

РЕЗЮМЕТА

НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ НА

ДОЦ. Д-Р АНТОНИЯ ЙОРДАНОВА АТАНАСОВА, ДМН

Представени за участие в конкурс за заемана на АД „професор” в областта на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, специалност Гастроентерология

I. Включени в справка по образец, доказваща изпълнение на минималните изисквания за заемане на академична длъжност „професор”, съгласно ЗРАСРБ от 2018 година

Критерий А

Показател 1. Дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор” – 1 брой

Критерий Б1

Показател 1. Дисертационен труд за НС „Доктор на науките“ – 1 брой

Критерий В4

В4. Хабилатационен труд = научни публикации (не по-малко от 10) в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация – 10 броя

Критерий Г

Г7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация – 14 броя

Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереперирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове – 40 броя

II. Публикации, представени за придобиване на научната степен „Доктор на науките“ – 10 броя

III. Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „професор“ – 5 броя

IV. Публикации в научни списания и сборници, отпечатани в чужбина и у нас, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „професор“ – 12 броя

A1. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“

Атанасова А. Клинична оценка на пациентите с язвен колит-съвременен подход. Дисертационен труд за ОНС „Доктор“, МУ – Варна, 2014

Резюме: Хроничните възпалителни болести на червата (ХВБЧ) включват язвен колит (ЯК), болест на Крон (БК), недетерминиран колит и микроскопски колит. ЯК може да има първа изява в различна възраст, като началото е често в младата възраст. Протича с нисък морталитет, но съпътства пациентите през целия живот. Има хроничен рецидивиращ ход, който не може да бъде предсказан. Оказва неблагоприятно отражение върху всички аспекти на живота на пациентите: физическо развитие, ако началото е в ранната детска възраст; емоционално състояние; социална и икономическа активност. Във всички страни на света се установява повишаване на честота на ХВБЧ и ЯК. Съществува относителна терапевтична неефекатност и/или непредсказуемост, която в даден момент от развитието на болестта може да доведе и до оперативно лечение. Характеристиките на ЯК и нерешените проблеми във връзка с избора на лечение, постигнатите резултати от прилагането на класическите терапевтични средства, както и новите биологични медикаменти, изискват изграждане на съвременна клинична оценка, която включва: алгоритми за диагностика, адекватно лечение и проследяване на ефекта от лечението при болните с ЯК, екипна работа на множество специалисти, които да доведат до оптимизиране на здравето и качеството на живот на тези пациенти. Натрупаните данни от литературата показват, че все още остават недоизяснени: факторите, които влияят за достигане на ендоскопска и морфологична ремисия; кои терапевтични режими могат да способстват за постигането на пълна ремисия? В това клинично проучване, което обхваща 160 пациенти с ЯК, клинична ремисия достигат 23,10% от пациентите, съответно клинична и ендоскопска 15,00% и пълна ремисия (с белези и за морфологична ремисия)-13,10%. Наличието на псевдополипоза определя тежестта на заболяването и липсата на отговор на терапията. Между тежестта на ЯК и лечението с КС съществува значителна зависимост, като само при 7,50% от лекуваните с КС е достигната клинична ремисия- S0. Между стойностите на CRP и разпространението на ЯК съществува право пропорционална умерена зависимост, т.е. колкото по- голям е обхвата на ЯК, толкова по- високи са стойностите на CRP ($p<0,05$). Всички пациенти, при които е започнато лечение с анти- TNF медикаменти, са такива с прогресия на болестта по отношение на тежест и разпространение и без отговор на приложената терапия. При половината има формиране на КС зависимост, което е наложило към лечението с 5- ASA, да се добави и AZA. Анти-TNF терапията води до стабилна клинична, ендоскопска и морфологична ремисия, както при индукция, така и при поддържащо лечение, и може да предотврати проктоколектомия при остър тежък колит. Установено бе, че ЯК има динамичен ход. При една четвърт от пациенти има прогресия на обхвата. Давност на ЯК от 6 до 10 години води до прогресия на разпространението във всички локализации. Колкото по- голям е обхвата, толкова по-изразена е тежестта на болестта. Налице е умерена зависимост

