

Становище

от професор д-р Виолета Михова Йотова, дмн
Р-л на Катедрата по педиатрия
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна

Относно: дисертационен труд на д-р Милена Петрова Стоянова, докторант в редовна форма на обучение към Катедра по медицинска генетика, МУ - Варна, за придобиване на научно-образователна степен „доктор”, по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологични науки, докторска програма „Генетика“.

На основание Заповед № Р-109-329/01.08.2022 г. на Ректора на МУ – Варна и с решение на Научното жури (Протокол №1/09.08.2022 г.) съм определена да изготвя становище за дисертационен труд на тема **„ГЕНЕТИКО-ДИАГНОСТИЧНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ЛИЦА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ С НАСЛЕДСТВЕНА ПАТОЛОГИЯ, ПРЕМИНАЛИ ПРЕЗ КАБИНЕТА ЗА ГЕНЕТИЧНО КОНСУЛТИРАНЕ”** за придобиване на научно-образователна степен „доктор” по професионално направление 4.3 Биологични науки, научна специалност „Генетика”.

Становището е изготвено според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински университет – Варна.

Биографични данни.

Д-р Милена Стоянова е родена през 1978 г. След завършване на средното си образование в гр. Ямбол, тя учи медицина от 1996 до 2002 г. в Медицински Университет във Варна. От 2003 г. до 2009 г. специализира „педиатрия” към Катедрата по педиатрия на Медицински университет – Варна. През 2010 г. д-р Стоянова успешно придобива специалност по педиатрия и след конкурс, заема академична длъжност „асистент” към тогавашната Катедра по педиатрия и медицинска генетика, а по-късно в новосформираната се Катедра по медицинска генетика. През 2012 г. започва работа като лекар-педиатър в Лабораторията по медицинска генетика към УМБАЛ „Св. Марина” – Варна, а след успешно придобиване на специалност по генетика през 2018 г. – като лекар-медицински генетик към същата структура. След постъпване в Лабораторията по медицинска генетика и съответната Катедра, д-р Милена Стоянова активно се занимава с преподавателска дейност, като учебната и натовареност за последните 3 години надвишава единните държавни изисквания. Тя проявява интерес и работи активно в областта на науката и по-специално, развитието на приложната генетика в медицината. Тя е участвала в 5 научни проекта към Фонд „Наука” и МОН, два от които са пряко свързани с темата на представения за защита научен труд.

Д-р Стоянова е участвала до момента в 5 международни и 3 национални обучения и курсове с насоченост към съвременните принципи на клиничната генетика. Тя членува в Българско дружество по генетика и геномика на човека, Българската педиатрична асоциация, Европейско общество по човешка генетика (ESHG), Европейска цитогенетична асоциация (ЕСА). През месец юли 2018 г. след конкурс е

зачислена като редовен докторант по темата на настоящата дисертация, с научен ръководител проф. д-р Людмила Ангелова, дм, ръководител на Катедрата по медицинска генетика.

1. Оценка на актуалността на темата:

Настоящата работа е първата у нас, която представя и оценява приноса от цялостната дейност на генетична структура, функционираща в университетска болница от трето ниво, в обслужване на педиатрични пациенти за продължителен период от време. На фона на все по-голямото значение и все по-бързо развиващите се методи за генетична диагноза, както и необходимостта от развитие на знанията и уменията на клиницистите в посока правилен подбор на метод на изследване в сътрудничество с клиничен генетик, разширяване на дейността на мултидисциплинарните екипи в обслужването особено на пациенти с редки заболявания (по дефиниция – с генетична етиология) и бурното развитие на дисциплината в света, работата е изключително актуална. Не на последно място, все още високата цена на постигане на генетична диагноза изисква по-насочено търсене, основа за което създава именно настоящото научно изследване.

2. Структура на научния труд.

