

ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ,
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №P109-82/21.03.2024
НА РЕКТОРА
НА Медицински Университет
“Проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна
Проф. Д-р Димитър РАЙКОВ, д.м.н.

Приложено представям: Становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен “Доктор” в докторска програма “Генетика”, професионално направление “4.3. Биологични науки”.

Рецензент: доц. д-р Антонио Иванов Антонов, дм
Научна специалност: 03.01.39 – Хематология и преливане на кръв
Институция: Катедра “Нефрология, Хематология и Гастроентерология”
Медицински университет МУ - Плевен,

Адрес и контакти:

Пощенски адрес:

УМБАЛ “Света Марина”,
Клиника по Хематология,
гр. Плевен,

бул. „Българска авиация” №88

Електронен адрес: aaantov@abv.bg

тел. 0888 744 611

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Антонио Иванов Антонов, дм
Началник “Клиника по Хематология”
УМБАЛ “Света Марина – ЕАД, Плевен

Относно: процедура за придобиване на научна и образователна степен „доктор“

Област на висше образование: 4. „Природни науки, математика и информатика”

Професионално направление: 4.3 „Биологически науки”.

Докторска програма “Генетика“

Със заповед № Р -109-82/21.03.2024 на Ректора на Медицински Университет “Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна съм определен за външен член на Научно жури, на чието Първо заседание съм избран да изготвя становище.

1. **Структура на дисертационния труд:** Представения дисертационният труд е съставен съгласно общоприетите изисквания. Той е оформен в девет раздела в пропорционални съотношения. Съдържанието обхваща 103 страници с включени 12 таблици и 15 фигури. Таблиците са конфигурирани и обяснени много добре. Фигурите отразяват нагледно необходимата информация. Библиографията е достатъчна, като общо обхваща 201 литературни източника, от които 5 на кирилица и 196 на латиница.
2. **Тематична актуалност на дисертационния труд:** Острите Миелоидни Левкемии безспорно са най-тежката и фатална патология в съвременната онкохематология. Огромния напредък в диагностичния процес ясно показва, че зад тази общоприета диагноза се крие голяма хетерогенна група от заболявания с различна етиология, сходна патофизиология и индивидуален клиничен ход. Огромен брой научни разработки изследваха интимните механизми на левкемогенезта. Те изведоха придобитите генетични нарушения като основен фактор моделиращ патогенезата на тези заболявания. Огромното разнообразие от значими генетични промени и тяхното съчетание обясни наблюдаваните разлики и доведе до въвеждането на нови класификационни принципи. В практически аспект това наложи въвеждането на нови генетични методики, нова рискова стратификация и преосмисляне на лечебните стратегии. Еволюцията на методите за генетичен анализ наложи молекулярно-генетичните изследвания като неотменна част от съвременния диагностичен процес, надграждащи класическия цитогенетичен анализ. Апробирането на Множествената лигазно-зависима амплификация на

проби (MLPA) като молекулярна методика, която разширява и допълва информацията от цитогенетичния анализ е интересен и рационален подход.

Темата е изключително актуална, дискусатбилна и дава възможност за натрупване на ценен практически опит с един съвременен молекулярно-генетичен метод. Подобни подходи и разработки в родната медицинска литература са ограничени.

3. **Литературен обзор:** Представеният обзор обхваща 41 страници, онагледен е с 4 фигури и 6 таблици. Съставен е от три части. Първата започва с разглеждане на традиционната FAB класификация. По-късно изчерпателно но в синтезиран вид са описани генетичните характеристики залегнали в основата на класификацията на WHO /2022/. Разгледана е и Международната консенсусна класификация (International Consensus Classification, ICC) като са коментирани основните разлики с предходната. Тази част завършва с преглед на факторите определящи рисковото разпределение по ELN критерии. Във втората част са описани основните молекулярни методики с анализ на възможностите, предимствата и недостатъците им в практически аспект. Накрая е оформено добре формулирано обобщение насочващо към основната цел и задачи.

Изложението на обзора отговаря на темата на дисертационния труд. В него докторантът е представил и систематизира компетентно съвременните научни постижения по проблема.

4. **Цел и задачи:** Основната цел е формулирана ясно и конкретно. Изведени са 5 изследователските задачи, които реализират различни практични аспекти на научната разработка.