между разпространението и тежестта на ЯК ($r = 0,33$; $p < 0,001$). Експресията на HLA – DR върху моноцити от периферна кръв при болни с ЯК е правопрпорционална на активността на възпалителния процес при изследване на резултатите по време на обостряне и ремисия ($p < 0,001$), като най – висока е при тежките форми (S3). Намаляването на експресията на HLA – DR може да послужи като маркер за стихване на възпалителния процес и начало на ремисия. Сnižаването на експресията на CD25+ в хода на лечение може да се приеме като благоприятен прогностичен белег. Независимо от тежестта и стадия на заболяването, при пациентите с ЯК стойностите на CD25+ остават значително по – високи спрямо здравите лица ($p < 0,05$). Повишаването на NK (CD16+56+) –лимфоцити се среща при леките форми и е показател за начало на клинична ремисия. Полът, семейното положение и образованието не оказват влияние върху КЖ. Трудовата заетост, от друга страна, оказва влияние върху КЖ, като безработните имат по-ниско КЖ ($p < 0,05$). Интензивността на болката, давността и тежестта на ЯК оказват съществено влияние върху КЖ ($p < 0,05$), като се характеризират с отрицателно въздействие. Оригиначните приноси на този дисертационен труд са: проследен е възпалителният процес при ЯК посредством маркери за късна и ранна активация на лимфоцитите в периферна кръв чрез флоуцитометричен анализ, самостоятелно и в съчетание с приложението имуносцинтиграфия и моноклонални антигранулоцитни антители; проведено и анализирано за първи път в страната проучване на пациенти с ЯК с три въпросника, които засягат отделни аспекти от оценка качеството на живот, като допълнение към клиничното и ендоскопско проследяване; доказана е връзката между клиничната оценка на здравословното състояние и качеството на живот, измерено чрез специални инструменти.

Abstract: Chronic inflammatory bowel diseases (IBD) include ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD), indeterminate colitis, and microscopic colitis. UC can have its first appearance at different ages, with the onset often being in young adulthood. It has a low mortality rate, but accompanies patients throughout life. It has a chronic relapsing course that cannot be predicted. It adversely affects all aspects of patients' lives: physical development, if the onset is in early childhood; emotional state; social and economic activity. In all countries of the world, an increase in the frequency of IBD and UC is observed. There is relative therapeutic ineffectiveness and/or unpredictability, which at some point in the development of the disease may lead to surgical treatment. The characteristics of UC and the unsolved problems in connection with the choice of treatment, the achieved results of the application of classical therapeutic agents, as well as new biological drugs, require the construction of a modern clinical evaluation, which includes: algorithms for diagnosis, adequate treatment and monitoring of the effect of treatment in patients with UC, teamwork of multiple specialists to optimize the health and quality of life of these patients. Accumulated data from the literature show that the factors that influence the achievement of endoscopic and morphological remission still remain unclear; What therapeutic regimens can help achieve complete remission? In this clinical study, which included 160 patients with UC, clinical remission reached 23.10% of patients, respectively clinical and endoscopic 15.00% and

complete remission (with criteria for morphological remission)-13.10%. The presence of pseudopolypsis determines the severity of the disease and lack of response to therapy. There is a significant relationship between the severity of UC and CS treatment, with only 7.50% of those treated with CS achieving clinical remission - S0. There is a directly proportional moderate relationship between CRP values and the prevalence of UC, i.e. the greater extension of UC, the higher the CRP values ($p < 0.05$). All patients in whom treatment with anti-TNF drugs was initiated were those with disease progression in terms of severity and distribution and no response to the applied therapy. In half, there is a formation of CS dependence, which necessitated the addition of AZA to the treatment with 5-ASA. Anti-TNF therapy results in stable clinical, endoscopic, and morphologic remission, both with induction and maintenance treatment, and may prevent proctocolectomy in acute severe colitis. It was found that the UC has a dynamic course. A quarter of patients have range progression. A duration of 6 to 10 years of UC leads to progression of the extension in all locations. The greater the range, the more pronounced the severity of the disease. There was a moderate correlation between the prevalence and severity of UC ($r = 0.33$; $p < 0.001$). The expression of HLA-DR on monocytes from peripheral blood in patients with UC is directly proportional to the activity of the inflammatory process when examining the results during exacerbation and remission ($p < 0.001$), being the highest in severe forms (S3). The decrease in HLA-DR expression can serve as a marker for the decrease level of the inflammatory process and the onset of remission. A decrease in CD25+ expression during treatment can be considered a favorable prognostic marker. Regardless of the severity and stage of the disease, CD25+ values remained significantly higher in patients with UC compared to healthy individuals ($p < 0.05$). An increase in NK (CD16+56+)-lymphocytes occurs in mild forms and is an indicator of the beginning of clinical remission. Gender, marital status and education do not influence QOL. Employment, on the other hand, has an impact on QOL, with the unemployed having lower QOL ($p < 0.05$). The intensity of pain, duration and severity of UC have a significant negative impact on QOL ($p < 0.05$). The original contributions of this dissertation work are: the inflammatory process in UC was follow- up by means of markers for late and early activation of lymphocytes in peripheral blood by means of flow cytometric analysis, alone and in combination with the application of immunoscintigraphy and monoclonal anti-granulocyte antibodies; conducted and analyzed for the first time in Bulgaria a study of patients with UC with three questionnaires that affect separate aspects of quality of life assessment, as a supplement to clinical and endoscopic follow-up; the relationship between the clinical assessment of health status and the quality of life measured by special instruments has been proven.

