

РЕЦЕНЗИЯ

на

дисертационен труд за присъждане на научната степен
"доктор на науките" в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление 7.1. Медицина, специалност "Гастроентерология"

с автор

ДОЦ. Д-Р АНТОНИЯ ЙОРДАНОВА АТАНАСОВА, Д.М.,

Катедра „Анатомия и клетъчна биология“, факултет „Медицина“, МУ Варна,

на тема:

**„СЕРУМНА ЕКСПРЕСИЯ НА МИКРО-РИБОНУКЛЕИНОВИ КИСЕЛИНИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА
ЧЕРВАТА ”**

РЕЦЕНЗЕНТ:

ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛА БОНЧЕВА АНГЕЛОВА, Д.М.,

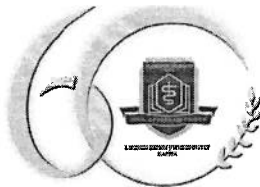
Ръководител Катедра по Медицинска генетика,
МУ „Параскев Стоянов“ Варна, Факултет Медицина

Специалност и научна степен – Професор по медицинска генетика, доктор по медицина
Член на Научно Жури въз основа на **Заповед № Р-109-217 / 17.05.2021г.** на Ректора на МУ
Варна; Изготвя **Рецензия** съобразно решение от **Протокол №1** на Първо заседание
(неприсъствено) на НЖ.

Контакти:

МУ Варна, Катедра по медицинска генетика, Бул. „Христо Смирненски“ №1, УМБАЛ
„Св.Марина“, ет 2, каб.242, Електронен адрес: liudmila.angelova@mu-varna.bg

Настоящата рецензия е изготвена по представените материали по процедурата, съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав (ПРАС) на МУ Варна за присъждане на научната степен „доктор на науките“. Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Катедрата по Анатомия и клетъчна биология при МУ "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна на 21.04.2021г.



I. Биографични данни и кариерно развитие.

Антония Йорданова Атанасова е родена на 16.06.1961 година във Варна. Завършва езикова гимназия "Фр.Жолио-Кюри" с преподаване на френски език през 1980 г, със златен медал, и висше образование по медицина във ВМИ –Варна през 1986 г (Диплома №001249/1986) също с отличен успех. Работи 6 месеца като лекар-ординатор във вътрешно отделение на ПОКБ-Шумен и през следващата, 1987 г, става асистент в МУ Варна Катедра по ендокринология и гастроентерология и лекар-гастроентеролог в Клиниката по гастроентерология МБАЛ" Св.Марина" Варна. От 1994 г тя е старши асистент, от 1997 - главен асистент, от декември 2015г и понастоящем - "доцент" по специалност "Гастроентерология" в същата клиника и в Катедра по анатомия и клетъчна биология, МУ – Варна.

Придобива специалност по Вътрешни болести (Диплома №42255/1994 г.) и специалност по Гастроентерология (Диплома №001875/1996 г.). Квалифицира се главно в областта на абдоминална ехография, диагностична и терапевтична фибро-гастро- и фибро-колоно-скопия, у нас (УД-140/23.02.2001, СДО-99-158/17.02.2008, СДО-99-194/25.03.2008) и в чужбина (февруари 2014, Copenhagen, Danmark, март 2016 Amsterdam, The Netherlands, април 2016, Belgrade, Serbia, февруари, 2017 Barcelona, Spain; октомври 2018, Vienne, Austria, март 2019, Copenhagen, Denmark).

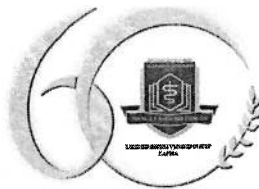
Д-р Атанасова е лекар с 34 години (1987-2021) стаж, преминал изцяло в областта на гастроентерологията, където са и нейните научни интереси. Тя защитава докторска дисертация на тема „Клинична оценка на пациентите с язвен колит – съвременен подход“ и придобива ОНС "Доктор" по научна специалност "Гастроентерология" (Диплома № (088 / 19.12.2014 г издаден от МУ Варна). Ръководител е на Проект по Фонд „Наука" към МУ-Варна №20002/2020 - „Метаболитен синдром при пациенти с възпалителни заболявания на червата" и е участник в международен проект "Cd skills на крайдунавските страни" 2019. Ръководи двама докторанти, зачислени в редовна докторантура (2018 и 2020).

