

**Становище**

**от**

**Доц. Д-р Илина Димитрова Мичева, дм**

**Началник клиника по Клинична хематология,**

**УМБАЛ "Св. Марина" ЕАД, Варна,**

**Ръководител УС по Хематология към Втора катедра по Вътрешни болести,**

**Медицински Университет-Варна**

**Вътрешен член на Научно жури за присъждане на ОНС „Доктор“**

**Относно:** Проект 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:** „Хематология и преливане на кръв“ 03.01.39

**Автор:** д-р Стела Костова Димитрова- асистент при Катедра "Вътрешни болести II", УС „Хематология“; Медицински Факултет, Медицински Университет - Варна

**Форма на докторантурата:** редовна форма на обучение

**Катедра:** Втора катедра по Вътрешни болести, УС по Хематология

**Тема:** Първична, постеритремична, посттромбоцитемична миелофиброза – участието на инфламаторни цитокини ( Interleukin 6, Interleukin 8) и регулаторите на желязния метаболизъм (хепсидин) в патогенезата на анемичния синдром

**Научен ръководител:** доц. д-р Илина Димитрова Мичева, д.м.

**Изготвил становището:** доц. д-р Илина Димитрова Мичева, дм, Началник клиника по Клинична хематология, УМБАЛ “Св. Марина“ ЕАД, Варна, Ръководител УС по Хематология към Втора катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна.

Със заповед № Р-109-210/27.04.2021 г. на Ректора на МУ, Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина по протокол № 42/19.04.2021 г. съм избрана за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Стела Димитрова. На основание протокол № 1/ м. 10/05/2021 г. 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 завършва медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна с отличен успех през 2014 г. От 2015 г. е лекар в Клиника по Клинична хематология на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна, а от 2017 година – асистент на студенти от АЕО към Медицински Университет Варна – Катедра „Вътрешни болести II“, УС „Хематология“. През 2019 г. придобива специалност по Клинична хематология. През 2017 г. е зачислена със заповед на Ректора на МУ-Варна (№ Р-109-370/24.10.2017) като докторант в редовна форма на обучение към II-ра катедра по Вътрешни болести, УС по Хематология при МУ-Варна с тема на дисертационния труд „Първична, постеритремична, посттромбоцитемична миелофиброза – участието на инфламаторни цитокини (Interleukin 6, Interleukin 8) и регулаторите на желязната метаболитизъм (хепсидин) в патогенезата на анемичния синдром“. Докторантът е участвал в редица следдипломни обучения и обмени у нас и в чужбина. Има участия в международни и национални форуми в областта на Миелопролиферативните заболявания. Член е на работната група по Миелоидни неоплазии към Българско дружество по Хематология.

**Актуалност на дисертационната тема:**

Миелофиброзата е клонална миелопролиферативна неоплазия, характеризираща се с костномозъчна фиброза, абнормна секреция на цитокини, неефективна екстрамедуларна хемопоеза със спленомегалия и изразен анемичен синдром.

Ролята на активни инфламаторни процеси като модел на хронично възпаление е ключова и сложно регулируема и се обсъжда като патогенетична за възникването на миелофиброза. Нееднозначно е участието на инфламаторни цитокини като интерлевкин-6 и интерлевкин-8 в развитието и еволюцията на анемичния синдром при миелофиброза. Намесата им води до нарушения и в регулацията на хомеостазата на желязото. Тези нарушенията са комплексни и определят участие на ключови играчи като хепсидина, чиято секреция се контролира както от тежестта на анемията, така и от инфламаторни реакции. Цитокиновата дисрегулация стои в основата на патогенезата на анемичния синдром, паралелно с несъответствие в желязната хомеостаза и нивата на хепсидина при пациенти във всички фази на заболяването.

Определянето на серумните нива на хепсидин, интерлевкин-6, интерлевкин-8 при първична и вторична миелофиброза би спомогнало за изясняване на патогенетичните механизми на анемичния синдром при миелофиброза.