Б1. Дисертационен труд за НС „Доктор на науките“

Атанасова А. Серумната експресия на микрорибонуклеинови киселини при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Дисертационен труд за НС „Доктор на науките“, МУ – Варна, 2021

Резюме: Възпалителните болести на червата (Inflammatory bowel disease -IBD) са сложни заболявания с неясна патогенеза. В основата на IBD стои хронично възпаление и променени имунни реакции. Традиционно мониторирането на пациенти с IBD е усложнено до известна степен поради необходимостта от прилагане на повтарящи се инвазивни методи (ендоскопски процедури с биопсии). Микрорибонуклеиновите киселини (microribonucleic acids –miRNAs) са малки 21-24 нуклеотидни двуверижни RNA молекули, които с помощта на комплекс от белтъци могат да предизвикат нарязване на определени информационни RNAs (иRNAs) молекули, които се явяват техни мишени. Този процес предизвика RNA заглушаване (RNAsilencing) на съответните гени. Тези малки некодирани белтъци RNAs в клетките се наричат микрорибонуклеинови киселини. Множество проучвания разкриват, че miRNAs играят съществена роля във всеки един етап от възпалението. Те участват в диференциацията, регулирането и клетъчната сигнализация на вродената и придобитата имунна система, контрола на бариерната функция на ентероцитите, негативната обратна връзка върху различни сигнални пътища, свързани с възпалението, контрола на процесите на апоптоза и автофагия, дисплазия, клетъчна смърт, делене и ангиогенеза. Данните от литературата остават доста противоречиви поради различните източници на miRNAs (мукоза на колон, илеум, периферна кръв, изпражнения, слюнка), пациентите, от които са взети съответните проби са в стадий на активност или ремисия, с различна давност на заболяването и терапевтични режими. Като се имат предвид всички тези особености, както и възможностите, които предоставят изследванията в областта на експресията на miRNAs при пациенти с IBD, възникна необходимостта от изследването им сред група от пациенти с болест на Крон (БК) и язвен колит (ЯК) за да се определи ролята на експресията им при диагностика, проследяване и лечение. В клиничното проучване участват седемдесет пациенти с IBD, разделени на 2 групи от 35 пациенти, съответно с БК 35 (20 с активна БК и 15 в ремисия) и с ЯК 35 (20 с активен ЯК и 15 в ремисия), преминали през Клиниката по гастроентерология от 04.2019 до 10.2019 г. В клиничното проучване участват още и 30 здрави доброволци на възраст от 18 до 42 години, които нямат анамнеза за заболявания, не приемат никакви медикаменти, и след запознаване с условията за участие в клинично проучване, са подписали информирано съгласие за

участие в клиничното изследване. При всички е извършено количествено измерване на ниво на серумна експресия на miRNA-и: *Hs_miR-16_2; *Hs_miR-28_1; *Hs_miR-29c_1; *Hs_miR-96_1; *Hs_miR-142-3p_2; *Hs_miR-142-5p_1; *Hs_miR-144_4; *Hs_miR-155_2; *Hs_miR-191_1; *Hs_miR-199a_1; *Hs_miR-363_1; *Hs_miR-451_1; *Hs_miR-1228-3p_1 и контролни: *Hs_RNU6-2_1; Ce_miR-39_1 при IBD пациенти с болест на Крон в активност и ремисия, при язвен колит в активност и ремисия и при здрави доброволци.

Експресията на разглежданите miRNAs се различава при пациентите с БК и ЯК. При пациентите с БК експресията е сигнификантно по-висока от тази при пациентите с ЯК. 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. 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. Интестиналните усложнения и екстраинтестиналните прояви корелират с различни miRNAs при пациентите с БК и ЯК. 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). 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. 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. При лечение с азатиоприн пациентите с БК имат 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. 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. 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. 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 свързан с появата на IBD, но дефицитът на витамин D има висока честота на разпространение сред пациентите с IBD.