Има редовни преподавателски ангажименти с практически занятия и лекции: към Катедра по вътрешни болести – гастроентерология, за студенти медици V курс (БЕО и АЕО): към Катедра по анатомия и клетъчна биология - по цитология, обща хистология и обща ембриология за студенти медици I курс студенти по дентална медицина I курс: лекции по анатомия за студенти I курс Факултет „Обществено здраве“.

Владее френски език (Удостоверение № 215 /1980 г.), ВМИ Варна за обществена професия „Френски език“), английски език (удостоверение №9/ 1992 за курс по английски с медицинска насоченост и друг 3 месечен курс (езикова къща Lingua, 1996).

Член е на национални и международни научни организации.

Коментар: Общо за кариерата си, д-р Антония Атанасова има 34 години активна дейност в клиничен, научен и преподавателски план основно в областта на гастроентерологията, а от 3 години и в предклиниката.



II. Оценка на дисертационното проучване

1. Общи данни за дисертационния труд

Дисертационният труд се простира върху общо 223 стандартни страници (179 страници, без включена библиография), разделени на следните части:

1. Използвани съкращения - 3 стр
2. Увод – 1 стр.
3. Литературен обзор - 46 стр
4. Цел и задачи, хипотеза - 2 стр
5. Материал (контингент) и методи - 5 стр
6. Резултати – 75 стр
7. Дискусия – 37 стр
8. Изводи - 2 стр
9. Заключение – 3 стр
10. Справки за приносите на дисертационния труд - 1 стр
11. Публикации във връзка с дисертационния труд - 1 стр
12. Библиографска справка – 43 стр.
13. Приложения – няма

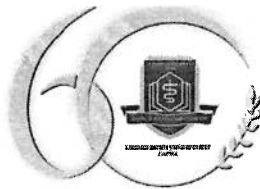
Получените данни и направените анализи са онагледени с 59 таблици, 55 фигури. Библиографската справка съдържа **574** източника (8 на кирилица и 566 на латиница), като **146 (25,4%)** са от последните пет години (2016–2020 г.), а **299 (52%)** са за последните десет години (2011 – 2020).

2. Оценка на актуалността и значимостта на темата

Дисертационният труд на д-р Антония Атанасова, д.м. е посветен по същество на две гастроентерологични заболявания, **болест на Крон** и **язвен колит** за чието обхващане, клинично и лабораторно диагностициране и мониториране тя отдава значима част от професионалното си развитие.

Касае се за най-значимите представители на хронично протичащи инфламаторни болести на червата в човешката патология, с широко разпространение, едни от най-често диагностицираните ентоерологични патологии и в нашата страна.

Съвременните възможности, които предоставят изследванията в областта на *молекулярната медицина*, са свързани с експресията на микрорибонуклеинови киселини (miRNAs) Касае се за използването на малки двуверижни RNA молекули, които с помощта на комплекс от белтъци могат да предизвикат нарязване на различни информационни РНК, техни



гр.Варна 9002, ул.“Марин Дринов” 55
тел. +359 52 677 050, факс. + 359 52 650 019
uni@mu-varna.bg; www.mu-varna.bg

PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

55 Marin Drinov Str., Varna 9002 Bulgaria
phone +359 52 650 057, fax + 359 52 650 019
uni@mu-varna.bg; www.mu-varna.bg

таргети. Откриването на този вид молекули, промени съвременното определение за понятието ген: участък от ДНК (или нуклеотидни последователности отдалечени по място), който а) кодира една молекула иРНК за синтез на протеин (т.н. протеин кодираща ДНК секвенция) или б) кодира ncRNA като miRNA, lncRNA, circRNA и др. (протеин некодираща ДНК секвенция).

