезата на тумора. Установява се, че само STAT3 и IL-6 имунни клетки корелират с по-дълга преживяемост на пациентите.

Д-р Кони Иванова с колектив от Катедрата по акушерство и гинекология и патология представя обширен литературен обзор върху молекулно базираните таргети и ендометриалния карцином. Натрупаната информация за молекулярния профил на този тип карцином дава възможност да бъдат предложени редица медикаменти от молекулярната терапия срещу така наречените "таргети" в неопластичния процес. Значителна част от случаите демонстрират повлияване, като това е допълнителна надежда в разработване на все по-успешни формули и базирана таргетна терапия.

Д-р Кони Иванова участва в проучването на молекулно базирани таргети при ендометриален рак. В представения литературен обзор се посочва, че информация за молекулярния профил на този тип карцином дава възможност да бъдат приложени редица нови медикаменти от молекулярната терапия срещу така наречените "таргети" в неопластичния процес.

Д-р Кони Иванова участва в проучването на CD 11c и CS123 позитивни дендритни клетки в развитието на антитуморен имунитет при пациенти с недребно клетъчен карцином на белия дроб.

Д-р Кони Иванова е съавтор на проучването на тумор асоциирани макрофаги и многоядрени гигантски клетки в папиларен тироиден карцином. Папиларният тироиден карцином представлява 80% от туморния малигнитет на щетовидната жлеза; Характеризира се с бавен растеж и отлична прогноза. Авторите установяват, че увеличавения брой на тумор асоциираните макрофаги и многоядрени гигантски клетки в тези тумори съответстват на туморна прогресия и следва да бъде отчитана тяхната наличност, което е принос в диагностиката на тумора.

Д-р Кони Иванова участва в проучването на 851 пациента с COPD - мъже на възраст 58.12 +/- 13.76 и 70 (68%) жени на възраст 66.70 +/- 10.73 и установяват, че централното

затлъстяване е по-често у мъжете, в сравнение с жените и определя риска от артериална хипертония у болни с хронична обострена белодробна болест.

Д-р Иванова участва в колектив за проучване на връзката между затлъстяването в пациенти с атрофичен гастрит при интестинална метаплазия с доказана *helicobacter pylori* инфекция. Оказва се статистически по-изразено затлъстяване в пациенти от мъжки пол на възраст между 35 - 54.9 години, в сравнение с жени на възраст 55 - 74.9 години.

Д-р Кони Иванова участва с колектив от Катедрата по проучване значението на кръстната циркумференция и доказва връзката между BMI (боди мас индекс) и развитието на артериална хипертония.

Д-р Кони Иванова участва в проучването наличието на ghrelin позитивни гранули в мастоцити в стомаха на плъхове и се допуска, че ghrelin-ът може да има физиологична роля като регулира функциите на мускулните, епителни и жлезни клетки.

Д-р Кони Иванова е първият автор в имунохистохимичното изследване на TGF- β 1, SMAD4, SMAD7, TGFBRII и CD68 в папиларен карцином на щетовидната жлеза. Установява се, че пациенти с ниско ниво на CD68 позитивни клетки в туморната строма имат по-къса преживяемост в сравнение с пациенти с тумори с високо CD68 ниво.

Д-р Кони Иванова проучва в колектив с колеги трудностите на студентите, обучаващи се за медицински сестри, които срещат при работата при възрастни групи пациенти. Подчертава се нуждата от предварително планиране и документиране и специални индивидуални грижи за здравето на този вид пациенти.

Д-р Кони Иванова е съавтор на казуистика на случай с тазова актиномикоза, имитираща клинично злокачествен тумор, доказана хистологично след оперативна интервенция с ангажиране на матката и яйчниците.

Д-р Кони Иванова в колектив с колеги от различни медицински специалности представят "epilepsy in stroke" с описание на физиологията, патогенезата, хистологията, клиничната картина, диагнозата и лечението. Представен е системен преглед на проблема с ценни диагностични и терапевтични насоки.

В съавторство Д-р Кони Иванова представя два редки случая на бременни жени със сериозни овариални тумори с нисък малигнизиращ потенциал. Двата случая завършват с нормално раждане и аднексектомия; първия случай - с нормално раждане, а втория - след цезарово сечение.

Д-р Кони Иванова в съавторство описва рядък случай на 54 годишен мъж с *mucosis fungoidis* в аксиларните гънки след извършено хистологично и имунохистохимично изследване. След предложената терапия значително се подобрява дерматологичният статус.

Д-р Кони Иванова е съавтор на литературен обзор върху тумор асоциираните макрофаги (CD68+) в развитието на карциномите и по-специално на колоректалния рак. Според авторите тумор асоциираните макрофаги са привлекателна мишена за антитуморна терапия, тъй като тя инхибира тяхното струпване в туморното огнище и инхибира тяхната ангиогенеза и тъканното ремоделиране с възстановяване на тяхната противотуморна токсичност.