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е с обем от 142 страници и съдържа 2 таблици и 34 фигури. 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 (1 стр.), изводи (1 стр.), приноси (1 стр.), списък на публикациите свързани с дисертационния труд (1 стр.), библиография (24 стр.). Структурата на работата е организирана последователно и логично.

### **Литературен обзор**

Задълбоченият литературен обзор по темата включва проучването на 237 литературни източника. Той ни въвежда в съвременни познания по проблема и посочва мотивите за настоящия труд. Представянето на обзора демонстрира много добро познаване на съществуващата информация по темата и уменията на дисертанта за работа с различни литературни източници.

Целта на дисертацията е дефинирана ясно и точно и отговаря на заглавието. От обзора и целта произтичат и съответните седем поставени задачи, чието решение изисква познания и умения в областта на миелопролиферативните заболявания и по-конкретно биологията на миелофиброзата. Реализацията на формулираните цел и задачи са позволили на д-р Димитрова да развие пълноценно избраната тема.

## **Материали и методи**

Докторантът работи върху данни от 68 пациенти с първична, постеритремична и посттромбоцитемична миелофиброза и контролна група от 12 здрави лица, съпоставени по пол и възраст. Проучването е проспективно и ретроспективно. То е комплексно, репрезентативно и изчерпателно по отношение на изучавания обект и предмет. Дадено е точно и изчерпателно описание на методите на разработката – клинични и лабораторни. Използвани са съвременни методи за статистическа обработка на резултатите, които са подробно описани.

## **Резултати**

Резултатите са добре описани и онагледени като са подчертани статистическите зависимости. Те напълно представят всички поставени от докторанта задачи.

Определени са праговите стойности на трите параметъра – хепсидин, интрелевкин-6 и интерлевкин-8, като те са анализирани както помежду им, така и спрямо клинични, демографски и лабораторни характеристики на пациентите. Чрез създадения рисков модел са обобщени конкретни значими зависимости между трите показателя, представляващи интерес на анализа, и други ключови фактори, характеризиращи заболяването и произтичания от това анемичен синдром.

## **Обсъждане**

В този раздел авторът успешно анализира резултатите от собственото проучване. Те са оригинални и са съпоставени с тези на други изследователи, като са дискутирани последователно, следвайки поставените задачи. Дискутирана е патологичната роля на хиперсекрецията на хепсидин, интрелевкин-6 и интерлевкин-8, както и участието им в развитието, задълбочаването и клиничната изява на анемичния синдром.

В дисертацията са систематизирани 6 извода в отговор на поставените задачи. Те дават представа за прогностичната роля на хепсидин, интерлевкин-6 и интерлевкин-8 в изявата на анемичния синдром, клиничната проява на значими характеристики на пациентската популация и заболяването и очакваната обща преживяемост.

**Книгописът** съдържа 237 литературни източника, всички от чужди автори, което показва актуалността на темата за България. Източниците са подбрани насочено,

което показва умението на докторанта да селектира важна научна информация при висока изследователска информираност в избраната област.

Дисертационният труд се отличава с приноси с оригинален и потвърдителен характер, като два от тях се случват за първи път в България, а един - за първи път в наличната до момента по темата литература в световен план.

### **Публикации свързани с дисертационния труд**

Докторантът има 4 публикации във връзка с научната разработка, като в три от тях е първи автор, което свидетелства за водещата му роля при провеждането на изследванията и подготовката на научните публикации.

**Авторефератът** прави кратко обобщение на работата на дисертанта и е изложен на 68 страници. Резюмирани са най-важните изследвания, резултати и обсъждания по научния проблем.

### **Заключение**

Представеният проект на дисертационен труд на д-р Стела 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”, е актуален и съдържа важни научни и научно-приложни резултати. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагането му на МУ-Варна. Темата на дисертационния труд е оригинална, досега неизследвана в България, а някои от изследваните задачи и в международен мащаб. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията. При тези обстоятелства считам, че дисертационният труд на д-р Стела Димитрова отговаря на всички изисквания за присъждане на научната и образователна степен „Доктор” и горещо препоръчвам на уважаемото жури да гласува положително.

Дата: 08.06.2021 г.

Изготвил становището:

Варна

/доц. д-р Илина Мичева, дм/