Изучаването на експресията на микрорибонуклеиновите киселини като контролни механизми на човешкия геном при пациенти с възпалителни заболявания на червата, подсказват идеята на докторанта да бъдат изследвани в българска популация при пациенти с болест на Крон и язвен колит. Актуалността на темата е в унисон с интензивните им проучвания в редица изследователски центрове в чужбина. Търси се мястото и значението на експресията на miRNAs в полза на подобрен диагностичен, терапевтичен подход при болести с комплексна етиопатогенеза - сложно взаимодействие между генетични вариации, оксидативен стрес, микробни и диетични фактори на фона на променени имунни реакции. Нещо повече, разработката цели да постави основата на темата за използване на *методите на молекулярната медицина* като надгради клиничните особености и характеристики при две сериозни хронични нарушения.

В нашата литература липсва подобно изследване на двете заболявания, по мое мнение това е първият системен научен труд за хронични възпалителни заболявания на червата у нас, който представя и анализира максимално подборно получените данни.

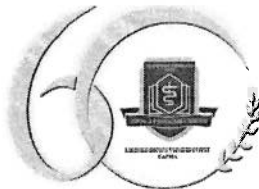
Коментар: оценявам темата, избрана от дисертанта като много актуална

3. Оценка на Увод и раздел „Литературен обзор“

Уводът ясно мотивира необходимостта от изследвания в областта на дисертационния труд. Резюмирани са научните данни, наличието на празни полета за страната ни, мотивиращи автора да апробира възможностите на неизползван подход у нас за диагностика, проследяване и лечение на някои комплексни болести на червата.

Литературният обзор, представен в 57 страници, показва изключително добрата информираност на дисертанта по начната разработка с демонстрация на познания и в областта на молекулярната медицина – генетика и имунология. Фактът, че в библиографията са цитирани 574 източника, сам по себе си, е показателен от една страна за трайния интерес на д-р Атанасова хроничните гастроинтестинални нарушения; а от друга - свободното ѝ ползване на два езика спомага за справяне с информационна лавина – нещо, с което, по мое мнение, тя успешно се е справила.

Мащабните изследвания и анализи на генома (GWAS) установяват присъствието на генетична компонента при редица заболявания с нарушена епителна бариерна функция: по-силно изразена при БК отколкото при ЯК. Известно е, че най-важният независим рисков фактор е фамилната история за ЯК (налична при 8-14% от пациентите), като първа степен родственици носят четирикратно повишен риск за развие на болестта. Вече са



идентифицирани над 240 локуса на конкретни гени и над 40 000 miRNAs - членове на комплексни генни регулаторни мрежи, свързани с развитието на IBD, макар, че „само част от общите характеристики на БК и ЯК могат да се идентифицират с генетични фактори“. При болест на Крон е доказано значението на генни мутации, моно-нуклеотидни варианти (SNV) и микро-рибонуклеинови киселини регулиращи процеса на автофагия (NOD2, ATG16L1 и др.)

В литературния обзор са включени важни авторски таблици (№1 и №2) и фигури (№5); използвани са и три ключови проучвания (Wu et al., 2011; Luo et al., 2018; Zeng et al., 2019), предизвикали интереса на докторанта към функциите на miRNAs и оценка на активността им при IBD. Те показват, че miRNA са въввлечени в множество биологични процеси: изграждане и контрол на вродения и придобит имунитет, поддържането на стабилността на генома, устойчивостта на стресови фактори; растеж на клетките, диференциация, пролиферация и апоптоза; възпаление; както и участие в туморогенезата, клетъчна миграция, инвазия в хода на прогресия на множество туморни процеси.

Коментар Тази част на труда показва много задълбочени, най-съвременни познания и логическа компетентност на докторанта в изследваната област. Езикът е разказвателен и разбираем.

