

ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-148/ 13.03.2025
НА РЕКТОРА НА МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ "ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ" – ВАРНА
ПРОФ. Д-Р ДИМИТЪР РАЙКОВ, Д.М.Н.

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Георги Николаевич Балаценко, дм
Началник Лаборатория по медицинска генетика,
Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – ЕАД, София

Относно: Дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“ на тема „РОЛЯ НА ПОДБРАНИ ПЛАЗМЕНИ МИКРО РНКи КАТО ДИАГНОСТИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ“ на Д-р СВИЛЕНА АНГЕЛОВА АТАНАСОВА, докторант в редовна форма на обучение в област на висше образование – 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.1. Медицина, Докторска програма „Хематология и преливане на кръв“ към Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, Факултет Медицина, Втора катедра по вътрешни болести, УС по хематология, отчислена със заповед на Ректора на МУ - Варна № Р-109-148/ 13.03.2025.

АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА

Миелодиспластичните синдроми (МДС) представляват хетерогенна група от клонални заболявания, характеризираща се с дисплазия, неефективна хематопоеза в костния мозък, цитопения в периферната кръв и висок риск от трансформация в остра миелоидна левкемия, като средната преживяемост при пациентите с МДС варира в широки граници. Появата, прогресията и цялостната прогноза на заболяванията се свързват с комплексни взаимодействия между наличните генетични аномалии, засягащи цели хромозоми, части от тях или отделни гени и различните епигенетични нарушения. Независимо от постигнатия напредък през последните години, МДС продължават да бъдат предизвикателство в ежедневната практика, както по отношение на диагностицирането им, така и при лечението им, поради хетерогенността на заболяванията, вариациите в подлежащите биологични нарушения, клиничната им изява, лабораторните промени. Всичко това обуславя необходимостта от прилагане мултидисциплинарен комплексен подход с използване на разнообразен спектър от морфологични, имунологични, цитогенетични и молеку-

лярни изследвания. За успешното преодоляване на тези предизвикателствата при МДС са необходими нови биомаркери с прогностични и предиктивна значимост, персонализиран подход към лечението на отделните пациенти и разработване на нови терапевтични подходи, които да подобрят прогнозата в дългосрочен план. През последните години редица проучвания очертават клиничната значимост на пост-транскрипционния контрол на генната експресия при МДС, медиран от микроРНКите (миРНК) - малки некодиращи РНК молекули, които се свързват с 3'-нетранслируемите региони на таргетните информационни РНКи (иРНК) и водят до потискане на транслацията или до разграждане на иРНК. Промяната в експресията на миРНК-те се обсъжда в контекста на патогенезата на МДС и тяхната прогресия, както и като потенциални прогностични фактори при заболяването. В тази насока, проучванията върху миРНК-те при МДС са безспорно актуални и с изразена теоретични и практическа значимост.

КРАТКИ ДАННИ ЗА ПРОФЕСИОНАЛНОТО РАЗВИТИЕ НА КАНДИДАТА

Д-р СВИЛЕНА АТАНАСОВА завършва висше образование като магистър-лекар в Медицински университет (МУ) „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна през 2018 год. (Диплома №005825/01.11.2018). През периода 16/10/2018- 31/12/2024 тя е назначена като лекар-специализант по хематология в УМБАЛ "Света Марина" – Варна, където след успешно положен изпит придобива специалност "Клинична хематология", и от 01/01/2025 е преназначена като лекар-хематолог към същото лечебно заведение, където работи и понастоящем. През периода 11/02/2019 - 23/05/2019 Д-р СВИЛЕНА АТАНАСОВА е хоноруван асистент по хематология към МУ – Варна, а от 23/10/2019 и понастоящем е редовен асистент по хематология към същото учебно заведение. От началото на 2020 година, със заповед № Р-109-70/31.01.2020 на Ректора на МУ – Варна, тя е зачислена като докторант в редовна форма на обучение за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в Професионално направление: 4.1. Медицина, Докторска програма „Хематология и преливане на кръв“ към МУ – Варна, Факултет Медицина, Втора катедра по вътрешни болести, УС по хематология за разработване на дисертационен труд на тема: „РОЛЯ НА ПОДБРАНИ ПЛАЗМЕНИ МИКРО РНК-И КАТО ДИАГНОСТИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ“ с научен ръководител проф. д-р Елина Мичева, дм. Със заповед на Ректора на МУ - Варна № Р-109-148/13.03.2025 Д-р СВИЛЕНА АТАНАСОВА е отчислена с право на защита. Тя е член Българското медицинско сдружение по хематология и Европейската хематологична асоциация.

