

## СТ А Н О В И Щ Е

О Т

**ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛА БОНЧЕВА АНГЕЛОВА, ДМ,  
РЪКОВОДИТЕЛ КАТЕДРА „МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА“, МУ-ВАРНА**

ОТНОСНО:

Дисертационен труд на тема **„Цитогенетични находки при пациенти с репродуктивна недостатъчност“** на **Мария Кирякова Цветкова**, биолог, докторант в редовна форма на обучение в Катедра по медицинска генетика, МУ Варна, зачислена по докторантска програма **„Генетика“** за придобиване на **ОНС „Доктор“** в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.3 Биологични науки.

**Научен ръководител: Проф. д-р Людмила Бончева Ангелова, д.м.**

**Член на Научно Жури** (Заповед № Р-109-84/11.03.2021г.) на Ректора на МУ – Варна  
**Председател на НЖ** (Протокол №1 / 12.03.2021, от 1-во неписъствено заседание на НЖ).  
**Специалност и научна степен**– Професор по медицинска генетика, доктор по медицина,  
**Институция – МУ „Параскев Стоянов“ Варна**

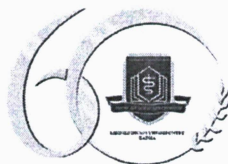
**Адрес и контакти:**

МУ Варна, Катедра по медицинска генетика  
Бул. „Христо Смирненски“ №1, УМБАЛ Св.Марина  
Електронен адрес: [liudmila.angelova@mu-varna.bg](mailto:liudmila.angelova@mu-varna.bg)  
Тел. 0898684701, сл. тел. 052/978225

Становището е изготвено съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав (ПРАС) на МУ Варна.

Етапите на докторантурата са спазени, няма промяна на първоначалната тема и научния ръководител. По процедурата за защитата Мария Цветкова е представила всички необходими материали съгласно изискванията на ПРАС на МУ–Варна.

**Кратки биографични данни** за докторанта: **биолог Мария Цветкова** е родена на 11.12.1975 в гр. Варна. Завършва Природо-математическа гимназия (1994), полувисш Медицински Институт (лаборант) (1996); „бакалавър“ по Биология в Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“ (2003) и „магистър“ по Молекулярна биология в Софийски Университет „Св. Климент Охридски“ (2006). Работи като медицински лаборант в МБАЛ „Св.Анна“ Варна, (1996-2004), и като биолог в Лаборатория по Медицинска



генетика на УМБАЛ „Св.Марина“ (0,5 щат) и Катедра по Медицинска генетика, (0,5 щат) МУ Варна (2004 и понастоящем). Придобива адекватни професионални умения за изпълнение на дейността по дисертационния й труд, изработен в същите структури. Зачислена е за докторант в редовна форма на обучение в област на висше образование 4, Професионално направление 4.3 Биологически науки, докторантска програма „Генетика“ със Заповед на Ректора №Р-109-337 /16.10.2017 с 3 годишен срок на изпълнение, удължен с 6 месеца (Заповед №Р-109-398 / 09.10.2020) до 09.04.2021г.

Докторантът има общо 10 пълнотекстови публикации вкл. 3 в чуждестранни списания (1 от които реферирано, без IF) и 19 публикувани резюмета ( в т.ч. 8 в чужбина, 4 от които в реферирани списания с IF). Билог Мария Цветкова е основен изпълнител на един Проект № 19035/2019 по Фонд Наука МУ Варна “Проучване на балансирани субтеломерни преустройства чрез молекулярно-цитогенетичен анализ при пациенти с комбинирани репродуктивни проблеми”.

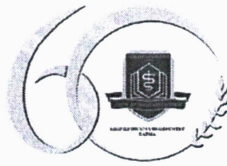
Научната разработка на докторанта е свързана пряко с генетичната й лабораторно-диагностична дейност в областта на цитогенетиката на различни видове биологичен материал, допълнен от въвеждане на молекулярно-цитогенетичен подход за изследване на лица с репродуктивни нарушения. (До края на първата година от работата по докторантурата, молекулярно-цитогенетичен метод чрез FISH се използваше само в областта на онкохематологията при костно-мозъчни култури).

Дисертационният труд е на актуална тематика, тъй като е посветен на изясняване на етиологията на репродуктивната недостатъчност, която е социално-значим проблем. Комбинираното използване на класическа и молекулярна цитогенетика повишава възможността за намиране и уточняване на хромозомните нарушения, участващи в генезата на РН. Към настоящия момент у нас няма публикувани широко обхватни и лонгитудинални проучвания за комплексна оценка на хромозомните нарушения и полиморфни варианти чрез конвенционална молекулярна-цитогенетика при тази пациентска категория.

В литературния обзор авторът демонстрира възможност правилно да систематизира, представя и обобщава научната информация. Изяснени терминологично и разгледани са молекулни и клетъчни механизми, предполагащи различни подходи и пътища за изследване, диагностика и превенция. Направено е Обобщение и е изведена научна хипотеза. Целта е изведена логично от заключението на обзора и работната хипотеза, формулирана ясно и точно. Задачите са в синтезиран вид, правилно подбрани във връзка с изпълнението на целта.