4. Оценка на раздел „Цел и Задачи“

Хипотезата, която извежда целта и задачите на научната разработка е, че „Серумната експресия на определени miRNAs има връзка с разграничаването на всяка от възпалителни болести на червата - БК и ЯК и може да послужи като неинвазивен биомаркер за оценка на активността на съответното заболяване, мониториране на възпалението и ефективността на избрания терапевтичен подход.

Целта на дисертационния труд „Да се изследва и оцени серумната експресия на някои miRNAs при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“ е формулирана вярно, макар и в контекста на обобщена група - хронични възпалителни болести на червата, не като болест на Крон и язвен колит.

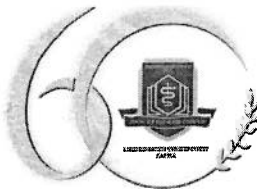
За изпълнението ѝ авторът си поставя 5 задачи (същраствавам поворението на микро РНКите):

1. Да се изследва *серумната експресия* на съответните miRNAs:

*Hs_miR-28_1; *Hs_miR-29c_1; *Hs_miR-96_1; *Hs_miR-191_1; *Hs_miR-451_1;
*Hs_miR-142-5p_1; *Hs_miR-199a_1; *Hs_miR-363_1; *Hs_miR-144_4; *Hs_miR-142-3p_2; *Hs_miR-155_2; *Hs_miR-16_2; *Hs_miR-1228-3p_1 и контролни: *Hs_RNU6-2_11 и Ce_miR-39_1 при пациенти с *болест на Крон*.

2. Да се изследва *серумната експресия* на съответните miRNAs (.....) при пациенти с *язвен колит*.

3. Да се *съпоставят данните* от експресията на съответните miRNAs (...) при пациенти с болест на Крон и при пациенти с язвен колит *в различните стадии* на болестта.



4. Да се *изготви профил* на пациентите с възпалителни болести на червата, който да отразява основните характеристики на болестта според серумната експресия на съответните miRNAs (.....).
5. Да се изследва серумната експресия на съответните miRNAs (...) при пациенти с IBD и се сравни със *серумните нива на витамин D*.

Коментар Предвид представените методики оценявам целта като изпълнима. Смятам, за по-точно, целта да се конкретизира на „панел от таргетни RNAs за установени и валидирани прагови нива на експресия на miRNAs при пациенти с ЯК и БК...“; да се редактира пета задача в реалния си смисъл на „да се изследват серумните нива на витамин D и съпоставят със серумната експресия на 13 miRNAs и 2 контроли (едната не е микро РНК - *Hs_RNU6-2), при пациенти с язвен колит и болест на Крон“. Панелите от таргетните miRNAs са едни и същи и не са в „съответствие“ на болест или друго.

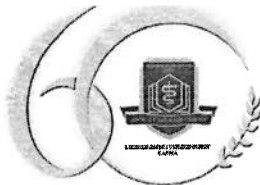
5. Оценка на раздел „Контингент и методи“

Обемът на изследвания контингент пациенти и контролни лица – общо 100 души - е достатъчен за *проспективно, срезово* проучване в рамките на 6 месеца 04.2019 - 10.2019 г. Изследователските методи в дисертационния труд (клинични, лабораторни, инструментални, статистически) са адекватно подбрани и достатъчни за постигане на набелязаната цел. Те са добре познати, системно използвани и утвърдени в клиничната практика. Особен акцент се залага на прилагането на *съвременни молекулярно– биологични изследвания (процес на обратна транскрипция на РНК, последван от количествен PCR)* прилагани за първи път у нас при пациенти IBD. Впечатляващ е броят на използваните статистически методи за различните изследвания - използван е статистическият пакет IBM SPSS Statistics версия 25.0, която е предпоставка за добра статистическа достоверност на изследваните/получените данни.

Коментар Използваните контингент (материал) и методите са адекватни на поставената цел. Клиничните методи на изследване (лично дело на дисертанта) са първи в подхода. В този кратък раздел могат да бъдат посочени в съответстваща последователност: базите за реализиране на дисертационния труд (в титулна страница?), изборът на панел от таргетни miRNAs, базови данни за пациента (фамилност); $\Delta\Delta Ct$ методът за контрол на генната експресия е част от Лабораторния протокол.