СТРУКТУРА И ОФОРМЛЕНИЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд е оформен в съответствие с нормативните изисквания и е разработен на 176 стандартни страници, онагледен е с 39 фигури и 12 таблици. Дисертационният труд включва общоприетите раздели, разпределени както следва: **Титулна страница** [2 страница (стр.) (#1-2)]; **Съдържание** [3 стр. (#3-5)]; **Използвани съкращения** [4 стр. (#6-9)]; **Въведение** [2 стр. (#10-11)]; **Изложение: I. Литературен обзор** [45 стр. (#12-57)]; **II. Цел и задачи** [2 стр. (#58-59)]; **III. Материали и методи** [7 стр. (#60-66)]; **IV. Собствени резултати от проучването** [59 стр. (#67-115)]; **V. Дискусия, заключение и изводи** [21 стр. (#116-136)]; **VI. Приноси** [1 стр.

(#137)]; VII. *Научни публикации по темата* [1 стр. (#138)]; VIII. *Благодарности* [1 стр. (#139)]; IX. *Използвана литература* (22 стр. (#140-176)). Библиографията обхваща 290 литературни източника на латиница, като 14.8% (n=43) от цитираните трудове са публикувани през последните 5 години. Авторефератът е написан на 124 стандартни страници, и съответства на дисертационния труд.

ЛИТЕРАТУРНИЯТ ОБЗОР е задълбочен и отразява обширните познания на д-р Свиlena Атанасова по проблематиката на дисертационния труд. Представени са общите характеристики, принципите и подходите при диагнозата и класификацията на МДС, вкл. и в светлината на последната класификация на Световната здравна организация (СЗО) (2022). Разгледани са рисковата стратификация на заболяванията, съгласно международната прогностична скала (IPSS), ревизираната ѝ версия (R-IPSS) и молекулярния IPSS (IPSS-M), както и принципите на лечение на МДС. Подробно са представени съвременните концепции за патогенезата на МДС и широкия спектър от генетични нарушения, засягащи структурата и/или броя на хромозомите, както и аномалиите, засягащи структурата и/или функцията на отделни гени. Разгледани са обстойно епигенетичните механизми на регулация на генната експресия (ДНК метилиране, пост-транслационна модификация на хистоновите протеини, ремоделиране на хроматина, синтез на некодиращи РНК) и участието на нарушенията им в патогенезата на МДС. Особено внимание е обърнато на ролята на миРНК-те, като ключов елемент от физиологичната епигенетична регулация и механизмите, посредством които допринасят за онкогенезата, като е представена детайлна информация за различните миРНКи, потенциалните ползи от изследването им, както за оценка на клиничния ход и цялостната прогноза, така и значението им за развитието на резистентност, оценка на терапевтичния отговор и като терапевтични таргети. Същевременно, независимо от нарастващия интерес към миРНК-те като потенциални биомаркери при МДС, тяхната функционална роля и клинични им приложение не са напълно изяснени.

ЦЕЛТА на дисертационния труд е ясно формулирана и конкретна „Да се оценят нивата на експресия на подбрани 5 миРНКи - миРНК-22, миРНК-144, миРНК-16, миРНК-451a, Let7a, при пациенти с МДС, да се направи сравнителен анализ на резултатите в групите с висок и нисък риск МДС и между пациенти с МДС и здрави контроли и да се определи прогностичното им значение“. За постигане на тази цел са **ФОРМУЛИРАНИ 9 ЗАДАЧИ**: (1). Да се подберат групи от пациенти с МДС, като се определят техните демографски и клинично-лабораторни характеристики и контролна група от здрави контроли със сходни демографски характеристики, с тези на пациентската група; (2). Да се изследват нивата на експресия на подбраните 5 миРНК-и в двете групи; (3). Да се сравнят нивата на изследваните миРНК-и между пациентите с МДС и здрави контроли; (4). Да се анализират нивата на миРНКи при пациентите спрямо демографските показатели; (5). Да се анализират нивата на изследваните миРНКи при различните подтипове МДС и според рисковата стратификация на пациентите по R-IPSS скалата; (6). Да се проведе корелационен анализ на взаимовръзките между изследваните миРНКи и различните хематологични и биохимични показатели при пациентите с МДС; (7). Да се определи диагностична стойност на изследваните миРНКи; (8). Да се оцени предиктивната роля на изследваните миРНКи за разграничаване на висок и нисък риск МДС според R-IPSS и за

