

## **СТАНОВИЩЕ**

**От проф. д-р Жанет Грудева Грудева-Попова, дм**  
**Началник Клиника по клинична хематология,**  
**УМБАЛ „Св. Георги“ – ЕАД, Пловдив**  
**Ръководител Секция по медицинска онкология към**  
**Катедра по клинична онкология – МФ, МУ, - Пловдив**  
**Външен член на Научно жури за присъждане на ОНС „Доктор“**

**Относно:** проект на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

**Професионално направление 7.1. Медицина**

**Докторска програма:** 03.01.39 „Хематология и преливане на кръв

**Автор:** Д-р Свилена Ангелова Атанасова - асистент в катедра "Вътрешни болести II",  
МФ, МУ - Варна

**Форма на докторантурата:** редовна

**ТЕМА:** „Роля на подобрени плазмени микроРНК-и като диагностични и прогностични маркери при миелодиспластичен синдром“

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:** проф. д-р Илина Димитрова Мичева, дм

### **ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА И ДОКТОРАНТА**

Със заповед № Р-109-148/13.03.2025 г. на Ректора на МУ- Варна, на основание Решение на ФС на МФ (протокол № 36/10.03.2025г.) съм избрана за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Свилена Атанасова. Съгласно Протокол № 1/25/03/2025 г. съм определена да изготвя Становище по процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор“.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с изискванията на Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в Правилника за Академично развитие на МУ–Варна. Всички документи са предадени своевременно съгласно изискуемия ред.

Д-р Свилена Ангелова Атанасова завършва МУ–Варна (2018г.) с отличен успех. Започва работа като лекар в Клиника по клинична хематология при УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна (2018 г.). От 2019 г. е асистент за студенти АЕО в МУ – Варна, Катедра „Вътрешни болести II“. Придобива специалност по Клинична хематология през 2024г. Със заповед на Ректора на МУ-Варна (№ Р-109-70/31.01.2020) е зачислена като докторант в редовна

форма на обучение към същата катедра с тема на дисертационния труд „Роля на подобрени плазмени микро РНК-и като диагностични и прогностични маркери при миелодиспластичен синдром“. Член е на БМСХ и ЕНА. Има участия в национални и международни професионални хематологични конференции и семинари.

## **АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТИКАТА**

Миелодиспластичният синдром (МДС) е хетерогенна група клонални хематологични нарушения. Характеризира се с неефективна хемопоеза; моно-/би-/ или панцитопения в периферната кръвна картина; вариабилен риск от трансформация в остра миелоидна левкемия. Съвременната диагностика изисква интегриран подход – клинична, морфологична, флоуцитометрична и комплексна генетична оценка. Съществуват и състояния, свързани с цитопении, имитиращи МДС. Допълнителни затруднения могат да създадат наличието на герминативни мутации, сателитна морбидност или проведени цитотоксични / имуномодулиращи терапии, водещи до диспластични промени в костния мозък. Клиничният ход на заболяването, вкл. преживяемостта на тези пациенти, показва широка вариабилност.

Независимо, че съществуващите международни прогностични системи като IPSS-R и IPSS-M подобряват стратификацията на риска, немалка част от пациентите остават без ясно дефинирани диагностични или прогностични маркери. Горепосоченото се явява предпоставка за търсене на нови маркери с оглед по-прецизна диагностика и оценка на терапевтичен подход.

Микро РНК-ите са част от епигенетичните механизми за регулация на генната експресия - те са некодирани ендеогенни РНКи с дължина 19-25 нуклеотида. Участват активно в онкогенезата чрез различни процеси, водещи до избягване на ангиогенезата, клетъчната диференциация, апоптозата и пролиферацията на туморните клетки. Изследване нивата на плазмените микро РНК-и при пациенти с МДС може да помогне по-доброто познаване на заболяването, вкл. да предостави нови и практически приложими диагностични и прогностични маркери.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Дисертационният труд има обем 176 страници, съдържа 29 таблици и 19 фигури. Включените заглавия в литературната справка са 290, преимуществено от последните пет години. Структурата на работата е последователна и логична като са спазени изискванията за пропорционалност между отделните раздели, а именно: Съдържание (3 стр.), Съкращения (4 стр.), Въведение (2 стр.), Литературен обзор (46 стр.), Цел и Задачи (2 стр.), Материали и Методи (7 стр.), Резултати (49 стр.), Обсъждане (20 стр.),



Заклучение (1 стр.), Изводи (1 стр.), Приноси (1 стр.), Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд (1 стр.), Библиография (38 стр.).

### **Литературен обзор**

Литературният обзор обхваща 290 реферирани източници - изчерпателно са представени съвременните научни данни по разглежданата тема, изведени са мотивите за провеждане на настоящото изследване. Задълбоченият преглед на литературата разкрива уменията на автора да анализира и синтезира информация от различни научни публикации, както и комплексното му разбиране за ролята на избраната тема.