Приемам формулираната цел и изследователски задачи за оптимално структурирани.

5. **Методология на дисертационния труд:** Прилаганите методи са добре и подробно описани. Веднага е необходимо е да се отбележи липсата на критерии отразяващи общото състояние и очаквана преживяемост при формиране на пациентската група. Тяхното наличие би предотвратило включване на болни в крайно тежко състояние, чиято неблагоприятна еволюция променя крайния резултат на по-късен етап. Подбора на здравата контролната група е проведен акуратно и прецизно.

Методите са модерни, високотехнологични, описани са с добро практическо познаване на работата. Изследвани са общо 61 пациента с ОМЛ диагностицирани за периода м.02.2022 –м. 05.2023 год. в Клиника по Хематология на МБАЛ“Света Марина“ и 21 клинично здрави доброволци.

6. **Резултати:** Описанието на резултатите следва последователния подход на поставените задачи. Те са изложени и визуализирани много добре. В практически план са доста интересни и дават малко неочаквана информация. Съпоставянето с класическия цитогенетичен анализ и като успеваемост и като генетична информация е добре представено. Преоценена е и ELN 2022 рисковта група в зависимост от резултатите от MLPA като ролята на новата методика в някои случаи е основна. Продължено е с определяне на средната преживяемост и заключителното разпределение на пациентите по WHO 2022.

Приемам описаните резултати като верни и адекватни на поставените цел и задачи.

7. **Дискусия:** Първоначално са обсъдени резултатите в контекста на сходни проучвания. Основен интерес обаче представляват реалните резултати получени при използване на MLPA. Изходна точка са ограниченията на методиката спрямо изискванията на съвременните диагностични насоки. Направени са сравнения с наличните литературни данни от ограничените публикации с методиката. Съвсем разумно е отбелязан сравнително ограниченият контингент пациенти. Проследена е успеваемостта както на MLPA така и на рутинната цитогенетика и на комбинацията между тях включително и при неподходящи за по-агресивни изследвания пациенти. Дискутирани са и възможностите на по-модерни методики вкл. NGS и OGM като са очертани проблемите пречатстващи по-широкото им разпространение.

Намирам дискусията като добре оформена, обективна и отчитаща практическите реалности.

Заключение и Преспективи за бъдеща работа: тук в много синтезиран вид са изложени ползите от комбинирането на MLPA и класическия цитогенетичен анализ като начален скрининг и база за първична рискова стратификация и таргентна терапия. В теоретичен план значителен интерес предизвиква идеята като биологичен материал за изследване да бъдат използвани успоредно периферна кръв и костен мозък с последваща интерпретация на резултатите и сравнението с NGS методика но при по-значителен брой пациенти.

8. **Изводи:** Изводите са добре структурирани, ясни и дават добра отправна точка за формиране на добър практически подход..

9. **Приноси на дисертационния труд:** Приносите са оформени в 3 групи.

Приносите с оригинален характер изтъкват пионерната роля на проучването и подчертават високата успеваемост от комбинирането на класическата цитогенетика и MLPA.

Приносите с потвърдителен характер са базови и очертават необходимостта от надграждане на диагностичния процес

Приносите с приложен характер синтезират практическите препоръки от научната разработка.

Обобщено, приемам както формулираните от автора приноси, така и предложения автореферат, който отговаря на необходимите изисквания.

Заклучение:

Въвеждането на Множествената лигазно-зависима амплификация на проби (MLPA) като молекулярна методика, разширява и допълва информацията за настъпилите генетични промени получени от рутинния цитогенетичен анализ при болни с ОМЛ. Комбинацията от двете методики с някои ограничения е практичен, рационален и разумен подход. Той значимо променя рисковата стратификация на пациентите и определя терапевтичния подход.

Работата е актуална и перспективна. Тя отговаря на наукометричните критерии съобразно правилника за академично развитие на МУ-Варна за присъждане на научно-образователна степен „Доктор“.

Отправлям препоръка към Научното жури да присъди научно-образователна степен „доктор“ по научна специалност 4.3 „Биологически науки“ докторска програма “Генетика“ на д-р Диннар Али Яхя

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

Дата: 05.06.2024 год.

Доц. д-р А Антонов