различните типове МДС; (9). Да се определи прогностичната стойност на изследваните плазмени миРНК при МДС.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: В проучването, проведено в клиниката по Клинична хематология към УМБАЛ "Света Марина" - Варна са включени 40 възрастни пациента с доказан МДС и 10 здрави контроли. За целите на дисертационния труд, при пациентите и здравите лица, освен клиничния преглед и рутинните лабораторни изследвания (показатели на периферна кръвна картина, изследване на ЛДХ, бета2-микроглобулин, феритин и еритропоетин) е осъществен молекулярен анализ за определяне на пет миРНК - миРНК-22, миРНК-144, миРНК-16, Let-7a и миРНК-451a, с използване на контролна микроРНК *C. elegans* miR-39. За целта, миРНК-те, изолирани от кръвна плазма са подложени на обратна транскрипция чрез, след което са амплифицирани чрез количествена полимеразно-верижна реакция [Polymerase Chain Reaction (PCR)] в реално време чрез готов набор и праймери за таргетните микроРНК-и. Анализът е осъществен на QuantStudio Dx (Applied Biosystems, USA), като за всяка проба е отчетен праговият цикъл (Ct) и относителната експресия на таргетните миРНК-и е определена по метода $\Delta\Delta Ct$ спрямо референтна микроРНК *C.elegans* miR-39. Използваният широк набор от статистически подходи са адекватни на целите на проучването и включват специализиран софтуер за статистическа обработка (IBM SPSS Statistics v.24, GraphPad Prism, version 10.4.1, Python v.3.8 и Google Sheets) и широк списък от методи: Описателна статистика; Тест на Шапиро-Уилк; Тест на Ман-Уитни; Коефициент на корелация на Спирман; Регресионни анализи; ROC анализ; Каплан-Майер криви и др.

РЕЗУЛТАТИТЕ съответстват на поставените задачи, коректно са представени и са онагледени с фигури, графики и таблици. Подбраната група включва 40 пациента с МДС, от които 15 мъже и 25 жени, на средна възраст 71 (41-88) год., като е добавена и контролна група от 10 здрави лица със сходни демографски характеристики. Според класификацията на СЗО (2016), 47.5% от пациентите са с МДС с мултилинейна дисплазия, 32.5% с МДС с ексцес на бласти и по 10% с МДС с ринг сидеробласти и с МДС с del(5q). Представени са рисковата стратификация на пациентите съгласно R-IPSS и според установените цитогенетични аномалии, както и разпределението им в зависимост от броя цитопении и от процента на бластите в костния мозък. От групата с МДС, 7.5% са били на активно наблюдение, 32.5% на субституираща терапия, 25% на терапия за покачване нивото на хемоглобина, 35% на терапия за намаляване на бластите в костния мозък. Медианата на общата преживяемост е достигната на 35 месец.

Изследвани са нивата на експресия на проучваните пет миРНК при пациенти с МДС и при здрави лица, като за 4 от миРНК-те е установена значимо по-ниска медианна експресия при МДС, съответно: миРНК-144 (0.802 vs 1.933); миРНК-16 (0.7855 vs 1.76); Let-7a (0.692 vs 1.669) и миРНК-451a (0.8215 vs 2.132), докато нивото на МиРНК-22 в двете групи не се различава значимо. Определени са и оптималните прагови стойности за 4-те миРНК със значими различия между пациентите и здравите контроли, позволяващи разграничаването им, съответно: миРНК-144 (1.727); миРНК-16 (1.508); Let7a (0.9775) и миРНК-451a (1.161). Анализирани са нивата на миРНК при пациентите спрямо демографските показатели, като не са установени значими различия, асоциирани с пола, а по отношение на въз-