Дисертацията е добре структурирана, с представени всички основни части:

- *Литературен обзор (35 стр.)*. Литературният обзор е логично и последователно изложение на терминологията в областта на медицинската клинична генетика, систематично представяне на подхода към фенотипирането на подходящите за генетично изследване пациенти, както и история, организация и същност на генетичното консултиране по света и у нас. В целия обзор е отчетлива както точната и критична интерпретация на литературните данни от страна на дисертантката, така и прагматично-клиничния и подход, базиран на големия опит, придобит в период от над 10 години. Това безспорно е в основата на формулировката на тезата на настоящото изследване.
- *Цел и задачи (1 стр.)*. Ясно са формулирани 5 основни задачи, изцяло отговарящи на поставената цел.
- *Постановка на собствените проучвания (10 стр.)*. По същество проучването представлява 10-годишен ретроспективен анализ на дейността на Лабораторията по клинична генетика на УМБАЛ „Св. Марина” на база търсене от клиниките на болницата, външни потребители и отделни пациенти в сътрудничество от други български и международни генетични структури и лаборатории. Организацията на проучването е представена компетентно и разбираемо, като основен принос има личното участие на дисертантката в повечето от извършените дейности. Работено е по правилата за добра научна практика с разрешение от Комисията по етика на научните

изследвания към МУ-Варна. Подробно са разяснени поредните стъпки от анализите, като дисертантката самостоятелно или под ръководство е подготвила пробите за изследване и е осъществила колаборация за тяхното изработване.

- *Резултати (41 стр.)*. В над 40 стр., 17 таблици и 34 графики дисертантката е представила получените резултати. Спазена е последователността на поставените задачи и е следван замисълът на научната разработка, като предоставеният текст е разбираем и показва компетентността на авторката. За първи път у нас е представена подробно лонгитудинално организацията, дейността и развитието на цялостната дейност на генетична структура във високоразвита много профилна университетска болница за дълъг период от време (10 години). Правят впечатление много доброто онагледяване и логичното таблично представяне на резултатите. От педиатрична гледна точка, особено ценни са доказателствата за разширяване на дейността на педиатричните структури на болницата, както и увеличаване на диагностичната прецизност в този дълъг период, вкл. по отношение на вродени метаболитни нарушения. Важен е фактът, че са налице данни за стриктно спазване на съвременните гайдлайни за диагностика при редица педиатрични диагнози, в които все по-често генетичното уточняване е задължително. Именно то е залог за правилни грижи и ясен изход от забляванията с генетичен характер. Огромното многообразие от диагнози и субспециалности, с които дисертантката и Лабораторията работят, отразяват характеристиката на дейността на подаващите пациенти звена. Колаборацията с външни академични или високоспециализирани генетични лаборатории не само увеличават диагностичната прецизност, но и служат като обучителен механизъм в хода на клинично-лабораторната дейност.
- *Обсъждане (28 стр.)*. На ясен и точен литературен език, показващ отличната подготовка на д-р Стоянова, и много последователно излага оценката на своите научни резултати и ги сравнява с достъпните ѝ литературни източници, вкл. с критичен анализ на използваните инструменти за фенотипиране. Прави впечатление активното ѝ отношение към анализа как могат да се увеличат педиатричните пациенти, достигащи до генетична оценка (напр. от Детско интензивно отделение и Детска психиатрична клиника). Налице е задължителната за млад учен скромност, откритост, колаборативност и задълбочен анализ по отношение на ограниченията в настоящата работа, както и на всеки етап – насоки за подобрене в бъдеще както на клиничната, така и на медико-генетичната дейност. На места присъстват елементи на икономически анализ, толкова важен за все още скъпите генетични изследвания. Изключително удовлетворяващо е да се види прогреса на тази високоспециализирана дейност каквато е генетичната диагностика, вкл. с обезпечаване в рамките на налично финансиране в болницата и в страната. Представянето на все още недостъпните заради високата си цена и изисквания за специфична компетентност генетични

изследвания като част от ограниченията за достигане на по-висока степен на диагностициране, е особено ценно при бъдещи анализи. Не на последно място, дисертантката обръща внимание на обучението на медицинските специалисти за разбиране на възможностите на различните методики и правилна оценка на получените резултати, като подчертава, че все по-често в бъдеще ще има необходимост от обучение и че работата в мултидисциплинарни екипи със съвместно обсъждане ще става все по-важна в следващите години.

