

СТ А Н О В И Щ Е

От проф. д-р Деян Тонев Желев, дмн,
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“,
Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ, София

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

на доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, д.м.,
Катедра по анатомия и клетъчна биология към МУ – Варна

Тема на дисертацията: „Серумна експресия на микрорибонуклеинови киселини при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“

Със заповед № Р-109-217/17.05.2021г. на Ректора на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна съм включен в **научно жури** и след решение на неговото първо заседание съм определен да изготвя **становище** за горепосочения дисертационен труд. Представените документи съответстват на Правилника за развитието на академичния състав на МУ – Варна.

1. Биографични данни и професионално развитие

Доц. д-р Антония Атанасова, д.м., завършва с отличие медицина през 1986г. във ВМИ – Варна. През 1986-1987 работи като лекар-ординатор във вътрешно отделение на ПОКБ-Шумен. Тя е последователно асистент (1987г.), старши асистент (1994г.) и главен асистент (1997г.) в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Св. Марина“, МУ Варна. Придобила е две клинични специалности - **вътрешни болести (1994г.)** и **гастроентерология (1996г.)**. През 2014г. получава ОНС „доктор“ по научната специалност „Гастроентерология“, след успешна защита на дисертационен труд на тема: „Клинична оценка на пациентите с язвен колит-съвременен подход“. От 2015г. до сега заема академичната длъжност „**доцент**“ по специалност „Гастроентерология“ към Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна и Катедра по анатомия и клетъчна биология към МУ – Варна. Доц. Антония Атанасова непрекъснато надгражда своите знания и клинични умения. През 2008г. придобива квалификация за извършване на конвенционална абдоминална ехография, както и на диагностична и терапевтична ФГС и ФКС. Притежава сертификати за участия в множество курсове за следдипломно обучение в областта на гастроентерологията, проведени в България, Чехия, Дания, Гърция, Унгария, Австрия, Сърбия, Испания, Белгия и Великобритания.

Научните интереси на доц. Атанасова са предимно в областта на възпалителните чревни заболявания. В това направление е по-голяма част от научната ѝ продукция, включително и представения за рецензия дисертационен труд. Ръководи проект по фонд „Наука“ към МУ-Варна и е участник в международен научен проект Цьолиаккия (CD) в крайдунавските държави. Доц. Атанасова е научен ръководител на 2 редовни докторанти. Участва активно в преподаването на български и английски език в МУ – Варна с лекции и практически упражнения на студенти, стажант лекари, специалисти и общопрактикуващи лекари. Доц. Атанасова е утвърден специалист и експерт в диагностиката и лечението на гастроентерологичните заболявания, особено в областта на чревната патология. Владее френски, английски и руски език.

2. Актуалност на проблема

Възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ) са сред научните предизвикателства на съвременната гастроентерология. Въпреки прогреса в познанието ни през последното десетилетие, все още етиологията и редица аспекти от патогенезата на ВЧЗ остават неизвестни. Мониторингът на пациентите е затруднен поради необходимост от повтарящи се инвазивни ендоскопски процедури с биопсии. Това налага търсене на неинвазивни методи за оценка и проследяване. Напоследък нараства изследователският интерес към miRNAs, особено след като

се установи съществената им роля във всеки етап от възпалението. Мнозинството от публикациите касаят приложението на miRNAs за диагноза и лечение на различни онкологични заболявания. Проучванията в областта на ВЧЗ са по-ограничени, а резултатите от тях – твърде противоречиви. Причината за това е използване на различни панели и методики на екстракция на miRNAs, проучване на разнородни популации от пациенти с различна давност на болестта, както и различни режими на лечение. Това значително затруднява съпоставянето на данните и избора на подходящ панел от miRNAs, който да бъде валидиран за разграничаване на БК от ЯК и здрави контроли сред българската популация. Всичко това ясно показва актуалността и значимостта на проблема. Представеният дисертационен труд се явява първото, задълбочено проучване по въпроса в нашата страна, в което са изследвани български пациенти с ВЧЗ.

3. Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертацията е в обем 223 страници. Тя е правилно и класически структурирана като съдържа следните части: въведение; литературен обзор; цел, задачи и хипотеза; методология; резултати; дискусия; изводи и библиография.

Литературният обзор е изчерпателен и професионално написан. Дава цялостна характеристика на разглеждания проблем. Съдържанието му е добре фокусирано върху целта и задачите на дисертацията. Извършен е задълбочен анализ на най-значимите проучвания по темата от последните години. Ясно са очертани водещите тенденции, както и противоречивите резултати, които са мотивирали разработването на дисертационния труд.

Целта е правилно и ясно формулирана: да се изследва и оцени серумната експресия на някои miRNAs при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Логично са изведени 5 конкретни и изпълними задачи, пряко свързани с постигането на поставената цел.

Разделът „Методология“ е представен много добре. Проучени са общо 100 лица – 30 здрави доброволци и 70 пациенти с ВЧЗ. Болните са изследвани проспективно. Разделени са в две групи: с болест на Крон (БК) – 35 пациенти (20 с активна БК и 15 в ремисия) и с язвен колит (ЯК) – 35 болни (20 с активен ЯК и 15 в ремисия). Извършено е комплексно и прецизно охарактеризиране на пациентите посредством подходящо подбрани съвременни методи за изследване – клинични, лабораторни, ендоскопски, морфологични и образни. Детайлно са отразени използваните лабораторни тестове за изследване на серумната експресия на miRNAs. Точно са описани конкретните лабораторни протоколи, както и вида на използваните китове с цитирани каталожни номера. За обработка на данните е приложен широк набор от адекватни и надеждни статистически анализи, гарантиращи достоверност на получените резултати и направените заключения.