растта, единствената значима корелация е намерена при Let-7a, нивата на която намаляват с увеличаването на възрастта. Проучени са нивата на миРНК-те при пациенти с МДС с мултилинейна дисплазия, ринг сидеробласти и del(5q) спрямо тези, с МДС с повишен процент бласти, като значими различия са установени единствено на отношение на Let-7a, чието ниво е значимо по-високо при МДС с повишен процент бласти спрямо останалите. Съпоставено е и нивото на миРНКи според рисковата стратификация по IPSS при пациентите с нисък риск (вкл. много нисък, нисък и интермедиерен риск ≤ 3.5 точки) и с висок риск (вкл. интермедиерен > 3.5 точки, висок и много висок риск), като е доказано, че нивата на Let-7a и миРНК-451a са значимо по-ниски при пациентите с нисък риск спрямо тези, с висок. Анализирана е и експресията на миРНКи според цитогенетичният риск, като в анализа са включени само пациентите с интермедиерен и добър цитогенетичен риск, тъй като броят на пациентите с много добър, лош и много лош риск не позволява достоверна статистическа оценка. Значими различия са намерени по отношение на миРНК-144 и миРНК-451a, като и при двете, нивата са по-високи при групата в нисък риск. Проучена е корелацията между нивата на отделените миРНКи помежду им, както и с различните лабораторни показатели при пациентите с МДС. Намерени са значими положителни корелации при всички изследвани миРНКи - между Let-7a и останалите 4 миРНКи, както и между двойките: микроРНК-22/миРНК-144; миРНК-16/миРНК-451a, миРНК-144/миРНК-451a и миРНК-16/миРНК-144, което показва, че увеличаването на нивата на една миРНК е свързано с увеличаване на нивата на други. При съпоставянето на нивата на миРНК-те с някои лабораторни показатели са намерени редица значими асоциации: миРНК-22 с нивата на ЛДХ и еритропоетина; миРНК-144 с нивата на ЛДХ и феритина; миРНК-16 с нивата на феритина; Let-7a с ЛДХ; миРНК-451a и феритина, както и значима, положителна, корелация между нивата на Let-7a и процента бласти в костния мозък. Проведен е логистичен регресионен анализ за да се оцени връзката между 4-те миРНКи с доказана значима разлика между пациентите с МДС и здравите контроли (миРНК-16, миРНК-451a, миРНК-144 и Let-7a) и вероятността за принадлежност към групата с МДС. Установено е, че и четирите миРНКи имат значими връзки, като за всяка една от тях, по-високите нива корелират с намалена вероятност за наличие на МДС. В допълнение, въз основа на стойностите на Pseudo-R², показващи колко добре моделът обяснява вариацията в зависимата променлива за всяка от миРНК-те, се съобщава за най-високо Pseudo-R² при миРНК-451a, следвано от миРНК-16, миРНК-144 и Let-7a. Също така, въз основа на Chi-square теста за оценка на статистическата значимост на модела, най-висока стойност е намерена за миРНК-451a (19.4), което показва изключително значима връзка, следвано от миРНК-16 и миРНК-144 (съответно 11.88 и 11.37), което потвърждава значимостта на моделите за тези миРНКи. За Let-7a стойността е по-ниска (8.953), но също значима, макар и с по-слаба стойност спрямо останалите. Проучена е предиктивната значимост на изследваните миРНКи, като за целта е приложен LASSO анализ, който позволява идентифициране на най-значимите предиктори чрез редуциране на коефициентите на по-слабо свързаните миРНКи, като най-значими коефициенти на регресия се съобщават при миРНК-22 (0.260) и миРНК-451a (-0.362), което показва, че по-високите нива на миРНК-22 са свързани с по-голяма вероятност за принадлежност към групата на МДС, докато по-високите нива на миРНК-451a корелират с намалени шансове за принад-

