

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Валерия Калева, дм,
началник Клиника по детска клинична хематология и онкология
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Във връзка с дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “Доктор” на тема: “Първична постеритремична посттромбоцитемична миелофиброза – участие на инфламаторни цитокини (интерлевкин 6, интерлевкин 8) и регулатори на желязния метаболизъм (хепсидин) в патогенезата на анемичния синдром”.

Автор на дисертацията: д-р Стела Костова Димитрова, докторант в редовна форма на обучение, докторска програма: “Хематология и преливане на кръв” (03.01.39), Катедра Вътрешни болести II, УС „Хематология“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
Научен ръководител: доц. д-р Илина Димитрова Мичева, дм.

Рецензията е изготвена според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в Медицински университет – Варна. Научното жури за публичната защита на дисертационния труд е определено със заповед на ректора на Медицински университет – Варна № Р-109-210/27.04.2021 г.

Представеният комплект материали на хартиен/електронен носител е в съответствие с процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ и правилника на Медицински университет – Варна.

1. Кратки биографични и професионални данни на дисертанта

Д-р Стела Костова Димитрова е родена на 24 юли 1989 г. в Русе. През 2014 г. се дипломира като магистър по медицина към Медицински университет – Варна и започва своята професионална кариера като лекар в Клиника по хематология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. От 2017 г. е назначена за асистент по хематология към Катедра Вътрешни болести II, УС Хематология на Медицински университет – Варна. През ноември 2017 г. е зачислена за докторант в редовна форма на обучение по докторска програма „Хематология и преливане на кръв“ към Медицински университет – Варна. През декември 2019 г. придобива специалност по клинична хематология. През 2019 г. придобива европейска диплома по хематология. Изпълнила е в срок всички задачи и дейности, заложили в индивидуалния учебен план и е положила изпит за докторантски минимум. Притежава интереси в областта на миелоидните неоплазии и е член на работна група за миелопролиферативни заболявания към БМС. Член е на Българско медицинско сдружение по хематология (БМСХ) и на Европейската хематологична асоциация.

2. Структура на дисертационния труд

Дисертацията на д-р Стела Димитрова съдържа 142 стандартни страници, от които:

1. заглавна страница – 1
2. съдържание – 4
3. съкращения – 3
4. въведение – 2
5. литературен обзор – 49
6. цел, задачи, хипотеза – 1
7. контингент и методи – 5
8. собствени резултати – 32
9. обсъждане – 12
10. заключение – 1
11. изводи – 1
12. приноси – 1
13. списък на публикациите, свързани с дисертацията – 1
14. литература – 24.

Съотношението между обзорна, методична, резултатно-разборна част е оптимално. Допълнително трудът представя общо 32 фигури и 2 таблици. В книгописа са включени 237 референции, всички от чуждестранни автори. Всички цитирани заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

По темата на дисертацията кандидатът представя 4 публикации в периодични издания у нас и в чужбина. Фрагменти от дисертационната работа са изнесени на български и международни форуми под формата на постерни и устни презентации. Въз основа на тези факти научната активност в периода на изготвяне на труда се оценява като оптимална.

3. Актуалност на проблема

Темата на дисертацията "Първична, постеритремична, посттромбоцитемична миелофиброза – участието на инфламаторни цитокини (интерлевкин 6, интерлевкин 8) и регулаторите на желязния метаболизъм (хепсидин) в патогенезата на анемичния синдром" е удачно подбрана по отношение на значимост на проблема, актуалност и проекция в развитието на бъдещи разработки.