6. Оценка на раздел „Резултати“

Собствените резултати (представени в 75 стр) са описани много изчерпателно (включва и 55 табл., 50 фиг.) и систематично поднесени. В този раздел е включено и



методичното пояснение на много важен факт - как е постигнато валидиране на прагови стойности на miRNAs при здрави контроли, изчислени за нуждите на настоящото изследване. В таблица 4 (Прагова стойност на miRNAs при здрави индивиди) са представени не само праговите стойности (*Cut-off*) на експресията на изследваните miRNAs за разграничаване на пациенти от здрави контроли, но и чувствителността и специфичността на всяка от избраните таргетни miRNAs, както и положителната предсказваща стойност (positive predictive value-PPV) и негативна предсказваща стойност (negative predictive value-NPV). Поместени са и кривите за определяне на праговата стойност на експресията на всички отделни miRNAs по ROC curve анализ.

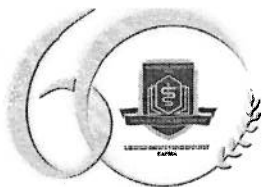
Основното ядро на дисертационния труд се съдържа в резултати от молекулярно-биологичните проучвания, изключително задълбочено обработени със статистически методи в съответствие с поставените задачи; следват условно налични *подраздели* („*Форма*“, „*Локализация*“, „*Активност*“ *усложнения и т.н.*) на клинично доказани пациенти с болест на Крон и язвен колит. Значим общ резултат е установяване на свръхекспресия на таргетните miRNAs при пациентите с БК и понижена, доближаваща се до праговите стойности на здравите контроли експресия при пациенти с ЯК. Интерес предизвикват и резултатите за съществуваща негативна връзка между витамин D в ролята му на имуноен модулатор и изследваните таргетни miRNAs. Авторът смята, че за да се преодолеят ограниченията за оценка на надеждността на получените резултати и сравнимостта им с тези от други изследвания в световна база данни е уместно да се извършат нови добре обмислени проучвания сред по-големи кохорти IBD пациенти.

Коментар: *Представените резултати са много детайлно описани и в съответствие с поставените задачи.*

7. Оценка на раздел „Обсъждане“

В раздела (37 страници) д-р Атанасова прави задълбочен анализ на получените резултати в контекста на оценка стойността на различно експресирани серумни профили на miRNAs като биомаркери за диагностика и мониторинг на IBD. Става ясен изборът на докторанта за лабораторен панел от miRNAs, който като клиницист търси отношение към прогресията на заболяванията и оценка на активността ѝ, въпреки че по-сбито е представена съпоставката на *данните* от нивана на експресия на прицелните miRNAs при пациенти с болест на Крон и с язвен колит *в различните стадии* на болестта.

Изключително добро впечатление прави задълбоченото обсъждане на задачата да се *изготви профил* на пациентите с възпалителни болести на червата, който да отразява основните характеристики на болестта според серумните нива на експресия на таргетните микроРНК. Анализът на всяка miRNA завършва с оценка и обобщение за ролята му при двете заболявания и потенциал за използването му като нов *неинвазивен биомаркер* за проследяване на активността и персонализиране на лечението.



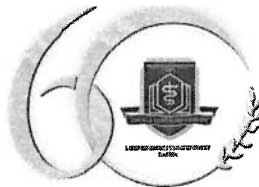
Особено място в научната разработка заема идеята на докторанта за изследване и обсъждането на връзката между експресията на отделни miRNAs при имуномедирирани заболявания и серумните нива на витамин D, за които съществуват сравнително ограничени познания. Темата е мотивирана от автора от факта, че у нас такава връзка не е търсена, а дефицитът на витамин D при пациенти с IBD е свързан с повишен риск от рецидиви, хоспитализации и операции (Atanassova et al., 2019).