В съвременната медицина miRNAs намират все по-широко приложение като неинвазивни биомаркери от диагностицирането до проследяването хода на различни заболявания, включително и IBD. От друга страна miRNAs намират приложение и в иновативни терапии при редица болести. Докато в литературата съществуват множество публикации за приложението на miRNAs в диагностиката и лечението на различни онкологични заболявания, то в областта на имуномедианите болести и IBD публикациите са ограничени с противоречиви резултати, различни панели и методики на екстракция на miRNAs, различни популации от пациенти с различна давност на заболяването и поставени в различни терапевтични режими. 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. Резултатите от настоящото изследване показаха, че в избрания панел от miRNAs има такива, които са специфични за оценка на активност и ремисия, както и за разграничаване на пациентите според Монреалската класификация, така и при използваните различни оценъчни системи и прилагани терапевтични режими. Поради липсата на валидирани стойности бяха определени прагови стойности на miRNAs при здрави контроли, който послужиха за ориентир в посоката на експресия и въз основа на тези резултати се установи, че при пациентите с БК има свръхекспресия на разглежданите miRNAs, докато при пациентите с ЯК експресията е понижена, доближаваща се до праговите стойности на здравите контроли. Установиха се различни miRNA-подписи за активност и ремисия на двете заболявания, като за БК специфичната miRNA за постигната ремисия е miR-28, чиято експресия е повишена, докато повишената експресия на miR-29c и miR-142-5p са специфични за постигната ремисия при пациентите с ЯК. От друга страна с активност на БК се свързва свръхекспресията на шест miRNAs (miR-16, miR-29c, miR-96, miR-142-3p, miR-191 и miR-451), докато при пациентите с ЯК има само една специфична miRNA, чиято повишена експресия се свързва с активност (miR-155).

Тънкочревната локализация се свързва с повишена експресия на четири miRNAs (miR-28, miR-142-5p, miR-191 и miR-199a), докато дебелочревната локализация корелира с повишената експресия на miR-155 и miR-1228-3p. От друга страна при общирен обхват има свръхекспресия на miR-96. При пациенти с пенетриращ фенотип има свръхекспресия на miR-142-3p, miR-142-5p и miR-1228-3p. При пациентите с ЯК и проктит се наблюдава понижена експресия на miR-199a, която се доближава до установената прагова стойност за здрави контроли. Понижена експресия на miR-96 се

установява при пациентите с лявостранен колит, докато при тези с обширно засягане на дебелото черво има свръхекспресия на miR-155. Свръхекспресията на miR-155, miR-191 и miR-199a е рисков фактор за развитието на хронично персистираща форма на протичане на ЯК. Изследването на експресията на разглежданите miRNAs според интестиналните усложнения и екстраинтестинални прояви показва разнопосочност на резултатите при пациентите с ЯК и БК.

Едно от големите предизвикателства пред клинициста е при дебют на IBD да разграничи промените, установени чрез образните и клинични методи с каква давност са. При пациентите с БК повишената експресия на miR-96 се свързва с давност на заболяването до 5 г., а повишената експресия на miR-28 е свързана с по-голяма давност на заболяването. При пациентите с ЯК прогностична роля за давност на заболяването до 6 г. има повишената експресия на miR-155 и miR-144, които в повечето случаи са свързани с активна болест. От гледна точка на прилаганото лечение при пациентите с БК на биологична терапия може да се каже, че е постигната ремисия при повишената експресия на miR-28, докато понижената експресия на тази miRNA при лечение с имunosупресори (Азатиоприн) показва, че това лечение не е довело до ремисия. Лечението с 5-АСА и кортикостероиди се свързва с персистираща активност на болестта и повишена експресия на miR-96 и miR-144. При пациентите с ЯК лечението с биологична терапия и имunosупресори (Азатиоприн) води до постигане на ремисия и понижена експресия на miR-96 и miR-1228-3p до стойности близки до и под праговете. Терапията с 5-АСА е ефективна при пациентите с ЯК тъй като се наблюдава понижена експресия на miR-16 и miR-142-5p, които са свръхекспресирани при активност. При лечение с кортикостероиди за постигане на ремисия има свръхекспресия на miR-142-3p и miR-155, които в настоящото изследване се свързват с активна болест. Ограниченията в това проучване са малкият брой пациенти, отсъствието на пациенти с БК и висока активност на заболяването, различната давност на болестта и факта, че проучването показва моментната експресия на miRNAs. Поради ограничения брой изследвания в областта на IBD са необходими обширни кохортни проучвания, които да валидират установените резултати и да разгледат промените на съответните miRNAs в динамика.