Д-р Кони Иванова е първият автор в литературен обзор относно ролята на P53 и CD68 в развитието на рака на щетовидната жлеза. Тяхното имунохистохимично изследване е от полза за диагностициране на лезията и определяне хистогенезата и прогресията на тумора.

Д-р Кони Иванова е съавтор на литературен обзор - IL-6/STAT3 сигналния път промотиращ туморна прогресия към колоректален рак, в който се отчита, че потвърждава тезата за протуморната роля на IL-6, както и експресията на STAT3 в напредналите стадии на тумора, може да бъде добър прогностичен маркер при определянето на лошата прогноза на колоректалния рак.

Д-р Кони Иванова участва в колектив, определящ ролята на молекулярните подтипове в прогнозата на рака на гърдата в 94 пациента. Авторите установяват най-лоша преживяемост при луминал В (HER2(-)) субтип. Видът на молекулярния подтип има своята специфична характеристика и може да предскаже общата преживяемост и има значение за избора на терапевтична стратегия.

Д-р Кони Иванова е първият автор в обзора E-cadherin / B catenin и CD68 имуноекспресията в рака на щитовидната жлеза. Авторите установяват, че експресията на E-cadherin и B catenin са свързани с по-диференцирана туморна хистология.

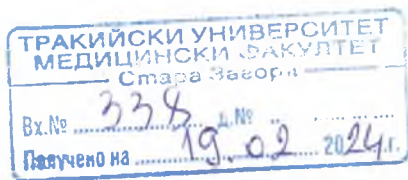
Д-р Кони Иванова участва с 3 доклада на деветата международна конференция по антиракови изследвания, състояла се на 06.10.2014г. в Ситония, Гърция. Изследвани са:

1. Триптаза - химаза позитивни мастоцити при рак на щитовидната жлеза.
2. Връзката на P53 експресията с S100 и HLA-DR позитивните клетки в колоректален карцином.
3. Влиянието на HER2 codon 655 SND и c-Erb-2 протеин експресията в P53 позитивни пациенти с рак на стомаха.

Д-р Кони Иванова има оригинални научни приноси, както бяха вече представени. Въз основа на всичко досега изложено предлагам на Членовете на Почитаемия научен съвет да гласуват за присъждане по достойнство на д-р Кони Иванова на научното звание "доцент" по направление 7.1 Медицина, патология ПН 7.1 област на висшето образование 7.3 Здравеопазване и спорт на пълен щат към Катедра "Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология", Медицински факултет, Тракийски университет Стара Загора и 0.5 щат към УМБАЛ "професор д-р Стоян Киркович" Стара Загора.

CONCLUSION: Dr. Koni Ivanova MD has original scientific contributions, which were already presented. Based on everything that has been outlined, I suggest to the Members of the Respected Scientific Board of the Medical Faculty of the Tracian University in Stara Zagora to vote in favour of awarding, based on merit, the scientific title of "docent" in 7.1 Medicine, pathology PN 7.1 higher education in 7.3 Healthcare and sports.

22.01.2024г. Професор д-р Цана Бошнакова - Празникова дмн.....



REVIEW

By Prof. Tzana Boshnakova Praznikova, Md PhD

To obtain the academic title "Associate Professor" in the professional direction 7.1 Medicine "Pathology and cytopathology"; 7.1 area of higher education 7.3 Health care and sports at the Department of "General and Clinical Pathology, forensic medicine, deontology and dermatovenerology" Faculty of Medicine, Trakia University Stara Zagora and 0.5 staff at UMBAI "Professor Dr. Stoyan Kirkovich" Stara Zagora - one announced state gazette number 88, 20.10.2023.

To participate in the competition, Koni Vancho Ivanova, PhD, assistant from The Department of "General and Clinical Pathology, Forensic Medicine, Deontology and dermatovenerology" Faculty of Medicine, Trakia University Stara Zagora. The candidate has submitted the necessary documents required for participation in the competition and was admitted by the Decision of the Commission, appointed by order number 4444 / 11.12.2023. on Professor D. Yarkov, Rector of Trakia University and established jury.

Dr. Koni Ivanova has participated in 15 international and Bulgarian forums with reports and participated in 16 scientific projects in various areas of oncology. Dr. Koni Ivanova in co-authorship examined the lungs of 8 still borns newborns aged 2 days to 44 days with respiratory distress syndrome (RDS), such as immunohistochemically examined neuroendocrine cells for antibodies against ghrelin and antitryptase in three localizations - bronchi, bronchioles and alveolar septa. Both types' antibodies are MCS (mast cells). Mast cell-positive cells increase in newborns with pneumonia, being more numerous around the main bronchi and decreasing around the bronchioles and in the alveolar septa. Mast cells increase in medium with pneumonia. The number of CHR(+) and MCS cells are less around the bronchioles and the alveolar septa. The number of MCS is increased in neonates with pneumonia. MCS in the human lung contain a GHR (ghrelin) peptide that has immunohistochemistry function and is involved in the hormonal regulation of inflammation.