Коментар: Представеното обсъждане е задълбочено (по-сбито е коментирана съпоставката ниво на експресия на miRNAs по стадий на болестта – зад. 3) в светлината на най-съвременни литературни данни и подкрепят тезата на дисертационния труд.

8. Оценка на раздел „Изводи“ и Заключение

Представени са 11 извода, формулирани в съответствие с поставената цел на дисертационния труд и получените резултати.

1. Експресията на разглежданите miRNAs се различава при пациентите с БК и ЯК. При пациенти БК експресията е *сигнификантно по-висока* спрямо тази при пациенти с ЯК
2. При изследване на експресията на miRNAs при двете групи пациенти според *активността* на заболяването се установи разлика не само в експресията на отделните miRNAs, но се откроява и специфичен за конкретното заболяване miRNA *подпис*
3. Според *локализацията* (miR-199a, miR-96 и miR-155 за ЯК и miR-28, miR-142-5p, miR-191, miR-199a, miR-155, miR-1228-3p и miR-96 за БК) и *формата* на протичане (miR-155, miR-191 и miR-199a за ЯК и miR-16, miR-28, miR-142-3p, miR-142-5p и miR-1228-3p за БК) се установяват различни miRNAs за двете заболявания с различна посока на експресия спрямо праговите стойности.
4. Интестиналните *усложнения* и екстраинтестиналните прояви корелират с различни miRNAs при пациентите с БК и ЯК.
5. *Давността* на заболяването корелира с повишената експресия на различни miRNAs при пациентите с БК (miR-28 и miR-96) и ЯК (miR-144 и miR-155).
6. При *лечение с кортикостероиди* се наблюдава повишена експресия на miR-96 (БК), miR-142-3p (ЯК) и miR-155 (ЯК), които са специфични за конкретното заболяване.
7. При пациенти с ЯК *терапията с 5-АСА* е свързана с понижена експресия на miR-16 и miR-142-5p, докато при пациенти БК има повишена експресия на miR-144.
8. При *лечение с азатиоприн* на пациентите с БК има понижена експресия на специфичните miRNAs (miR-28, miR-142-3p и miR-1228-3p), докато при пациентите с ЯК експресията на miR-96 е под праговата стойност, определена при здрави индивиди.
9. *Биологичната терапия* при пациентите с БК корелира с повишена експресия на miR-28, докато при пациентите с ЯК стойностите на miR-1228-3p се доближават до праговите стойности при здрави индивиди.



10. Повишената експресия на miR-28 при пациентите с БК е специфичен маркер за постигната ремисия и корелира с понижени нива на CRP, FCP, постигната ремисия, оценена чрез CDAI, нормално ниво на серумно желязо, витамин B₁₂ и витамин D.
11. Съществува зависимост между серумната експресия на miR-142-5p, miR-96, miR-199a и нивата на витамин D при пациенти с IBD. Все още не е ясно дали дефицитът на витамин D е причина за появата на IBD или следствие, но дефицитът на витамин D има висока честота на разпространение сред пациентите с IBD.

Коментар: Изводите коректно резюмират (в съпоставителен план за двете болести) основните пунктове на дисертационния труд. Впечатляваща е значимостта и релевантността на miR-28 в избрания панел изследвани микроРНКи. За по-голяма прегледност изводите могат да се представят и поотделно за двете заболявания.

9. Оценка на раздел „Приноси“

Представените приноси произхождат пряко от направените изводи. Те са :

Приноси с теоретичен характер

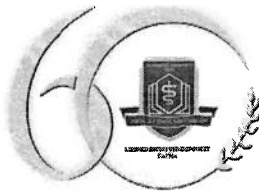
1. За пръв път в България е отразено подробно и изчерпателно приложението на miRNAs при възрастни пациенти с IBD.
2. Извършено е достоверно, точно и подробно описание на експресията на miRNAs при IBD пациенти в стадий на активност и ремисия.
3. Изчерпателно е отразена експресията на miRNAs според характеристиката на пациентите с IBD и провежданото лечение.

