

## СТАНОВИЩЕ

от доц. Мария Атанасова Раданова, д.б.,

Катедра по биохимия, молекулярна медицина и нутригеномика, Факултет по фармация,  
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

*Относно:* Защита на дисертационен труд на тема: „*Цитогенетични и молекулярно-цитогенетични маркери при пациенти с множествен миелом – прогностично значение*“ от д-р **Валентина Диминова Митева**, докторант в редовна форма на обучение в Катедра „Медицинска генетика“, Факултет по медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование *4. Природни науки, математика и информатика*, професионално направление: *4.3. Биологически науки*.

Съгласно Заповед на Ректора на МУ – Варна № Р-109-347/18.07.2023 г. съм включена, като въгрешен член в Научно жури по процедурата съгласно ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ за присъждане на ОНС „Доктор“.

### **Процедура**

Д-р Валентина Диминова Митева е зачислена като докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Генетика“ в Катедра „Медицинска генетика“, при МУ-Варна със Заповед № Р-109-429/16.07.2018 г. с ръководител, първоначално проф. д-р Людмила Ангелова, д.м., а в последствие развива дисертационния си труд под ръководството на проф. д-р Илина Мичева, д.м. и доц. д-р Трифон Червенков, д.б. Положила е успешно изпити за докторантски минимум по специалността на 23.07.2021 г., и по докторантски минимум по чужд език на 24.06.2021 г. На основание Доклад от проф. д-р Людмила Ангелова, д.м., Ръководител Катедра „Медицинска генетика“ и решение на Факултетния съвет на Факултет по медицина при МУ-Варна е отчислена с право на защита със Заповед на Ректора № Р-109-347/18.07.2023 г. Изискванията на ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ и ПРАС на МУ – Варна за присъждане на ОНС „Доктор“ са спазени, представените документи са в пълен състав и изготвени коректно.

### **Актуалност на темата на дисертационния труд**

Дисертационният труд на д-р Митева е насочен към проучване честотата и прогностичното значение на хромозомните нарушения при пациенти с множествен миелом. Множественият миелом е заболяване, представляващо значителен здравен застаряващото население в България и по света. Пациенти с високи серумни нива на лактат дехидрогеназа и  $\beta$ 2-микроглобулин, ниски серумни нива на албумин, и наличието

на едно от три цитогенетични нарушения ( $del(17p)$ ,  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$ ) се определят като пациенти с лоша прогноза и с риск от ранен рецидив. Затова разработване на методи за ранното откриване на хромозомни нарушения е от съществено значение за диагностиката и оценката на прогресията на заболяването. В своята дисертация д-р Митева прави сравнителна оценка на приложението на конвенционалната цитогенетика и по-чувствителния метод флуоресцентната *in situ* хибридизация (FISH) при определяне на високо рискови пациенти с множественият миелом. В тази връзка оценявам темата на дисертационния ѝ труд като актуална и от значение в научно и клинично отношение.

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

Представеният дисертационен труд отговаря на изискванията от ЗРАСРБ и ПРАС на МУ – Варна и е структуриран по общоприетата схема. Съдържа 123 стандартни страници, онагледен е с 39 фигури и 12 таблици. Библиографията съдържа 206 литературни източника. Отделните раздели в дисертацията обаче не са добре балансирани. Отделена е значителна част от дисертационния труд, около 46 страници (37%) на литературния преглед, като резултатите, дискусията и изводите съставляват само 25 страници (20%).

Литературният обзор е структуриран логично като първо подробно е представена честотата на множествения миелом в Европа и света в сравнение с данните за България. След което е отделено внимание на етиологията на заболяването, генетичната предиспозиция, клиничните прояви и стадирането. Подробно е представена ролята на отделните хромозомни нарушения в развитието на заболяването. Литературният обзор завършва с преглед на маркери, използвани за диагностициране и прогноза на множествения миелом. Липсва обаче сравнителен анализ на методите за оценка на тези маркери.

В края на обзора е пропуснато заключение и обобщена хипотезата на изследването, които да насочат към целта на дисертационния труд - *да се установи и анализира вида, честотата и прогностичното значение на хромозомните нарушения при новодиагностицирани пациенти с клинична диагноза множествен миелом*. Задачите, които си е поставила докторантката са конкретно дефинирани и пряко свързани с целта.

Използваните методи за анализ са стандартно кариотипиране и локус-специфична FISH, много подробно представени в частта „Материали и методи“.

Получените резултати са анализирани чрез методи и програми за статистически анализ и са представени графично с 10 фигури и 3 таблици.

Основните резултати в дисертационния труд са свързани с установяване на честотата и структурата на хромозомните нарушения при новодиагностицирани пациенти с множествен миелом чрез конвенционален цитогенетичен метод и локус-специфична FISH. Процентът на пациентите с открити хромозомни нарушения чрез FISH анализа е 1,8 пъти по-висок в сравнение с цитогенетичния метод, като всички 9 пациенти имат  $del(17)(p13)$ . Налице е статистически значима разлика по отношение на средната обща преживяемост спрямо цитогенетичната находка, при пациентите с нормален кариотип (34 месеца) в сравнение с тези с патологичен (8 месеца).



Изводите в дисертационния труд произтичат логично от постигнатите резултати и обобщават най-същественото от проведените анализи.

Приносите са разделени на приноси с потвърдителен и с приложен характер. Един от съществените приноси на дисертационния труд, който не е упоменат изрично в текста е апробирането на нов за Лабораторията по медицинска генетика метод.

### ***Публикации по темата на дисертацията***

Представените публикации във връзка с дисертацията са седем, пет в пълен текст и две в резюме. В четири от тях д-р Митева е първи, водещ автор, което е показател за личния принос на докторантката в изследванията, анализирането на получените резултати и в изготвянето на ръкописите на научните публикации.


### ***Автореферат***

Автореферат е изготвен съгласно изискванията и точно отразява представените основните резултати и съдържанието на дисертационния труд.

### ***Заключение***

В заключение смятам, че дисертационният труд на д-р Валентина Диминова Митева представлява завършена работа с добро научно качество, въпреки някои критики във връзка със структурата на текста. Дисертационният труд отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“, формулирани от ЗРАСРБ и Правилника за прилагането му в Медицински университет - Варна. Изразявам положително становище за присъждане на д-р Валентина Митева на образователната и научна степен „Доктор“.

Дата:  
15.09.2023 г.

Подпис:   
(доц. М. Раданова, д.б.)