За пръв път в България е отразено подробно и изчерпателно приложението на miRNAs при възрастни пациенти с IBD. Извършено е достоверно, точно и подробно описание на експресията на miRNAs при IBD пациенти в стадий на ремисия. Изчерпателно е отразена експресията на miRNAs според характеристиката на пациентите с IBD и провежданото лечение. 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, локализация, форма на протичане и проведено лечение. Извършен е задълбочен анализ на експресията на miRNAs според нивата на Витамин D. За пръв път в България е изследван панел от miRNAs за оценка на IBD при възрастни пациенти. За пръв път в България при възрастни пациенти с IBD е изследвана ролята на miRNAs, които са доказали своята ефективност за характеризиране пациенти с онкологични заболявания (miR-16, miR-28, miR-96, miR-155, miR-199, miR-363 и miR-451). За пръв път в България е описана експресията на изследваните miRNAs спрямо прилаганата терапия при пациенти с IBD. За пръв път в България е доказана зависимост между експресията на определени miRNAs и дефицита на Витамин D при пациенти с IBD.

Abstract: Inflammatory bowel diseases (IBD) are complex diseases with unclear pathogenesis. At the heart of IBD is chronic inflammation and altered immune responses. Traditionally, the monitoring of patients with IBD has been somewhat complicated by the need to apply repeated invasive methods (endoscopic procedures with biopsies). Microribonucleic acids (microribonucleic acids - miRNAs) are small 21-24 nucleotide double-stranded RNA molecules that, with the help of a complex of proteins, can cause the cutting of certain informative RNAs (iRNAs) molecules that are their targets. This process caused RNA silencing of the corresponding genes. These small non-protein-coding RNAs in cells are called microribonucleic acids. Multiple studies have revealed that miRNAs play an essential role in each stage of inflammation. They are involved in the differentiation, regulation and cellular signaling of the innate and adaptive (acquired) immune system, control of enterocyte barrier function, negative feedback on various signaling pathways related to inflammation, control of the processes of apoptosis and autophagy, dysplasia, cell death, division and angiogenesis. Data from the literature remain quite controversial due to the different sources of miRNAs (colonic mucosa, ileum, peripheral blood, feces, saliva), the patients from whom the respective samples were taken were in the active or remission stage, with different duration of the disease and therapeutic regimens. Considering all these features, as well as the opportunities provided by the studies in the field of miRNA expression in patients with IBD, the need arose to study them among a group of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) in order to the role of their expression in diagnosis, follow-up and treatment was determined. Seventy patients with IBD, divided into 2 groups of 35 patients, respectively with CD 35 (20 with active CD and 15 in remission) and with UC 35 (20 with active UC and 15 in remission) participated in the

clinical study, who passed through the Clinic of gastroenterology from 04.2019 to 10.2019. Thirty healthy volunteers aged 18 to 42, who have no history of diseases, do not take any medication, and after familiarizing themselves with the conditions for participation in a clinical study, have signed an informed consent to participate in the clinical study, also participate in the clinical study. Quantitative measurement of the serum expression level of miRNAs was performed in all: *Hs_miR-16_2; *Hs_miR-28_1; *Hs_miR-29c_1; *Hs_miR-96_1; *Hs_miR-142-3p_2; *Hs_miR-142-5p_1; *Hs_miR-144_4; *Hs_miR-155_2; *Hs_miR-191_1; *Hs_miR-199a_1; *Hs_miR-363_1; *Hs_miR-451_1; *Hs_miR-1228-3p_1 and control: *Hs_RNU6-2_1; Ce_miR-39_1 in IBD patients with Crohn's disease in activity and remission, in ulcerative colitis in activity and remission, and in healthy volunteers. The expression of the considered miRNAs differed between CD and UC patients. In the CD patients, the expression was significantly higher than that in the UC patients. When examining the expression of miRNAs in the two groups of patients according to disease activity, a difference was found not only in the expression of individual miRNAs, but also a disease-specific miRNA signature stood out. According to localization (miR-199a, miR-96 and miR-155 for UC and miR-28, miR-142-5p, miR-191, miR-199a, miR-155, miR-1228-3p and miR-96 for CD) and course pattern (miR-155, miR-191 and miR-199a for UC and miR-16, miR-28, miR-142-3p, miR-142-5p and miR-1228-3p for CD) are established different miRNAs for the two diseases with different direction of expression relative to the threshold values. The intestinal complications and extraintestinal manifestations correlate with different miRNAs in CD and UC patients. The age of the disease correlates with the increased expression of different miRNAs in the patients with CD (miR-28 and miR-96) and UC (miR-144 and miR-155). Under corticosteroid treatment, increased expression of miR-96 (CD), miR-142-3p(UC) and miR-155(UC) was observed, which are specific to the particular disease. In UC patients, 5-ASA therapy was associated with decreased expression of miR-16 and miR-142-5p, whereas in CD patients there was increased expression of miR-144. When treated with azathioprine, CD patients had decreased expression of specific miRNAs (miR-28, miR-142-3p and miR-1228-3p), while in UC patients miR-96 expression was below the threshold value determined in healthy individuals. The biologic therapy in CD patients correlated with increased miR-28 expression, while in UC patients, miR-1228-3p values approached threshold values in healthy individuals. Increased expression of miR-28 in CD patients is a specific marker of achieved remission and correlates with decreased levels of CRP, FCP, achieved remission assessed by CDAI, normal level of serum iron, vitamin B12 and vitamin D. There is a relationship between the serum expression of miR-142-5p, miR-96, miR-199a and vitamin D levels in IBD patients. It is still unclear whether vitamin D

