

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Валерия Игнатова Калева, д.м.,

Катедра по педиатрия,

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

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.,

Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна и 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 включена в **научно жури** и след решение на неговото първо заседание съм определена 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., през 1980 г завършва с отличие IV ЕГ “Фр. Жолио-Кюри“, през 1986 г. завършва с отличие ВМИ – Варна. След придобиване на магистърска степен по медицина, от 01.12.1986 до 16.06.1987 година работи като лекар-ординатор във вътрешно отделение на ПОКБ – Шумен. След успешно положен изпит, тя е последователно асистент (1987 г.), старши асистент (1994 г.) и главен асистент (1997 г.) в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ ”Св. Марина”, МУ Варна. Има придобити две клинични специалности – **вътрешни болести (1994 г.)** и **гастроентерология (1996 г.)**. Владее френски, английски и руски език.

След успешна защита на дисертационен труд на тема: “Клинична оценка на пациентите с язвен колит – съвременен подход”, през 2014 г. получава ОНС „**доктор**“ по **научната специалност „Гастроентерология“**. От 2015 г. до сега заема академичната длъжност “**доцент**” по специалност “Гастроентерология” към Катедра по анатомия и клетъчна биология към МУ – Варна. **Доц. Атанасова** е участвала в множество курсове за следдипломно обучение в различни области на гастроентерологията, проведени в България, Чехия, Дания, Гърция, Унгария, Австрия, Сърбия, Испания, Белгия и Великобритания.

Научните интереси на доц. Атанасова са основно в областта на възпалителните чревни заболявания. В тази област е и по-голямата част от научните и публикации, включително и представения за рецензия дисертационен труд. Ръководи проект по фонд „Наука“ към МУ-Варна. Тя участва и в международен научен проект за Цьолиакия в крайдунавските държави. Доц. Атанасова е научен ръководител на 2 редовни докторанти. В МУ Варна изнася на български и английски език лекции и практически упражнения на студенти, стажант лекари, специализанти и общопрактикуващи лекари. Доц. Атанасова е утвърден специалист в областта на гастроентерологията.

## 2. Актуалност на проблема

Хроничните възпалителни чревни заболявания (ХВЧЗ) са заболявания с нарастваща честота в световен мащаб и у нас. Те са свързани с големи преки и косвени финансови разходи за диагностика и лечение, а в научен план се явяват едно от най-големите предизвикателства в съвременната гастроентерология. Въпреки множеството изследвания през последните два десетина години, все още етиологията и патогенезата на ХВЧЗ остават не добре характеризирани. Съвременното лечение е свързано с недостатъчно ефективен отговор, загуба на отговор и редица странични неблагоприятни събития. Проследяването на пациентите е свързано с инвазивни ендоскопски процедури и недостатъчно ефективни сурогатни биомаркери. Това налага търсене на нови неинвазивни методи за оценка и мониториране. Напоследък се утвърждава приложението на miRNAs при пациенти с онкологични заболявания за стратифициране на риска от поява, прогресия и отговор на лечението. Като се има предвид връзката между възпалението и появата на множество онкологични заболявания, логичен се явява и интересът на доц. Атанасова да установи възможно ли е чрез серумна експресия на определени miRNAs да се диагностицират и проследяват пациенти с имуномедирирани заболявания като болест на Крон (БК) и язвен колит (ЯК). Публикациите в световните база данни в областта на ХВЧЗ и miRNAs са ограничени, а данните твърде противоречиви тъй като източниците на miRNAs са различни тъкани и секрети, а изследваните пациенти са с различни характеристики и прилагано лечение. Това значително затруднява съпоставянето на данните и ето защо изборът на панел от miRNAs, с които да се характеризират тези пациенти и да се валидират данните сред българската популация, се явява важна задача. Използването на възможностите, които предоставят изследванията в областта на експресията на miRNAs, прилагането им сред българските пациенти с БК и ЯК представлява един нов съвременен подход, който дава различен поглед и актуално решение в областта на диагностика, проследяване и лечение при пациенти с ХВЧЗ.

Представеният дисертационен труд се явява първото системно аналитично проучване по въпроса в нашата страна сред български пациенти с ХВЧЗ.

## 3. Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертацията е в обем 179 стандартни страници (без библиографията). Тя е класически правилно структурирана като съдържа следните части: въведение; литературен обзор; цел, задачи и хипотеза; методология; резултати; дискусия; изводи, списък на публикациите във връзка с дисертационния труд и библиография.

**Литературният обзор** е изчерпателен и написан на правилен български език и се чете лесно. Дава задълбочен анализ на разглеждания проблем в светлината на най-новите проучвания. Съдържанието му е изцяло насочено върху целта и задачите на дисертацията. Ясно са очертани съвременните тенденции, трудности и противоречиви данни, които са явяват основен мотив за разработването на дисертационния труд.

**Целта** е ясно формулирана: да се изследва и оцени серумната експресия на някои miRNAs при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. От нея следват логично и обосновано 5 конкретни и логични **задачи**, пряко свързани с постигането на поставената цел.

**Разделът „Материал Методология“** е представен много точно. Проучени са общо 100 лица – 30 здрави доброволци и 70 пациенти с ВЧЗ. Болните са изследвани проспективно. Разделени са в две групи: с БК – 35 пациенти (20 с активна БК и 15 в ремисия) и ЯК - 35 болни (20 с активен ЯК и 15 в ремисия). Извършено е точно

охарактеризиране на пациентите посредством класически и най-съвременни методи за изследване – клинични, лабораторни, ендоскопски, морфологични и образни. Подробно са отразени стъпките на изследване на серумната експресия на miRNAs, като са описани вида на използваните китове, каталожни номера и процесът на получаване на резултатите. За обработка на данните е приложен широк набор от надеждни и съвременни статистически анализи, гарантиращи достоверност на получените резултати и направените заключения.

**Резултатите** от собствените проучвания са детайлно представени и подходящо онагледени с 59 таблици и 55 фигури. Авторката започва с изчисляване на праговете стойности на избрания панел от miRNAs при здрави контроли поради липсата на валидирани стойности и съпоставя експресията им с тази при болните с ХВЧЗ. Установени са позитивните и негативните предсказващи стойности на този панел от miRNAs. 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-ASA 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 витамин D. Освен това доказва зависимост между серумната експресия на miR-142-5p, miR-96, miR-199a и нивата на витамин D при пациентите с ХВЧЗ.

**В раздел „Дискусия“** резултатите са обсъдени подробно и съпоставени систематично с наличните в медицинската литература данни. Доц. Атанасова показва, че има значима осведоменост и компетентност, които и дават възможност да направи съпоставка на данните от литературата с постигнатите резултати.

Дисертационният труд представя **единадесет извода**. 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 характеризирани 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 предоставени 10 публикувани статии – 8 на български език и 2 на английски език. Има една публикация, отпечатана в издание, индексирано и реферирано в Web of Science и една – 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.

**Авторефератът** е написан на 80 страници и представя вярно и точно дисертационния труд.

#### 4. Заключение

Дисертационният труд на доц. Антония Атанасова е посветен на един изключително актуален проблем в гастроентерологията. Проучени са достатъчен брой пациенти. Използвани са съвременни адекватни на целта и задачите методи на изследване. Получените резултати са добре обобщени и анализирани и водят до важни изводи и значими приноси.

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.

Варна



.....  
/проф. д-р Валерия Игнатова Калева, дм/