Резултатите от собствените проучвания са детайлно представени и подходящо онагледени с таблици и фигури. Поради липсата на валидирани стойности, авторката първоначално определя прагови нива на miRNAs при здрави контроли и съпоставя експресията при болни с ВЧЗ. Доц. Атанасова установява, че експресията на разглежданите miRNAs се различава при пациентите с БК и ЯК. При БК е налице свръхекспресия, докато при ЯК експресията е значимо по-ниска. При двете групи пациенти не само е установена разлика в експресията на отделните miRNAs според активността на заболяването, но е намерен и специфичен за конкретното заболяване miRNA подпис. Според локализацията и формата на протичане на болестта са идентифицирани различни miRNAs за двете заболявания. Установено е, че при пациентите с БК и ЯК интестиналните усложнения и екстраинтестиналните прояви корелират с различни miRNAs. При БК давността на заболяването е свързана с повишената експресия на miR-28 и miR-96, а при ЯК е увеличена експресията на miR-144 и miR-155. При лечение с кортикостероиди е наблюдавана повишена експресия на miR-96 (БК), а при ЯК – на miR-142-3p и miR-155. Установено е, че терапията с 5-АСА при ЯК е свързана с понижена експресия на miR-16 и miR-142-5p, докато при БК има повишена експресия на miR-144. При лечение с азатиоприн на БК е отчетена понижена експресия на специфичните miRNAs (miR-28, miR-142-3p и miR-1228-3p), докато при ЯК експресията на miR-96 е под праговата стойност, определена при здрави индивиди. Биологичната терапия пък корелира с повишена експресия на miR-28 при пациентите с БК, докато при ЯК стойностите на miR-1228-3p се доближават до тези

на контролите. Доц. Атанасова показва, че повишената експресия на miR-28 при БК е специфичен маркер за постигната ремисия и корелира с понижени нива на CRP, FCP, CDAI, нормално ниво на серумно Fe, витамин B12 и вит. D. Освен това доказва зависимост между серумната експресия на miR-142-5p, miR-96, miR-199a и нивата на вит. D при пациентите с ВЧЗ.

В раздел „Дискусия“ резултатите са обсъдени и съпоставени с наличните в медицинската литература данни. Д-р Атанасова борави свободно и умело с научните факти като показва висока осведоменост и компетентност по въпроса.

Дисертационният труд завършва с **11 извода**, които приемам, тъй като са логично следствие на резултатите. Открояват се значими приноси за медицинската наука и практика:

- **Приноси с теоретичен характер:** за пръв път в България задълбочено е проучено приложението на miRNAs при възрастни пациенти с ВЧЗ; извършено е достоверно, точно и подробно описание на експресията на miRNAs при болни с ВЧЗ в стадий на активност; изчерпателно е отразена експресията на miRNAs според характеристиката на пациентите и провежданото лечение.
- **Приноси с приложен характер:** определени са прагови стойности за разграничаване на експресията на miRNAs; изготвен е специфичен профил на пациентите с БК и ЯК въз основа на експресията на miRNAs; установени са специфични miRNAs за ремисия и активност на болестта, локализация, форма на протичане и проведено лечение; извършен е задълбочен анализ на експресията на miRNAs според нивата на витамин D.
- **Приноси с оригинален характер (за пръв път в България):** при възрастни пациенти е изследван панел от miRNAs за оценка на ВЧЗ; при възрастни пациенти с ВЧЗ е изследвана ролята на miRNAs, които са доказали своята ефективност за характеризиране на болни с онкологични заболявания (miR-16, miR-28, miR-96, miR-155, miR-199, miR-363 и miR-451); описана е експресията на изследваните miRNAs спрямо прилаганата терапия при пациенти с ВЧЗ; доказана е зависимост между експресията на определени miRNAs и дефицита на витамин D при болни с ВЧЗ.

Във връзка с дисертационния труд са публикувани 10 статии: 8 на български език и 2 - на английски език. Има 1 публикация, отпечатана в издание, индексирано и реферирано в Web of Science и 1 – в списание с импакт фактор. Във всичките 10 статии доц. Атанасова е първи автор, като в 7 от тях е единствен автор. Това показва безспорната ѝ водеща роля в научните разработки и получените резултати, които са дело на дисертантката.

4. Заключение

Дисертационният труд на доц. Антония Атанасова е добре планирано научно изследване, посветено на актуален проблем в гастроентерологията. Проучени са достатъчен брой пациенти. Използвани са съвременни и адекватни на целта и задачите методи на изследване, което е предпоставка за достоверност на данните. Получените резултати са добре обобщени и анализирани. Те водят до важни изводи и значими приноси. Дисертацията се явява първото задълбочено проучване в България на панел от miRNAs при възрастни пациенти с ВЧЗ, което повдига важни научни въпроси.

Дисертационният труд отговаря на изискванията за придобиване на научна степен „доктор на науките“, залегнали в ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ – Варна.

Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да присъдят на доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, д.м., научната степен „доктор на науките“ по научна специалност „Гастроентерология“.

14.06.2021г.

С о ф и я

.....
/проф. д-р Деян Желев, дмн/