deficiency is associated with the onset of IBD, but vitamin D deficiency has a high prevalence among IBD patients. In contemporary medicine, miRNAs are increasingly used as non-invasive biomarkers from diagnosis to monitoring the course of various diseases, including IBD. On the other hand, miRNAs are also used in innovative therapies for a number of diseases. While there are numerous publications in the literature on the application of miRNAs in the diagnosis and treatment of various oncological diseases, in the field of immune-mediated diseases and IBD the publications are limited with conflicting results, different panels and miRNAs extraction methods, different patient populations with different ages of the disease and placed in different therapeutic regimens. This significantly complicates the comparison of data and the selection of an appropriate panel of miRNAs to be validated for distinguishing CD from UC and healthy controls in the Bulgarian population. The results of the present study showed that in the selected panel of miRNAs there are those that are specific for the assessment of activity and remission, as well as for the differentiation of patients according to the Montreal classification, as well as for the different assessment systems used and therapeutic regimens applied. Due to the lack of validated values, threshold values of miRNAs in healthy controls were determined, which served as a guide in the direction of expression, and based on these results, it was found that in CD patients there is an overexpression of the considered miRNAs, while in UC patients the expression is decreased, approaching the threshold values of healthy controls. Different miRNA-signatures were found for activity and remission of the two diseases, and for CD the specific miRNA for achieved remission was miR-28, whose expression was increased, while increased expression of miR-29c and miR-142-5p are specific for achieved remission in the patients with UC. On the other hand, the overexpression of six miRNAs (miR-16, miR-29c, miR-96, miR-142-3p, miR-191 and miR-451) was associated with CD activity, while in patients with UC there was only one specific miRNA whose increased expression is associated with activity (miR-155). Small intestinal localization was associated with increased expression of four miRNAs (miR-28, miR-142-5p, miR-191 and miR-199a), while large intestinal localization correlated with increased expression of miR-155 and miR-1228-3p. On the other hand, there is an overexpression of miR-96 in a gastrointestinal tract large involvement. In patients with a penetrant phenotype, miR-142-3p, miR-142-5p and miR-1228-3p were overexpressed. In the patients with UC proctitis, decreased expression of miR-199a was observed, approaching the established threshold value for healthy controls. Decreased expression of miR-96 was found in patients with left-sided colitis, while in those with extensive colonic involvement, miR-155 was overexpressed. Overexpression of miR-155, miR-191 and miR-199a is a risk factor for the development of a chronic persistent form of UC. The study of

the expression of the considered miRNAs according to the intestinal complications and extraintestinal manifestations showed divergent results in the patients with UC and CD. One of the great challenges for the clinician is at the onset of IBD to establish how long is IBD duration, according to the changes detected by imaging and clinical methods. In CD patients, increased miR-96 expression was associated with disease duration up to 5 years, and increased miR-28 expression was associated with longer disease duration. In UC patients, the increased expression of miR-155 and miR-144, which in most cases are associated with active disease, has a prognostic role for the duration of the disease up to 6 years. From the point of view of the treatment applied in CD patients on biological therapy, it can be said that remission was achieved in the increased expression of miR-28, while the decreased expression of this miRNA in the treatment with immunosuppressants (Azathioprine) shows that this treatment is not resulted in remission. Treatment with 5-ASA and corticosteroids was associated with persistent disease activity and increased expression of miR-96 and miR-144. In patients with UC, treatment with biological therapy and immunosuppressants (Azathioprine) resulted in remission and decreased expression of miR-96 and miR-1228-3p to values close to and below the threshold. 5-ASA therapy was effective in the UC patients as decreased expression of miR-16 and miR-142-5p, which are overexpressed in activity, was observed. In treatment with corticosteroids to achieve remission had overexpression of miR-142-3p and miR-155, which in the present study were associated with active disease. In patients with UC, treatment with biological therapy and immunosuppressants (Azathioprine) resulted in remission and decreased expression of miR-96 and miR-1228-3p to values close to and below the threshold. 5-ASA therapy was effective in UC patients as decreased expression of miR-16 and miR-142-5p, which were overexpressed in activity, was observed. When treated with corticosteroids to achieve remission, there was overexpression of miR-142-3p and miR-155, which in the present study were associated with active disease. The limitations of this study are the small number of patients, the absence of CD patients with high disease activity, the different duration of the disease, and the fact that the study shows the cross-sectional status of the expression of miRNAs. Due to the limited number of studies in the field of IBD, extensive cohort studies are needed to validate the established results and examine the changes of the relevant miRNAs during the evolution of IBD. For the first time in Bulgaria, the application of miRNAs in IBD adult patients is reflected in detail and comprehensively. A reliable, accurate and detailed description of the expression of miRNAs in IBD patients in remission was performed. The expression of miRNAs according to the characteristics of IBD patients and the treatment performed is comprehensively. Threshold values were determined to discriminate the

