

СТАНОВИЩЕ

От: проф. д-р Антон Божидаров Тончев, д.м.н. – ръководител на катедрата по анатомия и клетъчна биология, Медицински Университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

Върху: научен 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 тема „Серумна експресия на микрорибонуклеинови киселини при пациенти с хронични възпалителни болести на червата ”

Кандидат: Доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, д.м., Катедра по Анатомия и клетъчна биология, Факултет по Медицина, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр.Варна.

С Решение от заседание на Факултетния съвет на Факултета по Медицина №43/11.05.21г. и Заповед на Ректора на Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов"-Варна № Р-109-217 от 17.05.2021г., съм определен за член на Научно жури във връзка със защита на дисертационен труд с автор доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, д.м, за придобиване на научна степен „доктор на науките“. С Протокол 1/31.05.2021г. от заседание на Научното Жури съм определен за Председател и да изготвя Становище на дисертационния труд.

I. Биографични данни за доц. д-р Антония Атанасова, д.м.

Антония Йорданова Атанасова е родена на 16 юни 1961 г. в гр. Варна. Завършила е средното си образование в гр. Варна, в периода от 1975г. до 1980г. Антония Атанасова е приета и следва медицина в Медицински Университет-Варна (тогава ВМИ-Варна) в периода от 1980г. до 1986г. След получаването на магистърска степен по Медицина работи като лекар ординатор в болницата на гр. Шумен. След успешно положен изпит за лекар асистент д-р Атанасова започва работа във ВМИ – Варна и в Клиниката по гастроентерология към МБАЛ”Св.Марина”в периода 1987-1994 г. Последователно от 1994 до 2015 г. д-р Атанасова работи като старши и главен асистент в същата Клиника. През 1994 г. д-р Атанасова придобива специалност „Вътрешни болести“, а през 1996г. придобива специалност „Гастроентерология“. Д-р Атанасова преминава през редица курсове за повишаване на квалификацията, някои по-скорошни от които са:

- 1-st Ultrasound Workshop 02.2014 Copenhagen, Denmark;
- 35-th ECCO Educational Workshop 06.2014 г.;
- Leading change in IBD. Optimizing IBD care: practical approaches to implement changes. Athens, Greece,20-21. 06.2015;
- IBD Center of Excellence-Growing best practice in IBD Units Semmelweis University, Budapest, Hungary, 24-25.09.2015;
- Speaker Training Budapest, Hungary 2-3.02.2016;
- 3-rd ECCO-ESGAR Ultrasound Workshop-17.03.2016, Amsterdam, The Netherlands;
- The Importance of continuous clinical response in UC control Regional Expert Input Forum, Belgrade, Serbia, April 1st, 2016;
- 4-th ECCO Ultrasound Workshop, Barcelona, Spain 15.02.2017;
- Transforming Standards of care in IBD 13-14.10.2017 Brussels;
- 5-th ECCO Ultrasound – MRI Workshop 14.02.2018;

- IBD School: IBD Via clinical cases workshop, Moderator, 03.2018;
- IBD Academy: IBD Via- работна група с водещ А.Атанасова, Варна,31.05.2018
- IBD Academy, Sofia, 10.2018;
- Targets For Optimal UC Care- 15-16.06.2018, Brussels, Belgium;
- 26-th United European Gastroenterology Week – October 20-24, 2018 Vienne, Austria. Part I +Basic Course: “Basic and Introduction in abdominal Ultrasound examination”;
- 26-th United European Gastroenterology Week –October 20-24, 2018 Vienne, Austria. Part II+B: Advance Course: “Pathology and special topics in abdominal Ultrasound examination”;
- 6th ECCO-ESGAR Ultrasound Workshop – Advanced- March 6-9, 2019, Copenhagen, Denmark;
- IBD practice June 20-21.2019, Rome, Italy;
- IBD Peer Preceptorship Meeting, Oxford, UK, 4-6 September 2019;
- IBD Peer Preceptorship Meeting, Prague, Czech Republic, 5-6 December 2019;
- 2-nd ECCO-ESGAR Basic Imaging Workshop, 12, February, 2020 Vienna , Austria.

През 2014 г. защитава дисертация на тема „Клинична оценка на пациентите с язвен колит-съвременен подход“. С това д-р Антония Атанасова придобива ОНС „Доктор“ по научна специалност „Гастроентерология“, а от 2015 г. е доцент към Катедрата по Анатомия и клетъчна биология, Факултет по Медицина на МУ - Варна.