- *Изводи и приноси на дисертационния труд (5 стр.)*. Последователно, ясно и прегледно са формулирани общо 5 извода в съгласие с поставените задачи, с 12 подточки. Всички те са оригинални за националното научно пространство, тъй като до момента наличните проучвания не обхващат подобни групи от пациенти и подобна дескриптивно-епидемиологична оценка на генетичните изследвания не е правена. На база на изводите и при висока степен на аналитичност, са формулирани 8 приноса, 3 от които са с оригинален, 3 с потвърдителен и 2 с научно-приложен характер. Представени са 6 публикации – 3 пълнотекстови (1 статия на английски език в издавано в България реферирано списание, 2 статии на български език) и 3 участия (2 участия в международни конференции на английски език, публикувани в резюме и 1 участие в българска конференция с международно участие).
- *Приложения (2 стр.)*. Тази част от научния труд е ценна за бъдещи научни сравнения и като пример за добра научна практика, защото представя фиша за работа на Лабораторията по медицинска генетика.
- *Книгопис (16 стр.)* - 246 източника, от които 25 на кирилица. Дисертантката показва умело боравене с публикувани източници и коректно ги цитира. Общо 146 (59.3%) публикации са от последните 10 г., което прави книгописа изключително съвременен. При цитирането не се откриват значими повторения.

3. Оценка на резултатите:

Резултатите от настоящата дисертация са задълбочени, научно обосновани, с огромно значение за практиката, особено за педиатричната практика в третични университетски звена. Впечатляваща е компетентната оценка на дисертантката и видимото собствено мнение по излаганите резултати, както и правилното и отношение към колаборацията с европейски структури (Европейски мрежи за редки болести и асоциираните им наши експертни центрове) и световни лаборатории, носител на новаторство и качество в съвременната генетика.

4. Оценка на приносите:

Приносите са оригинални, с отчетливо научно и практическо значение, особено за родната наука и практика – както подчертах, в третични университетски звена.

Най-важното според мен е създаването на база, на която ще се надгражда бъдещата дейност и ще се правят сравнения относно прогреса в собствените постижения на клиничната генетика или на други структури, които желаят да се самоанализират. Приложен принос, освен правилно посочените от д-р Стоянова, е възможността настоящите данни да се използват от политиците в областта на подобряване на здравеопазването, което не може да се случи без следване на бързото развитие в диагностичната генетична палитра.

5. Критични бележки:

Настоящият дисертационен труд е важен принос към родната наука и съвременна диагностично-лечебна практика. Той е пример, че дори при недостатъчно финансиране и неравностойно положение спрямо международното ниво на медицинската генетика в момента, упоритият труд, твърдото и достойно отношение към ежедневните клинични проблеми и отличната колаборация с клиницисти от различни структури могат да доведат до стойностни научни резултати и да очертаят пътя за по-нататъшно развитие. Дисертацията е плод на съвместна работа и отличен атестат за научния ръководител и за цялата Катедра и Лабораторията по медицинска генетика. Нямам критични бележки към д-р Стоянова, само бих пожелала да е все по-уверена в своята компетентност и в собствената си неотменима стойност като значим сътрудник при диагнозата на генетичните отклонения.

6. Заключение:

Дисертационният труд на д-р Милена Стоянова е отличен пример за ретроспективно проучване тип „одит“ с научна оценка на значимите съвременни постижения в една динамично развиваща се наука с пряк и все по-широк принос към ежедневната клинична практика. Дизайнът на проучването е адекватен на поставените задачи и се базира на възможностите на Лабораторията по медицинска генетика, чието хронологично бурно развитие е представено отлично. Приносът на дисертантката е ясно отграничим, макар че работата по постигане на резултатите е на цялата Лаборатория. Собствените резултати са коректно посочени, без излишни подробности и без надхвърляне на личния принос. Като педиатър, не мога да не отчета резултатите на дисертацията, даващи цифров израз на видимото развитие в педиатричната диагностична и лечебна дейност в нашите звена, безспорно свързани с все по-добрата съвместна работа.

Всичко това ми дава основание да изразя убедено своето **положително становище** и да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Милена Петрова Стоянова научно-образователната степен “Доктор”.

03.10.2022 г.
гр. Варна

/проф. д-р В. Йотова, д.м.н./