**Цел** - ясно формулирана и свързана с разглеждания в литературния обзор проблем. Тя логически води до правилно формулиране на **задачите**. Именно тази последователност между литературен обзор, цел и задачи е позволила на д-р Атанасова да разгърне темата си пълноценно, демонстрирайки многостранен подход и научна задълбоченост.

### **Материали и методи**

Д-р Свилена Атанасова използва данните на 40 пациенти с МДС. Касае се за проспективно проучване, което включва широка гама от клинични, лабораторни и молекулярно-биологични данни. Представя се детайлно описание на използваните методи – от стандартни диагностични процедури до количествени анализи на микроРНК-и. Статистическата обработка се базира на съвременна методика, с изчерпателно описание, което е предпоставка за допълнителна надеждност на получените резултати.

### **Резултати**

Резултатите на д-р Св.Атанасова са представени систематично и отлично визуализирани. Изведени са ясни статистически зависимости между нивата на петте изследвани микроРНК-и (миР-22, миР-144, миР-16, let-7a и миР-451a) при пациентите с МДС и здравите контроли. Доказани са праговите стойности за микроРНК-и, които могат да послужат за диагностично разграничаване на пациенти и здрави контроли - най-висок диагностичен потенциал показва миР-451a. Субанализи установяват специфични зависимости между микроРНК-ите и някои клинично-лабораторни показатели, вкл. МДС подтип, цитогенетичен профил и риск по R-IPSS. Не се потвърждава статистическа достоверност на прогностичния потенциал при изследваните микроРНК-и в рамките на настоящата извадка. Независимо от това, резултатите показват важната диагностична роля на част от изследваните микроРНК-и (особено миР-451a). В този аспект данните предоставят основа за бъдещи търсения на надеждни биомаркери при МДС.

### **Обсъждане**

В дискуссионната част д-р Атанасова проследява ролята на всяка от разглежданите пет микроРНК-и в патогенезата, диагностиката и потенциалната прогностична стойност при МДС. Тя насочва специално внимание на взаимовръзките им с клинични и лабораторни

показатели на заболяването. Последователно са дискутирани доказаните статистически значими тенденции като: различия в експресията между пациенти и здрави контроли, корелации с риска според R-IPSS и цитогенетичния профил, взаимовръзки между самите микроРНК-и, мястото им в контекста на неинвазивната диагностика и потенциалния им прогностичен принос.

В дисертацията са формулирани шест основни **изводи**, съответстващи на поставените задачи. Изводите подчертават значимото понижение на miP-451a, miP-144, miP-16 и let-7a спрямо здравите контроли, връзката им с рисковата стратификация, корелациите им с различни лабораторни показатели, вкл желязния метаболизъм. Специално е подчертана диагностичната значимост на miP-22 и miP-451a като най-силни биомаркери в модели за разграничаване на пациенти с МДС от здрави лица.

**Книгописът** включва 290 литературни източника от чуждестранни автори, което изтъква актуалността на разглежданата проблематика и високата му научна стойност. Селекцията на публикациите демонстрира уменията на д-р Св. Атанасова да селектира и анализира ключова научна информация.

Дисертационният труд има **приноси** с оригинален и потвърдителен характер: единият принос се представя за първи път в страната, а два приноса – за първи път в наличната по темата световна научна литература.

#### **Публикации, свързани с дисертационния труд**

Докторантът има четири публикации във връзка с научната разработка, като в две от тях е първи автор - доказателство за водещата му роля при провеждането на изследванията и подготовката на научните публикации. Две публикации са в реферирани списания от МБД, останалите – в български списания от НРС.

**Авторефератът** прави кратко систематично представяне на научната разработка, с акцент върху важните аспекти. Изложен е на 128 страници.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представеният дисертационен труд на д-р Свилена Атанасова на тема „Роля на подобрени плазмени микро РНК-и като диагностични и прогностични маркери при миелодиспластичен синдром“ е актуален и съдържа важни научни и практически приложими резултати. Научният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), както и на Правилника за прилагането му в МУ–Варна. Темата е оригинална – подобен фокус върху плазмените микро РНК-и при МДС не е изследван в България, а в международен мащаб се среща рядко. Приносите, представени в дисертацията, имат не само научна, но и потенциална практическа стойност. Публикациите на докторанта доказват качеството на проведената



научна разработка. С оглед на горепосоченото приемам, че представения научен труд на докторанта е актуален, оригинален и с важен принос за хематологичната наука и практика. Убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното научно изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, като **предлагам на почитаемото Научно жури да гласува положително** за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Хематология и преливане на кръв“ на д-р Свилена Ангелова Атанасова.

Дата:

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