В раздел „Материал и Методи“ проличава личният принос в практическата подготовка на докторанта. Предизвикателство за нея беше както ретроспективното обхващане, с



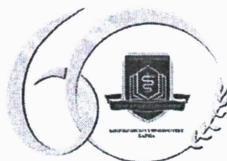


подбор на пациентския контингент за 16 годишен период ( 1733 лица), така и усвояването на достатъчно надежден и изпълним молекулярно-цитогенетичен лабораторен метод за *проспективно* клинично приложение при подбрана група пациенти. Във времето, докторант Мария Цветкова активизира дейността си, предприе задълбочено търсене, разработи и спечели институционален проект за финансиране, апробира нови лабораторни модификации за субтеломерни преустройства, отчитани с флуорисцентна микроскопия в извън-болнична структура, което доведе до успешен резултат. Постановката на изследването и използваните методични техники са представени много изчерпателно, което показва споделен опит по критични моменти от цитогенетичната лабораторна дейност. Това придава на дисертацията характер на полезно методично пособие за дипломанти, докторанти и специализанти. Личен принос на докторанта е и изучаване и приложение на статистически методи за анализ на получените резултати.

Раздел „**Резултати и обсъждане**“ съдържа изключително богат фактологичен материал както от дескриптивно-епидемиологичен характер, така и от лабораторно-диагностичен цитогенетичен анализ на хромозомни нарушения и полиморфни варианти самостоятелно и в контекста на клиничните категории (групи и подгрупи) пациенти. След всеки докладван подраздел следват ясни и подробни обобщения на резултатите.

Дисертационният труд се фокусира към тенденцията (трендов модел) във времето, мястото и значението на приложените методи в генетичното консултиране при изясняването ролята на хромозомната патология и търсене на асоциации със сигнификантно чести хромозомни полиморфизми при пациенти с РН. Получени са значими резултати, налице е богато и адекватно онагледяване, включващо фигури и таблици с подробни клинични данни за пациентите по диагнози, установена патология и полиморфни находки с добре охарактеризиран фенотип на достатъчен брой пациенти от различни групи и подгрупи репродуктивни неудачи.

Информацията за клиничната диагноза при изследваните пациенти е особено важна и помага за по-точната оценка на резултатите. В този план, смятам, че интересни резултати биха могли да се изведат от сравнение между насочваща *клинична* и *цитогенетична* диагноза на пациентите (основно трета, комбинирана група), тъй като дерът на потвърдените клинични диагнози би говорил за доброто клинично разпознаване на синдромите и прецизираното назначаване на генетично изследване. Поради регистрационни / административни причини, такава съпоставка не беше възможно да се направи. При значителна част от пациентите не се откриха очакваните генетични изменения, което говори и за огромната клинична и генетична хетерогенност на проблемите при РН. Тук се наложи идеята за детайлно описание и задълбочен анализ със статистическата значимост за търсене ролята на хромозомния полиморфизъм при



проблеми свързани с репродуктивна недостатъчност. Включването на над-клетъчно ниво на генетично изследване за субтеломерни преустройства при селектирана група лица с комбинирани нарушения показва, че проспективното приложение на методично нов подход води до насърчителни резултати. Те съответстват на отговорността и желанието на докторанта за разширяване размера на изследвания контингент пациенти.

**Изводите** са в пълно съответствие с поставените задачи. Превес взимат резултати, обобщаващи лабораторно-диагностична дейност за 16 години и тяхното значение като причина за репродуктивни неудачи. Интерес предизвикват трендивите наблюдения (1ви извод) за неоспоримото място на конвенционалния цитогенетичен анализ при лица с РН, с възможност за разширяване и надграждане с молекулярна цитогенетика при селектирана категория пациенти (5ти извод). **Приносите** имат научна (оригинална и потвърдителна) и приложна стойност за медицинската практика. По мое мнение най-същественният принос на дисертационния труд е *клинична му ориентираност* и обобщаване резултатите от *дългогодишна* дейност по цитогенетика на репродуктивната недостатъчност, каквито данни липсват у нас.

**Критични бележки и препоръки** – като научен ръководител споделям задоволството си от оправдано инвестираната ми вяра във възможностите и дейността на един от първите назначени ученици – биолози по цитогенетиката във Варна. Нямам критични забележки поради съобразяването ѝ от страна на докторанта в цялостния процес на работа. Бих могла да ѝ препоръчам да продължава научна си активност, както в публикационно, така и в методично отношение съответстващо на квалификацията ѝ – молекулярен биолог.

В **заключение** бих искала да подчертая, че за периода на изследователската си разработка докторантът вложи много личен труд в изграждане на умения за анализ на резултати на научен език и за израстване с придобиване на опит в научното авторство. Тя отговаря на наукометричните изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и вътрешните критерии на МУ-Варна. Това, както и всичко гореизложено, ми дава основание убедено да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен *“Доктор”* на Мария Цветкова, биолог, докторант в редовна форма на обучение в Катедра по медицинска генетика, МУ Варна, в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.3 Биологични науки.

16.04.2021

ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛА АНГЕЛОВА, ДМ