expression of miRNAs. A specific profile of CD and UC patients was drawn up based on the expression of miRNAs. Specific miRNAs for remission and activity, localization, course and treatment were identified. An in-depth analysis of the expression of miRNAs according to Vitamin D levels was performed. For the first time in Bulgaria, a panel of miRNAs was studied for the evaluation of IBD adult patients. For the first time in Bulgaria, in IBD adult patients, was investigated the role of miRNAs, which have proven their effectiveness in characterizing cancer patients (miR-16, miR-28, miR-96, miR-155, miR-199, miR-363 and miR-451). For the first time in Bulgaria, the expression of the studied miRNAs in relation to the applied therapy in IBD patients has been described. For the first time in Bulgaria, a correlation between the expression of certain miRNAs and Vitamin D deficiency in IBD patients has been proven.

В4. Хабилизационен труд = научни публикации (не по-малко от 10) в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

1. М. Георгиева, Кр. Колева, Н. Рашева, И. Красналиев, **А. Атанасова**, Д. Герова, Р. Панчева-Димитрова, М. Московска. Неалкохолна мастна чернодробна болест у деца и юноши. Педиатрия, 2017;(1):13-17. ISSN: 0479-7876 (**Scopus**)

Резюме: Обзорът е посветен на неалкохолна мастна чернодробна болест (НАМЧБ) и неалкохолния стеатохепатит (НАСХ) в детска възраст. Честотата в детска възраст на НАМЧБ е 13-20%, на НАСХ - 3%. Това е болест на всички – независимо от пол (но по-често боледуват жените), етническа принадлежност, възраст (пик 40-59г.). Рисковите фактори за НАМЧБ са затлъстяването, захарния диабет тип 2, инсулиновата резистентност, хипертриглицеридемията, бързото отслабване или прехранване и др. НАМЧБ е „тихо“ чернодробно заболяване, без никакъв специфичен клиничен белег, вкл. и в детска възраст. Болните имат лесна уморяемост (60%), тежест в дясно подребрие (35%) или нямат никакви оплаквания (в около 25%). В 40-50% от случаите се установява хепатомегалия. Триадата от артериална хипертония, повишени стойности на АЛАТ и инсулинова резистентност е клинично-биологичен маркер за НАСХ. Сред биомаркерите, СК-18 се разглежда като най-обещаващ за откриване на НАСХ. Диагнозата на НАМЧБ може обаче да бъде поставена единствено хистологично. Представени са алгоритми за диагностика на НАМЧБ и НАСХ. Има две основни направления за лечението на заболяването: 1/намаляване на стеатозата и 2/намаляване на възпалението. Болестта

прогресира бавно до цироза (65-75 % от криптогенните цирози са в резултат от прогресия на НАСХ) и нейните усложнения, включително и до хепатоцелуларен карцином.

Abstract: This review is encompassing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in children and adolescents – frequency, etiology, pathogenesis, clinical signs, accompanying conditions, diagnosis, treatment, prognosis. The frequency of NAFLD in children is 13-20%, NASH -3%. The disease is not sex-specific, but more often women are affected, it is not related to ethnicity, its peak is in 40-59 olds. Risk factors of NAFLD are obesity, diabetes type 2, insulin resistance, hyperglycemia, quick weight loss or over feeding, etc. NAFLD is a “silent” liver disease, without specific clinical symptoms, including in early age. The affected exhibit fatigue (60%), feeling of heaviness under the ribs on the right side of the ribcage (35%) or do not have any complains (25%). 40-50% of the patients have hepatomegaly. The combination of arterial hypertonia, high levels of ALAT and insulinresistance is a clinical/biological marker of NASH. CK-18 is also considered one of the most promising markers for NASH diagnosis. NAFLD on the other hand can be determined only histologically. Here we are describing algorithms for diagnostics of NAFLD and NASH. There are two main courses of treatment: 1/ decrease of steatosis and 2/ decrease of inflammation. NAFLD and NASH slowly progress to cirrhosis (65-75 % of cryptogenic cirrhosis are result of progressing NASH) and exhibit its complications, including hepatocellular carcinoma.

