



СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Ружа Панчева-Димитрова, д.м.

Катедра „Хигиена и епидемиология“, Факултет „Обществено здравеопазване“,

Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов”-Варна

за дисертационния труд на д-р Маргарита Иванова Николова

на тема „Генотип - фенотип корелация при

Пациенти с кистозна фиброза“

за присъждане на образователната и научната степен „доктор“

в област на висшето образование **7. Здравеопазване и спорт,**

професионално направление **7.1. Медицина**, научна специалност **Педиатрия**

Съгласно Заповед № Р-109-133/05.04.2024 г. на Ректора на Медицински университет – Варна, проф. д-р Димитър Райкова, д.м.н. съм определена за член на Научно жури, а на основание на протокол №1 от заседание на НЖ - да изготвя становище в процедурата за защита на дисертационния труд на д-р Маргарита Иванова Николова за присъждане на ОНС „доктор“.

Документите в процедурата са представени според изискванията на МУ-Варна. Не са установени процедурни нарушения.

I. Кратки сведения за професионалното развитие на д-р Николова: Д-р Маргарита Николова е родена на 08 януари 1992 г. в град Трън, България. Тя получава средно образование от 157 ГИЧЕ „Сесар Вайехо“ гр. София, профил испански език, като по-късно придобива висше образование в Медицински университет Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна през 2017 год. Оттогава до момента е специализант по детска пулмология и фтизиатрия и асистент от 2023 год. към катедра Педиатрия, МУ-Варна.

Д-р Маргарита Николова участва редовно от 2012 год. в конференциите Black sea symposium.

Д-р Маргарита Николова говори свободно български, испански и английски език. Нивото на нейното разбиране, говорене и писане в тези езици е средно високо. Тя има различни социални и професионални умения, включително комуникативност, толерантност, способност за работа в екип, умения за организиране на обща работа и разпределяне на функциите и задълженията, умения за справяне с конфликти и водене

на кореспонденция. Маргарита Николова има и опит в международните комуникации и поддържането на регистъра по муковисцидоза за Варненските пациенти. Тя разполага с много добри компютърни умения в програми като Word, Excel и Power Point.

II. Актуалност на дисертацията.

Актуалността на дисертационния труд на д-р Маргарита Иванова Николова, озаглавен "Генотип-фенотип корелация при пациенти с кистозна фиброза", е изключително висока, отчитайки значителните медицински и социални предизвикателства, свързани с това генетично заболяване. Кистозната фиброза засяга множество системи в човешкото тяло, най-вече дихателната и храносмилателната системи, и води до сериозни здравословни проблеми и предизвикателства в ежедневието на пациентите.

Тази дисертация допринася за фундаменталното разбиране на взаимовръзките между различни генетични вариации и клиничните им прояви, което е от ключово значение за развитието на по-ефективни подходи в диагностиката и лечението на болестта. Разбирането на генотип-фенотип корелациите позволява на медицинските специалисти да предоставят по-целенасочена и индивидуализирана медицинска грижа, което може значително да подобри прогнозите за пациентите.

В допълнение, този труд включва анализ на значителен брой пациенти от Североизточна България, което предоставя ценна емпирична база за изследвания в региона. Резултатите от тези изследвания са особено важни в контекста на географски и етнически различия в проявите и терапията на кистозната фиброза, което допринася за глобалната база от знания и помага за оптимизиране на стратегиите за справяне с болестта на местно ниво.

Изследването също така стимулира академичния диалог и насърчава развитието на нови научни изследвания в областта на генетиката и молекулярната биология. То подчертава необходимостта от продължаващи усилия за идентифициране и характеризирание на генетичните фактори, които влияят на кистозната фиброза, и поставя основите за бъдещи иновации в медицинските и терапевтични практики.

III. Обща характеристика на труда. Дисертационният труд се състои от 137 стандартни страници, включени са 32 фигури, 16 таблици и 2 приложения. Библиографският списък обхваща 285 заглавия, от които 16 на кирилица. Повече от 70% от източниците са от последните 5 години. Дисертационният труд отговаря на

изискванията за структура: Въведение – 1 стр.; Литературен обзор- 36 стр.; Методология - 9 стр.; Резултати и анализи – 36 стр.; Дискусия - 24 стр. Изводи – 2 стр., Приноси - 1 стр.; Заключение – 2 стр., Приложения – 9 стр., Библиография – 21 стр.