Миелофиброзата (МФ) е клонална хематологична неоплазия от групата на миелопролиферативните заболявания и има хетерогенна клинична изява, обусловена от фибротично заместване на кръвотворенето, прояви на костно-мозъчна недостатъчност и екстрамедуларна хемопоеза с ексцесивна спленомегалия. В късните фази протича с цитопении и тежък анемичен синдром. Разгърнатата клинична картина се свързва с лошо качество на живот, обща 5-годишна преживяемост в около 20% и висок риск от трансформация в остра левкемия. Постепенно хемопоезата се потиска с участие на патологично

секретирани цитокини с последващо развитие на фиброза и постепенно задълбочаващи се цитопении. Анемичният синдром обуславя клиничната изява, качеството на живот и изхода от заболяването и е терапевтично предизвикателство. Доказано е нарушение на желязната хомеостаза, свързания с болестта инфламаторен фон, и значимо по-високи нива на регулатора на желязния метаболизъм – хепсидин, което корелира с тежестта на анемичния синдром, нуждата от хемотрансфузии и преживяемостта. Дисрегулацията на хепсидиновата секреция е свързана и с инфламаторни стимули, което прави актуално изучаването на ключови цитокини в развитието и изявата на анемичния синдром.

4. Характерни особености на труда

Литературен обзор. Оформен е в 49 страници. Последователно са представени общи характеристики на разглежданата нозологична единица, особености в патогенезата на анемията при МФ, характеристики в структурата, функцията и регулацията на хепсидин, интерлевкин 6 и интерлевкин 8, участието им в развитието на редица хематологични и нехематологични заболявания като цяло, както и участието им в патогенезата на анемията при тези заболявания. Представянето на литературния обзор показва добро, комплексно и задълбочено разбиране на проблема.

Цел на дисертационния труд. Формулирана е точно и ясно за анализиране ролята на хепсидин, интерлевкин 6 и интерлевкин 8 в развитието на анемия при пациенти с МФ. За постигането ѝ са определени 7 основни задачи, които са ясно формулирани и следват логически поставената цел.

Контингент и методи. Този раздел ясно дефинира групи пациенти, подробно представени в подгрупи според СЗО, рисков профил, степен на фиброза, носителство на мутация, лечение, трансфузионна зависимост, продължителност на заболяването и др. Визирани са и здрави контроли. Дизайнът спомага за правилен анализ и последователно и систематично представяне на резултатите. Проучването е проспективно и ретроспективно и включва 68 пациенти, подбрани по точно дефинирани критерии, плюс контролна група от 12 здрави доброволци. Методите на изследване включват рутинни интервенции за диагностика и стадиране, представени кратко и последователно. Серумните нива на хепсидин, интерлевкин 6 и интерлевкин 8 са определени чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) с подробно описание на постановката на експеримента и цялата методология. Подробно са представени използваните статистически методи и софтуерен продукт.

Собствени резултати. Представени са върху 32 страници чрез таблици, графики и бокс плотове и включват параметри за анализираната група и подгрупи.

Дискусия. Изложена е на 12 страници, анализирайки и обсъждайки получените собствени резултати в контекста на публикуваните до момента

данни от литературата. Посочват се причини за сходството и разликите в получените резултати.

Залючение и изводи. Тези раздели отговарят на получените резултати. Съставен е рисков профил с участието на хепсидин, интерлевкин 6 и интерлевкин 8, анализиран в контекста на демографски, клинични и лабораторни показатели на изследваната пациентска група. В историята на познанието на заболяването този модел се разработва за първи път.

Приноси. Формулирани са в научно-приложен аспект, като са подчертани тези с оригинален и потвърдителен характер. Добре формулирани са и са резултатите от направеното проучване.

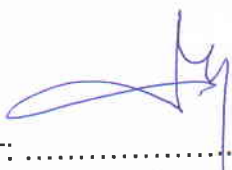
Автореферат. Структуриран е според стандартните изисквания и съдържанието му съответства на дисертационния труд. Върху 68 страници е представено кратко обобщение на проучването, представени са най-важните резултати и обсъждания по научния проблем.

Заклучение

Представената дисертация от д-р Стела Димитрова съдържа научни и научно-приложни резултати с оригинален принос и отговарят на изискванията за присъждане на образователна и научна степен "Доктор". Докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност, демонстрирайки качества и умения за провеждане и обсъждане на научно изследване.

На тези основания предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително и да предложат на ректора на Медицински университет – Варна да присъди на д-р Стела Димитрова научната и образователна степен „Доктор” по научната специалност “Хематология и преливане на кръв” (03.01.39).

17 юни 2021 г.
Варна


Рецензент:
проф. д-р Валерия Калева, дм