The author participated in the description of metastasis from stomach cancer in the heart muscle, extremely rare occurring in 2.5% of cases with a positive reaction for cytokeratin AE1/AEZ and CDX2. As a team, Dr. Koni Ivanova examines patients with non-metastatic breast cancer in hospital "prof. Stoyan Kirkovich" for the period from 2010 to 2018. It turns out that molecular subtypes are essential for determining cancer prognosis and important criterion for an individual therapeutic approach. Dr. Koni Ivanova is the first author in the description of cerebral aspergilloma, occurring in 10 - 20% of patients with invasive fungal disease. In this case the aspergilloma developed after head trauma and was successfully removed.

Dr. Ivanova participated in an experiment - working with rats that drank a 15% solution of fructose for 12 weeks. It is found that fructose for 12 weeks causes a metabolic disorder. The stomach was examined immunohistochemically for ghrelin, somatostatin and gastrin antibodies by double immunofluorescence. The increased no of GHR in the corpus callosum is associated with reduced smooth muscle contraction, as well as c increased number of gastric ghrelin positive endocrine cells (GHR⁺EC). (GHR⁺EC) se increase in the corpus, where somatostatin positive cells are reduced. Contractile activity is reduced. The increased number of GHR⁺EC is discussed in the context of somatostatin and gastrin + ECS variations and is associated with reduced contracture of smooth muscle. Dr. Ivanova participated in a study of endocrine cells in the gallbladder, ductus cysticus and ductus choledochus. The authors found that different endocrine cells, including ghrelin, have an impact on physiology and in pathological conditions of the rat billiard system.

Dr. Ivanova participated in a study of microsatellite instability and survival of 70 women aged 43 to 79 years with endometrial carcinoma. 4 main mismatch enzymes M1LH-1, MCH-2, MCH-6 and PMS were studied. Immunohistochemical demonstration of MCI (microsatellite instability) in the tumor tissue is a step forward in determining survival and prognosis in endometrial carcinoma.

The author participated in the description of a case with gastrointestinal antral ectasia and vitamin D deficiency with an explanation of the intestinal mechanism. The case is described for first by Ryder in 1953, 1980, 1989 and in 1990 is recognized as determined nosological unit. The authors describe the first case of vitamin D-related GAVE failure intensively treated with supplementacin. Microsatellite instability (MSI) in endometrial carcinoma in the latter years is considered an important clinical and prognostic factor. Dr. Ivanova co-authored a rich literature review on microsatellite instability (MSI) in endometrial carcinoma (ESA). MSI is involved in the pathogenesis of about 30% of endometrial carcinoma cases. According to data from the Bulgarian national cancer registry (2012) EC constitutes 4% of newly discovered tumors in Bulgaria. The presented literature review discusses the components of molecular mechanisms for mismatch repair system (MMR) functioning.

Dr. Koni Ivanova participates in a team from the Department of intratumoral research expression of IL-6/STAT3, IL-17 and FOXP3 immune cells in colorectal carcinoma, which provides valuable information in tumor morphogenesis. Only STAT3 and IL-6 were found immune cells correlate with longer patient survival. Dr. Koni Ivanova with a team from the Department of Obstetrics and Gynecology and pathology presents an extensive literature review on molecularly based targets and endometrial carcinoma. The accumulated information on the molecular profile of this type carcinoma makes it possible to offer a number of molecular medicines therapy against so-called "targets" in the neoplastic process. A significant part of cases demonstrate impact, and this is further hope in the development of increasingly successful formulas and based target therapy.

Dr. Koni Ivanova participated in the study of molecular-based targets at endometrial cancer. In the presented literature review, it is stated that information about the molecular profile of this type of carcinoma enables a number of new drugs from molecular therapy against the so-called "targets" in the neoplastic process.

Dr. Koni Ivanova participated in the study of CD 11 with and CS123 positive dendritic cells in the development of antitumor immunity in patients with non-small cell carcinoma of the lung. Dr. Koni Ivanova is a co-author of the study on tumor-associated macrophages and Multinucleated giant cells in papillary thyroid carcinoma. Papillary thyroid carcinoma accounts for 80% of thyroid malignancies; It is characterized by slow growth and an excellent prognosis. The authors find that increased numbers of tumor-associated macrophages and multinucleated giant cells in these tumors correspond to tumor progression and their presence should be reported, which is a contribution to tumor diagnosis.