Антония Атанасова владее писмено и говоримо руски, английски и френски език.

Резюме: **Общо за кариерата си, доц. Антония Атанасова има повече от 34 години клинична и научна работа, включително и 34 години преподаване, по Гастроентерология.**

II. Общи данни за дисертационния труд на доц. Антония Атанасова

Дисертационният труд на доц. Атанасова се простира върху 179 стандартни печатни страници (без да се включва библиографията). Дисертацията е разделена на следните части:

1. Използвани съкращения
2. Увод
3. Литературен обзор
4. Цел, задачи и хипотеза
5. Методология
6. Резултати
7. Дискусия
8. Изводи
9. Заключение
10. Справки за приносите на дисертационния труд
11. Публикации във връзка с дисертационния труд
12. Библиографска справка

Резюме: Получените данни и направените анализи са онагледени с 55 фигури и 59 таблици. Библиографската справка съдържа над 500 заглавия от български и чуждестранни автори.

III. Оценка на актуалността на темата

Тема на дисертационният труд са хроничните възпалителни заболявания на червата - болест на Крон и улцеративен колит. Въпреки напредъка в медицината, тези две заболявания си остават с неясна етиология и патогенеза.

При генетично предразположени индивиди, стадащи от болест на Крон и улцеративен колит, се развива възпалителен процес в резултат на взаимодействието между дефектен имунен отговор към интестиналната стена, с участието на чревния микробиом, епигенетични фактори и фактори на околната среда. Съществуват данни за връзка между хроничните възпалителни заболявания на червата и малки рибонуклеинови киселини (РНК), известни като микроРНК. МикроРНК-те не кодират протеини, но са в състояние да регулират експресията на кодиращите гени, включително на цели констелации от кодиращи гени. Редица изследвания се фокусират върху на променената експресия на микроРНК при хроничните възпалителни заболявания на червата и на тяхната важна роля като регулатори и диагностични биомаркери. Именно на тази тема е посветен и дисертационния труд на доц. д-р Антония Атанасова, в който се изследват серумните нива на микроРНК при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Това изследване е актуално, защото повечето подобни проучвания използват като изходна проба тъкани и/или клетъчни култури. В същото време се срещат сравнително малко проучвания, които проследяват количествено експресията на микроРНК, които циркулират в серума на пациенти с хроничните възпалителни заболявания на червата. Използването на серум като обект на изследване е особено актуално и предвид ниската инвазивност за получаване на подобни проби и корелацията между серумни и тъканни нива на микроРНК, което води към изолиране на нови молекулни маркери и потенциални терапевтични цели при болестта на Крон и улцеративния колит.

Заключение: оценявам темата, избрана от дисертантката като изключително актуална.

IV. Оценка на Увод и Литературен обзор

Уводът ясно мотивира необходимостта от изследвания в областта на дисертационния труд. В резюме са разгледани основни научни данни към момента по темата и наличието на празни полета, които заслужават оригиналните научни изследвания и анализ на автора. Литературният обзор, разпрострян върху 46 стандартни страници, показва добрата информираност на дисертантката относно наличните литературни източници по темата за микроРНКите и тяхната връзка с хроничните възпалителни заболявания на червата. Всъщност, литературният обзор сам по себе си може да послужи на читателите като един компендиум от микроРНКите, експресирани в чревни и имунни клетки. Фактът, че в библиографията са цитирани над 500 източника (много от тях – от последните години) сам по себе си е показателен за необходимостта от справяне с една **информационна лавина по време на работата по дисертацията - нещо, което, по мое мнение, доц. Атанасова успешно е постигнала.**

V. Оценка на поставените Цел и Задачи

Целта и задачите са ясно формулирани. Основната цел е изследване и оценка на серумната експресия на микроРНКи при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Задачите детайлно представят стъпките за постигането на избраната цел, като съдържат обстоен списък от микроРНКи – обект на изследване. **Предвид представените методики, оценявам целта като изпълнима.**

VI. Оценка на използваните методи

Ясно са представени критериите при подбора на пациентите с болест на Крон и улцеративен колит, контролната група, методите за лабораторен анализ на пробите, статистическата оценка на данните.

Заключение: Материалите и методите са детайлно описани, по начин, който да позволи експериментите да бъдат повторени от независими изследователи.