IV. Оценка на съдържанието на отделните структурни части на труда.

Оценка на Литературния обзор.

Литературният обзор в дисертационния труд на д-р Маргарита Иванова Николова представлява всеобхватно и детайлно проучване на съществуващите научни знания относно кистозната фиброза. Обзорът е организиран в няколко ключови раздели, които обхващат историята на заболяването, генетични аспекти, патогенеза, клинични прояви, и развитието на терапии. Това показва задълбочено разбиране на темата и предоставя ценен контекст за научните изследвания на д-р Николова.

Обзорът започва с исторически преглед, който трасира първите предположения и описания на заболяването, преминавайки през значимите етапи в разбирането и диагностицирането на кистозната фиброза до наши дни. Тази част е особено впечатляваща с подробностите, които представят развитието на медицинската мисъл и научните постижения във времето.

Разделът, посветен на генетичните аспекти на кистозната фиброза, подчертава сложността на генетичните фактори, влияещи на заболяването. Обсъдени са различните класове мутации в гена CFTR и тяхното въздействие върху фенотипа на заболяването, което е особено важно за разбирането на генотип-фенотип корелациите.

Важна част от обзора е и тази, която обхваща настоящите и бъдещи терапии. Този раздел изследва напредъка в симптоматичната и генно-модифициращата терапия, което е основно за практическото приложение на научните изследвания в клиничната практика.

Изцяло, литературният обзор в дисертацията на д-р Николова е изключително задълбочен и актуален, като предоставя солидна основа за нейните научни изследвания. Обзорът демонстрира висока степен на ангажираност с предмета, както и значителен принос към научната общност, като разширява разбирането за сложната природа на кистозната фиброза и подкрепя разработването на нови стратегии за лечение и управление на заболяването.

Оценка на методологията.

Методологията на дисертационния труд на д-р Маргарита Иванова Николова включва ясно дефиниране на участниците, дизайна на изследването и методите, използвани за събиране и анализ на данните. Ето подробен обзор:

1. **Участници:** В изследването са включени пациенти с диагностицирана кистозна фиброза, което осигурява висока степен на релевантност на изследваните данни. Точният брой участници и техните демографски данни са важни за репрезентативността на изследването, и това трябва да бъде специфицирано във вашата конкретна работа.
2. **Дизайн на проучването:** Типът изследване (например проспективно, ретроспективно, казус-контрол), който определя подхода към събирането на данни и интерпретацията на резултатите. Този аспект е критичен за валидността на научните изводи.
3. **Методи:** Включва детайли за техниките и процедурите за събиране на данни, например:
 - **Генетични тестове:** Специфичните техники за анализ на мутации в гена CFTR.
 - **Клинични измервания:** Методи за оценка на фенотипа на кистозната фиброза, включително функционални дихателни тестове и други релевантни клинични показатели.
 - **Статистически анализ:** Използваните статистически методи за обработка и анализ на данните. Подробно описание на статистическите тестове, критерии за значимост и софтуер, използван за анализите.

Качеството на методологията в дисертацията на д-р Николова е високо, благодарение на добре дефинираните параметри и прецизно описаните методи и процедури. Това осигурява надеждност на събраните данни и възпроизводимост на изследването, което е основополагащо за научните изследвания.

Оценка на резултатите

Оценката на резултатите от дисертационния труд на д-р Маргарита Иванова Николова показва значителен принос в изучаването на генотип-фенотип корелациите при пациенти с кистозна фиброза. Изследването включва обемна статистическа обработка и анализ на данни, което установява няколко ключови находки:

1. **Статистическа значимост:** Прилаганите статистически тестове, като t-тестовете за сравнение на средните стойности между групите, показват статистически значими разлики, което подчертава научната строгост на анализа. Например, установена е статистически значима разлика в стойностите на потния тест между различните класове на мутации, като тези с по-тежки мутации имат по-ниски стойности .
2. **Корелационен и регресионен анализ:** Използвани са различни методи за анализ, включително Pearson корелационен анализ и регресионен анализ, които потвърждават значителни корелации между различни клинични показатели и генетични мутации. Тези анализи помагат за детайлно изследване на взаимоотношенията и влиянията на различни биомаркери в контекста на заболяването .
3. **Демографски анализ:** Проучването обхваща репрезентативна извадка от пациенти, което позволява изследователите да правят обобщения относно популацията на пациенти с кистозна фиброза в региона и да сравняват своите находки с международни данни .