Приноси с практико-приложен характер

1. Определени са прагови стойности за разграничаване на експресията на miRNAs.
2. Изготвен е специфичен профил на пациентите с БК и ЯК въз основа на експресията на miRNAs.
3. Установени са специфични miRNAs за ремисия и активност, локализация, форма на протичане и проведено лечение.
4. Извършен е задълбочен анализ на експресията на miRNAs според нивата на вит. D.

Приноси с оригинален характер

1. За пръв път в България е изследван панел от miRNAs за оценка на IBD при възрастни пациенти.
2. За пръв път в България при възрастни пациенти с IBD е изследвана ролята на miRNAs, които са доказали своята ефективност за характеризирани пациенти с онкологични заболявания (miR-16, miR-28, miR-96, miR-155, miR-199, miR-363 и miR-451).
3. За пръв път в България е описана експресията на изследваните miRNAs спрямо прилаганата терапия при пациенти с IBD.



4. За пръв път в България е доказана зависимост между експресията на определени miRNAs и дефицита на витамин D при пациенти с IBD.

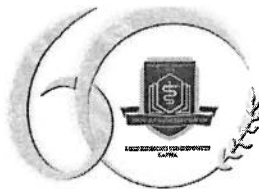
По отношение на:

- **оригиналните** приноси - представеният дисертационен труд е клинично-лабораторна колаборация с проявя на високо ниво на креативност, компетентност и упоритост в научното търсене на докторанта. То е единствено по рода си у нас при пациенти с IBD (ролята на 7 от таргетните miRNAs е изследвана и при пациенти с онкологични заболявания у нас) и първа асоциация на нивата на прицелен miRNAs панел с определена терапия и с дефицита на витамин D при тях.
- приноси с **приложния** характер - (обединен 2 и 3) - оценявам високо идеята и приложението на конкретния *молекулярно-биологичния подход* (прагови стойности, точност на miRNAs за разграничаване на ЯК от БК, специфичност, чувствителноса и позитивна и негативна предсказваща стойност на здрави контроли) за изготвяне на специфичен профил при пациенти с БК и ЯК.
- приноси с **теоретичен** характер – смятам, че № 1 е достатъчен и включва другите два.

Като специалист по медицинска генетика, не бих могла да преценя клиничната значимост на научния труд в изследвана група от 70 пациенти по отношение диагностика и лечение (при безспорно ценната информация за клинициста – гастроентеролог). Съгласна съм напълно със заключението на д-р Атанасова за ограниченията в проучването произтичащи от малкия брой пациенти и оценка в „срез“ на моментна експресия таргетни miRNAs. Известна ми е финансовата тежест на изследвания в областта на молекулярната медицина (генетика) и добре разбирам рестрикциите, произтичащи от този фактор.

Безусловно подкрепям констатацията на докторанта за необходимост от обширни кохортни проучвания, които да валидират установените резултати и да разгледат промените на съответните miRNAs в динамика. Насърчавам желанието ѝ да продължи научните си дирения и включи нови прицелни микро-рибонуклеинови киселини (напр. miRNA93-5p, miR-31, miR-224 за ГК резистентност; miR-15b, miR-17, miR-21, miR-26b и miR-145 за усложнения, miR-346, miR-637 експресия на рецептора на витамин D в чревен епител), фамилност (в т.ч. скрининг при потомството на болните), и мутации в ген NOD2 при ЯК.

Коментар Приемам формулираните приноси и прилагам следния коментар По мое мнение най-същественят принос на дисертационния труд е опитът на автора да тълкува наблюдавания фенотип, ход и лечение в контекста на резултати от молекулярно-генетични изследвания в научно-приложен аспект. Необходимо е да се има предвид, че определените прагови стойности за разграничаване на експресията на miRNAs са определени за конкретното проучване - микромолекулите РНК са стабилни биомаркери, методът на



гр.Варна 9002, ул.“Марин Дринов“ 55
тел. +359 52 677 050, факс. + 359 52 650 019
uni@mu-varna.bg; www.mu-varna.bg

PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!