Dr. Koni Ivanova participated in the study of 851 patients with COPD - aged men 58.12 +/- 13.76 and 70 (68%) women aged 66.70 +/- 10.73 and found that the central % obesity is more common in men than in women and determines the risk of arterial hypertension in patients with chronic acute lung disease. Dr. Ivanova participated in a team to study the relationship between obesity in patients with atrophic gastritis in intestinal metaplasia with proven helicobacter pylori infection. It turns out to be statistically more pronounced obesity in male patients aged between 35 - 54.9 years, compared to women aged 55 - 74.9 years. Dr. Koni Ivanova participated with a team from the Department of Research on the meaning of waist circumference and proves the relationship between BMI (body mass index) and development of arterial hypertension. Dr. Koni Ivanova participated in the study of the presence of ghrelin positive granules in mast cells in the stomach of rats, and it is suggested that ghrelin may have physiology role by regulating the functions of muscle, epithelial and glandular cells. SMAD4, SMAD7, TGFBR2 and CD68 in papillary thyroid carcinoma. Establishes showed that patients with a low level of CD68 positive cells in the tumor stroma had a shorter survival survival compared to patients with tumors with a high CD68 level.

Dr. Koni Ivanova studies in a team with colleagues the difficulties of students, nurse trainees they encounter when working with elderly groups patients. The need for advance planning and documentation is emphasized and special individual care for the health of this type of patient. Dr. Koni Ivanova is the co-author of a case study of a case with pelvic actinomycosis, mimicking a clinically malignant tumor, proven histologically after surgery intervention involving the uterus and ovaries. Dr. Koni Ivanova in a team with colleagues from various medical specialties present "epilepsy in stroke" with a description of the physiology, pathogenesis, histology, the clinical picture, diagnosis and treatment. A systematic review of the problem is presented with valuable diagnostic and therapeutic guidelines. Co-authored by Dr. Koni Ivanova, she presents two rare cases of pregnant women with serious ovarian tumors with low malignancy potential. Both cases end with normal delivery and adnexectomy; the first case - with a normal birth, and the second - after caesarean section. Dr. Koni Ivanova co-authored a rare case of a 54-year-old man with mycosis fungoides in the axillary folds after performed histological and immunohistochemical

research. After the proposed therapy, the dermatological significantly improved status. Dr. Koni Ivanova is the co-author of a literature review on tumor-associated macrophages (CD68⁺) in the development of carcinomas and in particular colorectal cancer. According to the authors, tumor-associated macrophages are an attractive target for antitumor therapy, as it inhibits their accumulation in the tumor focus and inhibits their angiogenesis and tissue remodeling with their restoration antitumor toxicity. Dr. Koni Ivanova is the first author in a literature review on the role of P53 and CD68 in thyroid cancer development. Their immunohistochemical research is useful for diagnosing the lesion and determining histogenesis and tumor progression.

Dr. Koni Ivanova is co-author of a literature review - IL-6/STAT3 signaling pathway promoting tumor progression to colorectal cancer, in which it is reported to corroborate the thesis of the protumor role of IL-6, as well as the expression of STAT3 in the advanced stages of the tumor, may be a good prognostic marker in determining the poor prognosis of colorectal cancer.

Dr. Koni Ivanova participated in a collective defining the role of molecular subtypes in breast cancer prognosis in 94 patients. The authors found a worst survival in luminal B (HER2(-)) subtype. The type of molecular subtype has its own specific characteristic and can predict overall survival and has significance for choosing a therapeutic strategy. Dr. Koni Ivanova is the first author in the E-cadherin / B catenin and CD68 review immunoexpression in thyroid cancer. The authors found that the expression of E-cadherin and B catenin are associated with more differentiated tumor histology. Dr. Koni Ivanova participated with 3 reports at the ninth international conference on anti-cancer research, held on 06.10.2014. in Sithonia, Greece. The following were investigated:

1. Tryptase-chymase positive mast cells in thyroid cancer.
2. The relationship of P53 expression with S100 and HLA-DR positive cells in colorectalcarcinoma.
3. The influence of HER2 codon 655 SND and c-Erb-2 protein expression in P53 positivegastric cancer patients.

CONCLUSION: Dr. Koni Ivanova MD has original scientific contributions, which were already presented. Based on everything that has been outlined, I suggest to the Members of the Respected Scientific Board of the Medical Faculty of the Trakia University in Stara Zagora to vote in favour of awarding, based on merit, the scientific title of “Associate Professor” in 7.1 Medicine, pathology PN 7.1 higher education in 7.3 Healthcare and sports

22.01.2024

Prof. Tzana Boshnakova Praznikova, Md PhD