лежност към нея. Останалите миРНКи показват по-слаба връзка с принадлежността към групата на пациентите. Проучена е възможната предиктивна роля на миРНК-те при разграничаване на високорисков от нискорисков МДС според R-IPSS, като при първоначалния анализ са намерени значими различия при Let-7a и миРНК-451a между двете групи. Посредством LASSO анализ се потвърждава, че по-високите нива на Let-7a увеличават вероятността за принадлежност към високорисковата група, докато за останалите миРНК-22, миРНК-144, миРНК-16, миРНК-451a, данните са с различни тенденции и широки доверителни интервали. Потенциалната предиктивна стойност на Let-7a при стратификацията на риска при МДС се подкрепя и от данните от допълнителния еднофакторен логистичен регресионен анализ, предоставяйки допълнителни аргументи че по-високите нива на Let-7a увеличават шанса за принадлежност към високорисковата група. Анализирани са предиктивната стойност на миРНК-те по отношение на различните типове МДС, като поради малкия брой пациенти, те са разделени в 2 групи – МДС с нисък процент бласти (МДС с мултилинеарна дисплазия, МДС с ринг сидеробласти и МДС del5q) и МДС с висок процент бласти (RAEB I и II). Установено е посредством LASSO анализ, че единствено Let-7a има значима предиктивна роля, което предполага, че по-високите нива на Let-7a са свързани с по-голяма вероятност за принадлежност към групата с висок процент бласти. В допълнение е проведен еднофакторен логистичен регресионен анализ, който потвърждава самостоятелната предиктивна роля на Let-7a за разграничаване на пациентите с МДС с нисък и с висок процент бласти. Проучена е и прогностичната значимост на всяка една от изследваните миРНК спрямо преживяемостта на пациентите с МДС, като при нито една от тях, нивото не корелира с статистически значим риск от събитие, независимо, че някои от тях демонстрират коефициенти на риска (HR) >1. Анализирани са и комбинирани модели, включващи миРНК-144 и миРНК-16, по отношение на тяхната съвместна прогностична стойност върху преживяемостта на пациентите с МДС, но отново не е доказана статистическа значимост и че добавянето на тези две миРНКи не подобрява прогнозната стойност на модела.

В ДИСКУСИЯТА, получените резултати са разгледани в контекста комплексните нарушения, участващи в патогенезата на МДС, включващи хромозомни аберации, соматични мутации и епигенетични нарушения, сред които миРНК-те заемат важно място. Основният фокус на обсъждането е концентриран върху различията в експресията на миРНК-те миРНК-22, миРНК-144, миРНК-16, миРНК-451a и Let-7a при МДС и при здрави лица, и корелациите между установените нива с клинични и лабораторни характеристики на пациентите, което да позволи по-добро разбиране на значението им като диагностични и прогностични биомаркери. Установените зависимости, асоциирани с нивото на миРНК-те са съпоставени с данните от други сходни проучвания. Изтъкват се методичните различия в отделните публикации, включващи вариации в броя на изследваните пациенти, хетерогенността на изследваните групи с МДС по отношение на относителния дял на отделните субтиповете и разпределението според рисковата стратификация, възможните географски и етнически различия между изследваните популации, вариации във вида на използваните диагностични подходи за оценка на нивото на миРНК (NanoString vs RT-qPCR), вида на биологичния материал от който са изолирани миРНК-те (плазма vs CD34+ стволови клетки от костен мозък) и др. Тези вариации могат да обяснят

някои противоречиви резултати и подчертават необходимостта от провеждане на изследвания с по-големи кохорти от пациенти. Представените анализи разкриват биологични процеси и механизми, посредством които, миРНК допринасят както за появата и прогресията на МДС, така и за специфичните асоциации между изследваните миРНК-те с някои клинични особености и лабораторни показатели. Изтъква се ролята и на различните статистически подходи за обработка на получените резултати при изграждането на хипотези и позволяващи идентифицирането на различните миРНК като ключови елементи в диагностичния модел с висока точност и стабилност. Аргументирано се обосновава заключението, че настоящото изследване разширява познанията за ролята на миРНК-те като диагностични и прогностични биомаркери при МДС, които допълват традиционните диагностични методи и предоставят нови възможности за подобряване на диагностиката, прогностиката и индивидуализирането на терапевтичните стратегии при това хетерогенно заболяване.