55 Marin Drinov Str., Varna 9002 Bulgaria
phone +359 52 650 057, fax + 359 52 650 019
uni@mu-varna.bg; www.mu-varna.bg

обратна транскриптаза с количествен PCR е възпроизводим, но праговите стойности (по-точно нива) биха били различни при следващи изследвания.

10 . Научна продукция

Подходът на представяне на научен труд като поредица от изследвания, публикувани в научни издания е важна тенденция в изготвяне на докторска дисертация. Приложеният списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд на д-р Атанасова включва 10 пълнотекстови научни публикации, от които 9 в нереферирани/списания: Варненски медицински форум (5), Известия на Съюза на учените – Варна (2), Сборник от Симпозиум „Алумни клуб и приятели“ (1), BEST: IJHAMS Journal (1); както и 1 публикация в списание Български медицински журнал (1) (посочено от НАЦИД, че е включено в световната база данни на реферирани/индексирани списания) без IF. Докторантът е единствен автор в 7 публикации и водещ от двама автори в други 3. Публикациите не са цитирани до момента.

От приложената Академична справка от Медицинска библиотека, МУ Варна, е видно, че са покрити и научно-метричните показатели според ЗРАСРБ за научна степен „доктор на науките“, област 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1.Медицина, (съответният критерий се смята за изпълнен при получен резултат в последна колона ≥ 0).

Група	Показател	Съдържание	Точки	Обща сума	Недостиг до минимални изисквания
А		Показател 1			
	1	Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор"	50	50	0
Б		Показател 2			
	2	Дисертационен труд за присъждане на научна степен "доктор на науките"	100	100	0
Г		Сума от показателите от 5 до 9		285	185
	5	Публикувана монография, която не е представена като основен хабилитационен труд	0	285	185
	6	Публикувана книга на базата на защитен дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор" или за присъждане на научна степен "доктор на науките"	0		
	7	Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация	60		
	8	Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове	225		
	9	Публикувана глава от колективна монография	0		
Д		Сума от показателите от 10 до 12		105	5
	10	Цитирания или рецензии в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация или в монографии и колективни томове	100	105	5
	11	Цитирания в монографии и колективни томове с научно рецензиране	0		
	12	Цитирания или рецензии в нереферирани списания с научно рецензиране	0		



Коментар Посочените научни трудове отразяват основните етапи на подготовка на дисертационния труд и резултатите, свързани с него. Цялостната научна активност отговаря на изискванията на ПРАС на МУ Варна и ЗРАСРБ.

11. Препоръки и критични бележки

Коментар съм правила към всеки раздел поотделно. По-важни бележки съм отразила в раздел „Материал и методи“, несъществен, релевантна редакция в раздел „Цел и задачи“, практически препоръки в раздел „Приноси“.

III. Заключение

Авторът доказва своя траен и задълбочен интерес в областта на хроничните възпалителни заболявания на червата (*язвен колит* - тема на първи дисертационен труд - и *болест на Крон*) като продължава обхващането, надгражда с нови изследвания и прави успешен пробив в областта на молекулярно-генетичните постижения. Дисертацията е с подчертано интердисциплинарен характер и изпълнението на поставените задачи включва добър лабораторен научен екип. Важно достойнство на работата е докладването на оригинални резултати, получени чрез използване на различни клинични, инструментални и лабораторни методи в опит за търсене на лабораторни биомаркери в помощ на клиничната практика и здравето на пациента.

Смятам, че дисертационният труд отговаря на изискванията за получаване на научна степен „**Доктор на науките**“ според ЗРАСРБ, ще гласувам **положително** тя да бъде присъдена на **доц.д-р Антония Атанасова, дм** и си позволявам да препоръчам същото на останалите членове на уважаемото Научно жури.

18.06.2021

Варна

Рецензент:

(проф. д-р Людмила Ангелова, дм)