

## СТАНОВИЩЕ

от

**Доц. д-р Мария Николаева Симеонова, дм**

**Катедра по медицинска генетика, МУ-Плевен**

на дисертационен труд за присъждане на ОНС “Доктор“, Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.3. Биологически науки, Докторска програма: „Генетика“,

**Автор:** д-р Валентина Димитрова Митева

**Катедра:** Медицинска генетика, МУ- Варна

**Тема:** Цитогенетични и молекулярно-цитогенетични маркери при пациенти с множествен миелом – прогностично значение

**Научни ръководители:** Проф. д-р Илина Димитрова Мичева, д.м.

Проф. д-р Трифон Георгиев Червенков, д.б.

### Общо представяне на процедурата

Становището е изготвено въз основа на представен автореферат и дисертационен труд. Последният е в обем 123 стандартни страници, 39 фигури, 12 таблици и 2 приложения. Библиографията обхваща 206 литературни източника, 5 на кирилица и 201 на латиница. Дисертацията и авторефератът са структурирана по правилата за изготвяне на такъв вид научни трудове, но се наблюдава дисбаланс между отделните раздели. Например, обзорът е доста по голям от собствените резултати и обсъждането им, както и Материал и методи. Доказателственият материал свидетелства за много добри умения на докторанта. Прочитът на дисертацията оставя добро цялостно впечатление на дисертационен труд.

### Актуалност на тематиката

Дисертационният труд е посветен на актуална тема - злокачествено заболяване, което е сериозен здравен проблем, не само в България, но и в света. Множественият миелом (ММ) е неопластично заболяване с клонална пролиферация на плазматични клетки. В резултат на това се наблюдава акумоляцията им в костния мозък, водеща до множество увреждания на различни органи. Почти при всички пациенти с ММ се наблюдават т.нар. прекурсорни асимптоматични състояния. Рискът от прогресия зависи от наличието или не на цитогенетични нарушения. За

високо рискови се считат делецията на късото рамо на 17 хромозома – del(17), транслокацията t(4;14), и t(14;20), и намножаването на дългото на дългото рамо на 1 хромозома – gain (1q). Ето защо основно значение за диагнозата и провеждането на терапията, е генетичният анализ, с най-често използвани конвенционална цитогенетика и флуоресцентната in situ хибридизация (FISH). Към този тип изследвания удачно се е насочила и докторантката в дисертационния си труд, за да се анализира вида, честотата и прогностичното значение на хромозомните нарушения при български пациенти с множествен миелом, насочени към Лабораторията по медицинска генетика, МУ-Варна.

### **Познаване на проблема и целесъобразност на целта и задачите**

Обзорът, според мен е структурно твърде обстоен, макар и познавателен. Разделен е на глави, с оглед етапите на научното проучване. Систематизирането на литературните данни в обзора показва, че докторантът познава проблема и може да прави анализ на цитираната литература. Би било добре, накрая на обзора да се направи обобщение, за да се покаже логичното обосноваване на целта и задачите на този дисертационен труд.

### **Цел и задачи**

Целта е формулирана кратко и ясно. За постигането ѝ са заложили за решаване 7 основни задачи. Те са формулирани добре и са адекватни на поставената цел.

### **Методология на изследването**

В проучването са включени 110 пациенти, на възраст от 38 до 91 години, насочени за генетичен анализ към Лабораторията по Медицинска генетика от Клиниката по клинична хематология, УМБАЛ Св. Марина, Варна, за период от 5 години. Всички пациенти са изследвани с две основни техники – конвенционален цитогенетичен и молекулярно-цитогенетичен анализ с FISH върху материал от костен мозък. Пациентите са разделени в 3 групи, въз основа на ISS за ММ. Всички изследвани с ММ са селектирани на базата на утвърдени включващи и изключващи критерии, чрез анализ на данни от медицинска документация. За проучването е взето разрешение от Комисията по етика на научни изследвания при МУ-Варна.

Приложената в дисертационния труд методология, с използването на утвърдени методи за цитогенетично изследване (ЦИ) и молекулярно-цитогенетично изследване (FISH), е съвременна и позволява постигане на целта и отговор на задачите. Много добре са представени: методичните етапи на изследване; използваните методи, със своите много подробно описани принципи и

лабораторни техники, някои с модификации. Докторантката показва добра теоретична и практическа подготовка и професионален опит. Оценявам личния труд, който авторката е вложила в усвояване и прилагане на цитогенетичните и молекулярно-генетичните методи. Правилно са използвани подходящи статистически методи за анализ и оценка на резултатите, софтуерни програми и онлайн-базирана база данни.

### **Резултати и обсъждане**

Резултатите са представени последователно така, както е следвало самото проучване, в 3 основни етапа. Включени са прецизирани подетапи. *Първият основен етап е „Характеристика на пациентите по различни признаци“.* *Вторият е „Конвенционални цитогенетични изследвания“, а Третият: „Молекулярно-цитогенетично изследване“.* Етапите на разработката показват следните крайни обобщения: Установените нарушения, дори и при малкия брой пациенти, показват тяхното значение за терапията и хода на заболяването. Това потвърждава необходимостта от ЦГ анализ, по възможност комбиниран с FISH. Въз основа на откритите данни може да се смята, че бройните и структурни хромозомни нарушения вероятно са важен прогностичен фактор, особено в комбинация с някои от лабораторните. Онагледяването на резултатите е с много добро качество. Фигурите и таблиците са информативни включват статистически анализ.

### **Изводи**

Приемам направените изводи. Те са конкретно формулирани на ясен научен стил. Направени са 7 извода, отразяващи етапите и подетапите на проучването и са отговор на поставените задачи.

### **Приноси.**

Приемам приносите и самооценката на докторантката. За мен важен потвърдителен принос е приложението на конвенционален цитогенетичен метод и FISH анализ като рутинни методи с цел разграничаване на ниско и високо рискови пациенти с ММ.

### **Автореферат**

Авторефератът представлява самостоятелен научен труд и е добър атестат за докторантката. Той е изготвен според изискванията и отразява основните резултати и изводи, постигнати в дисертационния труд. Публикационната активност на д-р Митева отговаря на изискванията за ОНС „доктор“.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Валентина Митева съдържа научни и клинично-приложни резултати, които са принос в българската наука. Дисертацията отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника за РАС на МУ-Варна. Докторантката притежава теоретични знания и професионални умения за научната специалност "Генетика". Тя демонстрира възможности за самостоятелно провеждане на научно изследване. Поради гореизложеното, давам своята положителна оценка за проведеното дисертационно проучване и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор' на д-р Валентина Димитрова Митева, в докторската програма „Генетика“.

07. 09. 2023 г.

Доц. д-р Мария Симеонова, дм :