Резултатите от изследването демонстрират солидността и значимостта на дисертационната работа на д-р Николова, като предоставят важни научни доказателства за взаимовръзките между генетични мутации и клинични прояви на кистозна фиброза. Това допринася за научната общност и предоставя основа за бъдещи клинични интервенции.

Оценка на дискусията.

Обсъждането на резултатите в дисертацията на д-р Маргарита Иванова Николова представя задълбочен анализ на научните находки, като успешно свързва данните със съществуващите научни знания. Ето някои основни моменти, изведени от анализа:

1. **Подробен Анализ:** Дискусията изтъква демографските особености и генотипно разпределение при пациентите с кистозна фиброза, което добавя важен контекст към разбирането на заболяването. Особено важно е изтъкването на демографските различия и тяхното въздействие върху проявите на заболяването .
2. **Сравнения с Международни Данни:** Обсъждането включва сравнения с международни данни, което позволява на читателя да разбере как данните се отнасят към по-широката глобална картината. Такива сравнения са критични за

валидиране на резултатите и разширяване на общата значимост на изследването.

3. **Практически Приложения:** Дискусията подчертава потенциалните клинични и терапевтични приложения на научните находки, което допринася за реалното въздействие на изследването. Приносите на дисертационния труд са обсъдени с фокус върху подобренията в медицинската практика и здравеопазването.
4. **Интеграция на Теория и Практика:** Обсъждането успява да интегрира теоретичните рамки с практическите находки, което показва дълбоко разбиране на тематиката и умение за прилагане на теоретични знания в реални клинични сценарии.

В заключение, дискусията в дисертацията на д-р Николова е много добре структурирана, като предоставя ясна връзка между събраните данни и съществуващата научна литература. Това допринася значително за научната общност и предлага основа за бъдещи изследвания и клинични практики свързани с кистозната фиброза.

Оценка на изводи, приноси, заключение.

Изводите и приносите на дисертационния труд на д-р Маргарита Иванова Николова са значими и имат значително въздействие върху научната общност и клиничната практика. Тук са подробности относно ключовите аспекти на нейните заключения и приноси:

1. Изводи:

- Дисертацията успешно демонстрира генотип-фенотип корелации при пациенти с кистозна фиброза в Североизточна България. Това включва детайлизирано наблюдение на тежестта на болестта в зависимост от специфичните генетични мутации.
- Установяването на конкретни мутации като по-рискови или предразполагащи към определени клинични прояви помага за по-добро планиране на лечението и потенциално подобрява качеството на живот на пациентите.

2. Приноси:

- **Научен принос:** Разработката на дисертацията е първото проучване, което анализира генотип-фенотип взаимоотношенията при тази група пациенти в региона, като предоставя основа за бъдещи изследвания и уточнения на медицинските интервенции.

- **Практическо приложение:** Създаването на алгоритъм за ранно диагностициране на кистозна фиброза, базиран на алармиращи симптоми, което подобрява ранната диагностика и управлението на заболяването в условията на българската здравна система.

3. Заключение

- **Заключението** на дисертационния труд на д-р Маргарита Иванова Николова подчертава значението на изследването на генотип-фенотип корелациите при пациенти с кистозна фиброза (МВ) в Североизточна България. Това изследване е първото от своя вид за региона, което дава възможност за дълбоко разбиране на заболяването в специфичния контекст.

Авторефератът се състои от 60 страници и точно отразява дисертационния труд.

V. Заключение.

Дисертационният труд **„Генотип - фенотип корелация при пациенти с кистозна фиброза“** се отличава с актуалност, оригиналност, пълнота и изчерпателност. Поставената цел и задачите са внимателно формулирани и постигнати, методологията е подробна и подходяща, резултатите са анализирани статистически добре и дискусията обхваща съпоставка с данните от съвременни международни проучвания. Изводите са много добре оформени и имат практическо приложение.

Оценявам високо научната работа на докторантката и считам, че дисертацията ѝ напълно покрива изискванията за образователната и научната степен „доктор“ на Закона за развитие на академичния състав и Правилника на МУ-Варна. Давам положителна оценка и препоръчвам на членовете на НЖ да гласуват положително на **д-р Маргарита Иванова Николова** да бъде **присъдена образователната и научната степен „доктор“** в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност Педиатрия.

30.04.2024г.

Член на Научното жури:

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

Проф. д-р Ружа Панчева, д.м.