

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Сирма Милева Димитрова, дм
Клиника по детски болести, УМБАЛ „Александровска“,
Катедра по педиатрия, МФ, МУ-София
Член на Научното жури, назначено със заповед на Ректора на МУ-Варна
№Р-109-133/05.04.2024

Относно: Процедура по защита на дисертационен труд
на тема: **“ГЕНОТИП - ФЕНОТИП КОРЕЛАЦИЯ ПРИ
ПАЦИЕНТИ С КИСТОЗНА ФИБРОЗА”**

за придобиване на научната степен „Доктор“ по докторска програма „Педиатрия“ от
Д-Р МАРГАРИТА ИВАНОВА НИКОЛОВА, в област на висше образование
7. „Здравеопазване и спорт“, по професионално
направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност „Педиатрия“.

Професионално развитие

Д-р Маргарита Иванова Николова, е редовен докторант към Катедра по педиатрия, Медицински университет, Варна. Завършва висше образование по Медицина в МУ-Варна през 2017 година. От 2017г. до момента е лекар-специализант по детска пневмология и фтизиатрия към Втора детска болница УМБАЛ“Св. Марина“ ЕАД, Варна. След спечелен конкурс е назначена, като асистент към Катедра по педиатрия, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна.

Има 5 статии в реферирани български списания. Участвала е в международни и национални конгреси, конференции и симпозиуми с постери и доклади.

Дисертационен труд

Дисертационният труд е написан на 141 стандартни машинописни страници. Текстът съдържа 32 таблици, 16 фигури и 2 приложения. Оформен е в 9 части – въведение, литературен обзор, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, заключение, приложения и литературни източници. Литературната справка включва 285 заглавия - 16 на кирилица и 269 на латиница. Справката е актуална като над 85% от източниците са от последните 10 години.

В дисертационния си труд д-р Николова, си поставя за цел да оцени наличието на генотип-фенотип корелация при пациентите с муковисцидоза от Североизточна България, които се проследяват и лекуват във ВЕЦ при УМБАЛ „Света Марина“.

Тежестта на наследствените заболявания се определя от взаимодействието на три фактора: естеството на генетичния дефект; генетичният фон и влиянието на околната среда. Приносът на първия компонент може да бъде оценен чрез изследване на връзката между генетичните дефекти и тежестта на заболяването. Корелацията генотип-фенотип при пациентите с муковисцидоза е сложна, въпреки че се касае за моногенно заболяване. Факторите, които определят клиничната вариабилност при пациенти с един и същи генотип, са обект на интензивни проучвания. Дългогодишните наблюдения показват, че отделните тъкани изискват различна степен на CFTR функция, за да няма клинична изява на заболяването. Молекулярният анализ на широкия спектър от CF мутации дава рамка за базирани на генотипа терапевтични подходи и фармацевтични интервенции. В литературния обзор е направен широк и обстоен преглед на познанията ни за заболяването в исторически план, на класовете мутации, фенотипните прояви, диагностичният алгоритъм и новите методи за лечение с CFTR модулатори. Изрично е подчертано значението на насоченото търсене и разпознаване на фенотипните прояви на заболяването, за страните без въведен неонатален скрининг, като важна, първична стъпка преди назначаване на генетични изследвания за потвърждаване на диагнозата.

Поставените задачи са избрани коректно и последователно за постигане на заложената цел.

Всички изследвания са извършвани, след получаване на информирано съгласие, приложено към дисертационния труд, което е разгледано и прието без забележки от Етичната комисия на МУ- Варна.

Анализирани са данните от наблюдението и изследването на 45 пациента на възраст от 5 месеца до 37 години, проследени за период от 5 години. При 44 са открити и двете мутации. Резултатите са описани много обстойно и представени графично, като по единично и в детайли е оценена генотип - фенотип корелация по класове мутации спрямо белодробната функция, структурни белодробни промени, колонизация с *Ps. aeruginosa* и *Staph. aureus*, BMI, гастроинтестинални прояви и чернодробно ангажиране.

Като важен извод се отбелява, че генотип-фенотип корелацията е по-демонстративна по отношение на проявите от страна на гастроинтестиналния тракт, а пациентите с респираторни проблеми се диагностицират в по-късна възраст.

С много голяма тежест за дисертационния труд е изготвеният алгоритъм на база фенотипни прояви, с цел ранно потвърждаване на диагнозата муковисцидоза в

условията на липсващ масов неонатален скрининг, както и в периода след въвеждането му, в който все още ще има новодиагностицирани, необхванати пациенти.

Изводите са ясно написани и съответстват на представеният труд.

На базата на получените резултати и изводи д-р Николова определя пет оригинални приноси на дисертационния си труд, които приемам напълно.

Във връзка с дисертационния труд д-р Николова има направени 5 пълно текстови публикации в реферирани списания, 16 участия в национални и международни научни конференции и конгреси. Научната ѝ продукция отговаря на изискванията на Приложение 4 на ЗРАС и ПУРПНСЗАД МУ-Варна за придобиване на научната степен „Доктор“.

В заключение, въз основа на всичко казано считам, че предложеният дисертационен труд на д-р Маргарита Иванова Николова, „ГЕНОТИП - ФЕНОТИП КОРЕЛАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КИСТОЗНА ФИБРОЗА“ отговаря на изискванията на ЗРАС и ПУРПНСЗАД МУ-Варна, като гласувам положително и убедено препоръчвам на уважаемото Научно жури да гласува за придобиване на научната степен „Доктор“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, по професионално направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност „Педиатрия“.

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

15.05.2024 г. София

доц. д-р С. Милева, дм