VII. Оценка на представените резултати

Резултатите се простират върху 76 стандартни страници, онагледени с 55 фигури и 59 таблици. Направените анализи са онагледени с 55 фигури и 59 таблици. Осъществен е анализ е на серумни нива на микроРНКи при пациенти с болест на Крон (*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 улцеративен колит (*Hs_miR-28_1; *Hs_miR -29c_1; *Hs_miR -96_1; *Hs_miR -191_1; 84 3 *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). Съпоставена е експресията на горепосочени микроРНКи между пациентите с болест на Крон и тези с улцеративен колит.

От особен интерес е извършената корелация между серумната експресия на микроРНКи-те и нивата на витамин Д. Подобен анализ е нов в световен мащаб и съдържа в себе си сериозен потенциал за разкриването на нови механизми

на развитието на болестта на Крон и улцеративния колит.

Данните на автора показват наличието на специфичен за съответното заболяване (болест на Крон или улцеративен колит) микроРНК „подпис“ (констелация от микроРНК-и). Това ще допринесе за по-точната диагноза на тези заболявания, а някои от микроРНК-ите представляват нови мишени на фармакологично лечение и/или маркери с прогностично и предиктивно значение при болестта на Крон и улцеративния колит.

Заключение: представените резултати са с изключително високо качество и подкрепят тезите на дисертационния труд.

VIII. Оценка на главите Обсъждане, Изводи и Заключение на дисертацията

Обсъждането е в обем от над 35 страници и отново демонстрира добрата литературна осведоменост и аналитично мислене на доц. Атанасова. Собствените резултати са коментирани в светлината на задълбочен синтез на познатите данни в литературата.

Изводите са формулирани 11 точки, отразяващи по-важните резултати, постигнати от дисертантката. Приемам така представените изводи като отговарящи на резултатите.

Въвеждането на отделна глава *Заключение*, подпомага обобщението на резултатите и открива врата към нови, бъдещи изследвания. Доц. Атанасова е акцентуирала върху установените нови микроРНК „подписи“, които изследванията и са установили при болест на Крон или улцеративен колит и

наличието на корелация между новата на витамин Д и микроРНК-ите miR-142-5p, miR-96, miR-199a при пациенти с възпалителни чревни заболявания.

Заключение: представеното Обсъждане, Изводи и Заключение коректно и прецизно дискутират и резюмират основните пунктове на дисертационния труд.

IX. Оценка на приносите на дисертацията

Като основен принос на дисертационния труд оценявам представените данни за установяване на микроРНК молекулни „подписи“ при болест на Крон или улцеративен колит, както и наличието на корелация между новата на витамин Д и микроРНК-и при пациенти с възпалителни чревни заболявания. Изброени са още 7 приноса на дисертацията с теоретичен и приложен характер, които приемам.

Заключение: Смятам, че приносите са достатъчни за придобиване на НС „Доктор на науките“.

X. Оценка на наукометричните показатели на доц. Атанасова

Приложена е справка от Библиотеката на МУ-Варна, от която се вижда, че наукометричните показатели на доц. Атанасова покриват изискванията на Закона и Правилника на МС за РАС, както и на Правилника на МУ-Варна за РАС.

Цялостно заключение върху дисертационния труд

Дисертационният труд на доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, д.м.,

Катедра по Анатомия и клетъчна биология, Факултет по Медицина, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр.Варна е посветен на един извънредно актуален проблем. Дисертантката е представил редица оригинални резултати, изготвени в резултат на прилагането на клинични, и лабораторни (молекулярни) методи. Дисертацията е с подчертано интердисциплинарен характер и включва оригинални научни данни от поне няколко области на медицината, между които гастроентерология, имунология, молекулярна биология. Считаю, че дисертационният труд напълно отговаря на ЗРАС на РБ и Правилника за РАС на МУ-Варна за придобиване на НС „Доктор на науките“. Ето защо аз ще гласувам положително и си позволявам да препоръчам същото на останалите членове на уважаемото Научно Жури, определено със Заповед Р-109-217 от 17.05.2021г. на Ректора на Медицински Университет – Варна.

Рецензент:



Проф. д-р Антон Б. Тончев, д.м.н.
Катедра Анатомия и клетъчна биология
Медицински Университет – Варна

Варна, 21.06.2021г.