ИЗВОДИТЕ в дисертационния труд произлизат от получените резултати и съответстват на поставените задачи: (1) Пациентите с МДС имат значително по-ниски нива на миРНК-451a, miR-144, miРНК-16 и Let-7a в сравнение със здрави контроли; (2) Повишените нива на Let-7a са свързани с по-висок процент на бласти в костния мозък и по-висок риск според R-IPSS; (3) По-ниските нива на миРНК-144 и miРНК-451a са свързани с интермедиерен цитогенетичен риск при пациенти с МДС; (4) Нивата на миРНК-22, miРНК-144 и Let-7a демонстрират умерена положителна корелация с ЛДХ, отразявайки тяхната роля в клетъчния метаболизъм и апоптозата; (5) Високите нива на miРНК-144, miРНК-16 и miРНК-451a корелират с повишени нива на феритин, което предполага тяхната връзка с желязната метаболизъм; (6) МиРНК-22 и miРНК-451a са идентифицирани като най-силни биомаркери в диагностичен модел.

НАУЧНИ ПРИНОСИ

Въз основа на получените резултати са формулирани 7 научни приноси на Д-р СВИЛЕНА АТАНАСОВА: (1) За първи път в България е проведено изследване на плазмени миРНК (миРНК-16, miРНК-144, miРНК-22, miРНК-451a и Let-7a) при пациенти с МДС, което допълва традиционните диагностични методи и дава възможност за нови перспективи в оценката на заболяването; (2) За първи път е анализирана връзката между нивата на специфични миРНК (миРНК-16, miРНК-144, miРНК-451a и др.) и ключови биохимични показатели (феритин, еритропоетин, ЛДХ), отразяващи еритропоезата и желязната метаболизъм при МДС. Тези корелации подчертават потенциала на миРНК-те да дадат допълнителна информация за патологичните процеси в костния мозък; (3) За първи път е приложен интегриран статистически подход (еднофакторна и многофакторна логистична регресия, LASSO анализ, ROC анализ), който позволява да се оцени както индивидуалната, така и комбинираната предиктивна стойност на изследваните миРНК за диагнозата и рисковата стратификация при МДС; (4) Потвърдено е, че нивата на miРНК-16, miРНК-144, miРНК-451a и Let-7a са значимо по-ниски при пациенти с МДС в сравнение със здрави контроли, което е в съответствие с международни данни за ролята им като потенциални диагностични маркери; (5) Потвърдено е, че Let-7a корелира с процента на бласти и R-IPSS риска, което подкрепя литературни данни за ролята му в прогресията на МДС и потенциалната му роля в рисковата стратификация; (6)

Разработен е диагностичен модел, базиран на LASSO регресия и комбинирането на няколко миРНК (миР-22 и миР-451а), който показва изключително висока чувствителност и специфичност при разграничаване на пациенти с МДС от здрави контроли; (7) Потенциалната неинвазивност на плазмените миРНК подчертава ролята им като допълнителен инструмент към стандартните диагностични методи (морфологична оценка, цитогенетика, молекулярни тестове), особено при случаи със затруднена хистопатологична оценка.

Приемам така формулираните приноси без забележки.

ТРУДОВЕ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

Приложеният списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд включва 3 литературни обзора, един от които е публикуван в международно списание в висок Импакт Фактор [Frontiers in Oncology, 14, 2024 - IF 3.5 (2023)]. На 2 от трудовете докторантът е първи автор и на 1 – съавтор:

1. Micheva ID & Atanasova SA. MicroRNA dysregulation in myelodysplastic syndromes: implications for diagnosis, prognosis, and therapeutic response. Frontiers in oncology, 2024; 14:1410656 - индексира се в базите данни PubMed, PubMed Central (PMC), Scopus, Web of Science, Science Citation Index Expanded (SCIE) и др. Брой точки 60 / Брой автори 2 - индивидуален брой точки 60 : 2=30 точки.
2. Атанасова С, Мичева И. "Епигенетични механизми при миелодиспластичен синдром." Медицински преглед.2022; 58(6) - индексира се в базата данни Web of Science (2007-) (CABI) - Брой точки 60 / Брой автори 2 - индивидуален брой точки 60 : 2=30 точки.
3. Атанасова С, Мичева И. Нарушения в метилирането при миелодиспластичен синдром – терапевтични възможности. MEDINFO. 2022; 4:76-79 - Не се индексира в световни научни бази данни – Брой точки 30 / Брой автори 2 – индивидуален брой точки 30 : 2=15 точки.

