

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Жанет Грудева Грудева-Попова, дм

Ръководител на катедра по клинична онкология - МУ, Пловдив

Началник Клиника по клинична хематология– УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Специалности: вътрешни болести, клинична хематология, медицинска онкология

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен **“доктор”**

професионално направление: 7.1. МЕДИЦИНА

докторска програма ХЕМАТОЛОГИЯ И ПРЕЛИВАНЕ НА КРЪВ

Автор: Д-р Стела Костова Димитров

Форма на докторантурата: редовна

Катедра: Втора катедра по вътрешни болести – МУ, Варна

Тема: Първична, постеритремична, посттромбоцитемична миелофиброза - участието на инфламаторни цитокини (interleukin 6, interleukin 8) и регулаторите на желязната метаболитизъм (хепсидин) в патогенезата на анемичния синдром

Научен ръководител: доц. Д-р Елина Мичева, дм

Със заповед № Р-109-210/27.04.2021 г. на Ректора на МУ, Варна, на базата на решение на Факултетен съвет - Факултета по медицина (протокол № 42/19.04.2021г.) съм избрана за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Стела Димитрова. На основание протокол № 1/05.2021г. съм определена да изготвя становище по процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор“.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта

Д-р Стела Димитрова е завършила магистърска степен по медицина през 2014г. в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. Започва специализация в Клиника по клинична хематология – УМБАЛ “Св. Марина” като през 2019г. успешно придобива специалност. От 2017г. е асистент към Втора катедра по вътрешни болести – МУ, Варна. През 2017г. е зачислена със заповед на Ректора на МУ-Варна (№ Р-109-370/24.10.2017) като докторант в редовна форма към същата катедра. Отчислена с право на защита- заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109-210/27.04.2021 г.

Изследователският интерес на докторанта е в областта на миелоидните неоплазии. Има участия в български и международни форуми, свързани с тази област. Член е на работната група за миелоидни неоплазии към Българското медицинско сдружение по хематология.

Актуалност на темата

Различни фактори имат участие в патогенезата на анемичния синдром при миелофиброза (МФ) като един от най-дискутираните в последните години е свързан с абнормната желязна обмяна. Същата е резултат на цитокинова дисрегулация и повишена хепсидинова секреция – феномен, заемащ ключово място и в патогенезата на солидни тумори, колагенози, хронични възпалителни и някои онкохематологични заболявания (миелодиспластичен синдром, множествен миелом, нехочкинови лимфоми).

Най-добре проучени при МФ са патологичните отклонения в цитокиновата секреция, както от стромалните клетки, така и от костномозъчния паренхим. Установени са сигнификантно повишени серумни нива на IL-8, IL-6, други интерлевкини, представители на семейството на TNF- α . Свърхекспресията им се наблюдава в различни хемопоетични линии и се явява независим прогностичен фактор за преживяемост.

Съществуват оскъдни и разнопосочни литературни данни за участието на хепсидина в развитието и задълбочаването на анемичния синдром при МФ. Това определя нуждата от по-задълбочен анализ, вкл за връзката му и с други аспекти на заболяването.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд на д-р Стела Димтрова е структуриран съгласно приетите в страната стандарти на научен труд за получаване на научната степен “доктор” по медицина. Има 142 стандартни страници и включва: съдържание (4 стр.), съкращения (3 стр.), въведение (2 стр.), литературен обзор (49 стр.), цел и задачи (1 стр.), материали и методи (5 стр.), резултати (32 стр.), обсъждане (12 стр.), заключение (1стр.), изводи (1 стр.), приноси (1 стр.), списък на публикациите, свързани с дисертационния труд (1 стр.), библиография (24 стр.). Библиографският списък съдържа общо 237 литературни източника. Трудът е онагледен с 2 таблици и 34 фигури.

Литературният обзор е представен на 49 страници. Описани са общи характеристики на МФ и патогенезата на анемичния синдром - регулацията на желязния метаболизъм, ролята на хепсидина, значението на инфламаторните цитокини (IL-6 и IL-8). В отделни глави е представено съществуващото понастоящем познание за ролята на хепсидина и инфламаторните цитокини в генезата на анемията при МФ.

Литературният обзор обобщава актуалността на проблема и съществуващата научна целесъобразност от задълбочаване на изследванията в тази насока. Така се формулира ясна научна хипотеза, основаваща разработването на дисертационният труд.

Целта на проучването е ясно и точно зададена, а именно да се изследва участието на хепсидин, IL-6 и IL-8 в патогенезата на анемичния синдром при миелофиброза.

Поставените седем *задачи* са добре структурирани и следват логически формулираната цел.

Раздел Материали и метод е представен в пет стандартни страници. Проучването е проспективно и ретроспективно – проследяват се 68 пациенти с МФ в различни етапи на заболяването и контролна група (с недостатъчен брой включени здрави лица). Описани са методите за диагностика и стадиране на МФ. Данните от проведеното проучване са обработени със статистически софтуерен продукт SPSS v.20, като използваните статистически методи са подробно представени.

Раздел Резултати обхваща 32 стандартни страници. Резултатите от поставените седем задачи са разгледани систематично и са много добре онагледени. Описани са определените спрямо контролната група прагови стойности на хепсидин, IL-6 и IL-8, като те са използвани за референтни в голяма част от последващите резултати. Представен е рисков модел, включващ хепсидин, IL-6 и IL-8 и връзката му с базисни характеристики на пациентите и заболяването.

В раздел дискусия (12стр.) има анализ и обсъждане на собствените резултати в контекста на публикуваните до момента данни от литература. Абнормната секреция и взаимовръзка на изследваните показатели са част от съвременната концепция за анемичния синдром при МФ. Анализът им в контекста на рисковия профил на пациента е от значение при еволюцията и прогнозата на заболяването.

Изводите логически следват целта и поставените задачи.

Библиографската справка съдържа 237 чуждестранни литературни източника. Източниците са систематично и правилно подбрани, което следва да покаже, че докторантът има уменията да селектира целенасочено научна информация.

Публикации свързани с дисертационния труд

Представени са четири публикации по темата (включително обзорна статия), в три от които докторантът е първи автор. Този факт подкрепя водещата роля на д-р Стела Димитрова при провеждане на научното изследване и подготовка на публикациите.

Авторефератът резюмира научната работа на докторанта. Структуриран е в аналогична на дисертационния труд последователност на 68 страници. Представени са най-важните изследвания, резултати и обсъждания по научния проблем.

Заклучение

Представеният дисертационен труд на д-р Стела Костова Димитрова на тема „Първична, постеритремична, посттромбоцитемична миелофиброза – участието на инфламаторни цитокини (Interleukin 6, Interleukin 8) и регулаторите на желязния метаболизъм (хепсидин) в патогенезата на анемичния синдром“ **съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на** изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Дисертационният труд показва, че докторант д-р Стела Костова Димитрова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност “хематология и преливане на кръв” като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

С оглед гореизложеното 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 Стела Костова Димитрова в докторска програма по “хематология и преливане на кръв”.

Изготвил становището

проф. д-р Жанет Грудева Грудева-Попова, дм