Част получените резултати са публикувани и в една оригинална статия, в която Д-р СВИЛЕНА АТАНАСОВА е – съавтор:

1. Micheva I. & Atanasova S. Diagnostic Potential of miR-451a in Myelodysplastic Syndromes. Scripta Scientifica Medica, 2025;57(2). <https://doi.org/10.14748/775sfj75>. Статията е приета за печат след подаване на документите във връзка с дисертационния труд, поради което не е включена в приложенияте публикации.

Минималният изискуем брой точки за придобиване на образователната и научна степен "Доктор", определени в Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България необходимият брой точки в група показатели Г (от 5 до 9) е 30 – общият брой индивидуални точки на Д-р Свилена Атанасова е 75.

1. The first part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $f(x)$ defined by the formula $f(x) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^x}$ for $x > 1$. It is shown that this function is analytic in the half-plane $\text{Re } x > 1$ and has a simple pole at $x = 1$ with residue 1. The function $f(x)$ is also shown to be periodic with period 1 in the imaginary direction.

2. The second part of the paper is devoted to the study of the properties of the function $g(x)$ defined by the formula $g(x) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^x}$ for $x > 1$. It is shown that this function is analytic in the half-plane $\text{Re } x > 1$ and has a simple pole at $x = 1$ with residue 1. The function $g(x)$ is also shown to be periodic with period 1 in the imaginary direction.

REFERENCES

1. A. I. Markushevich, *Foundations of the Theory of Functions of a Complex Variable*, Moscow, 1965.

2. I. M. Vinogradov, *Methods of Representation Theory*, Moscow, 1968.

3. I. M. Vinogradov, *Methods of Representation Theory*, Moscow, 1968.

4. I. M. Vinogradov, *Methods of Representation Theory*, Moscow, 1968.

5. I. M. Vinogradov, *Methods of Representation Theory*, Moscow, 1968.

6. I. M. Vinogradov, *Methods of Representation Theory*, Moscow, 1968.

7. I. M. Vinogradov, *Methods of Representation Theory*, Moscow, 1968.

КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ

1. Броят на изследваните пациенти с МСК е малък ($n=40$) и имайки предвид хетерогенността на групата, значителна част от анализите показват отчетливи тенденции, но не и статистическа значимост на установените корелации.
2. При определяне на нивата на различните миРНК се изказва идеята, че поради значимите разлики в експресията на някои от маркерите при пациенти с МДС и здрави лица, тези миРНК могат да се използват като диагностичен биомаркери. Диагностичните маркери са дефинирани в съвременните класификации на МДС. От друга страна, сходни нива на миРНК-те с тези при МДС, биха могли да се срещат и при други заболявания, поради което, установените закономерности биха могли да имат клинична значимост, но не и диагностична такава.
3. В резултатите са включени описания на използваните статистически подходи, чието място е в раздела "Материали и методи".
4. Дефинираните обособени Задача 2: "Да се изследват нивата на експресия на подбраните 5 миРНК-и в двете групи"; и Задача 3: "Да се сравнят нивата на изследваните ми-РНК-и между пациентите с МДС и здрави контроли" се припокриват и би трябвало да са обединени в една.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на описаното по-горе считам, че независимо от критичните бележки, представеният дисертационен труд от Д-р СВИЛЕНА АНГЕЛОВА АТАНАСОВА отговаря напълно по вид и обем на специфичните изисквания на Закона за развитието на академичния състав в Република България и "Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна. Докторантът притежава задълбочени теоретични знания по отношение потенциалната клинична значимост на пет миРНК, имащи отношение към патогенезата на МДС, чиито нива проявяват изразени корелации с редица лабораторни показатели и с рисковата стратификация на пациенти с МДС, проявява способност за творческо интерпретиране на данните, както от рутинните лабораторни, така и от високо-специализирани изследвания, и изграждане на научни хипотези, благодарение на което са получени научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос.

Изложеното по-горе ми дава основание да дам положителна оценка на дисертационния труд и да предложа на почитаемото Научното жури да присъди образователната и научна степен "ДОКТОР" на Д-р СВИЛЕНА АНГЕЛОВА АТАНАСОВА.

София

05.05.2025

Проф. д-р Георги Балащенко

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