2. Yordanova M, Geroва D, **Atanassova A**, Galunska B. Adenosine Deaminase as a Useful Biomarker for Diagnosis and Monitoring of Inflammatory Bowel Disease. Clinical Laboratory. 2020 Jul;66(7). DOI: 10.7754/clin.lab.2019.191124. PMID: 32658411 (**Web of Science, Scopus**), (IF 1.1)

Abstract: Background: Inflammatory bowel disease (IBD) is a multifactorial immunologically mediated disorder characterized by repeated cycles of exacerbations and remissions. Diagnosis and monitoring of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) as common types of IBD require the usage of unpleasant invasive methods such as colonoscopy and cross-sectional imaging. Development of a non-invasive biomarker panel including different inflammatory parameters for evaluation of various aspects of gut inflammation and disease course is a priority task. In addition to the well-known inflammatory markers serum C-reactive protein (CRP) and fecal calprotectin (FC), adenosine deaminase (ADA) could be a promising candidate-biomarker. ADA has been shown to increase in several inflammatory conditions, but little is

known about its significance in IBD. This preliminary research aims to study the serum levels of ADA in IBD patients and to evaluate its ability to adequately reflect the gut inflammatory process. Methods: Fifty-four IBD patients (40 with UC and 14 with CD) and 50 controls were enrolled in the study. Routine laboratory parameters such as white blood cells (WBC) count, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and CRP were used. The specific biomarker for intestinal inflammation FC was measured by sandwich immunoassay (BÜHLMANN) and ADA activity - by two-step enzyme method (BioSystems). Results: The median [IQR: 25th - 75th percentile] ADA values in IBD patients were significantly higher than those in the controls (18.7 U/L [15.4 - 22.5] vs. 9.10 U/L [7.1 - 11.2] respectively; $p < 0.0001$). A significant difference was obtained when comparing median ADA values in patients with active disease (20.4 [17.8 - 25.3] U/L) with those in patients with mild form of the disease or in remission (15.3 [13.0 - 16.0]; $p < 0.0001$). A strong positive correlation between ADA and FC ($r = 0.63$; $p < 0.0001$) and moderate positive correlation between ADA and CRP ($r = 0.46$; $p < 0.001$) were observed. ROC-curve analysis revealed good ability of ADA to discriminate not only IBD patients from healthy individuals, but also patients with active disease and those in remission/mild form. Conclusions: The present study revealed that ADA levels were significantly increased in IBD patients. Together with FC and CRP, ADA could be used as an effective biomarker for assessment of intestinal inflammation and as a potential indicator for disease activity.

Резюме: Предистория: Възпалителните заболявания на червата (IBD) са многофакторни имуномедиирани заболявания, характеризиращи се с повтарящи се цикли на обостряния и ремисии. Диагностиката и проследяването на улцерозния колит (УК) и болестта на Crohn (БК) като често срещани видове IBD изискват използването на неприятни инвазивни методи като колоноскопия и напречни образни методи на изследване. Разработването на неинвазивен биомаркерен панел, включващ различни възпалителни параметри за оценка на различни аспекти на чревното възпаление и хода на заболяването, е приоритетна задача. В допълнение към добре познатите възпалителни маркери серумен С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин (FC), аденозин деаминазата (ADA) може да бъде обещаващ кандидат-биомаркер. Доказано е, че ADA се увеличава при различни възпалителни състояния, но малко се знае за значението му при IBD. Това предварително изследване има за цел да проучи серумните нива на ADA при пациенти с IBD и да оцени способността му да отразява адекватно възпалителния процес на червата. Методи: Петдесет и четири пациенти с IBD (40 с УК и 14 с БК) и 50 контроли бяха включени в проучването. Използвани са рутинни лабораторни параметри като брой на белите кръвни клетки (WBC), скорост на утаяване на еритроцитите (ESR) и CRP.

Специфичният биомаркер за чревно възпаление FC е измерен чрез сандвич имуноанализ (BÜHLMANN), а активността на ADA - чрез двуетапен ензимен метод (BioSystems). Резултати: Средните [IQR: 25-ти - 75-ти персентил] стойности на ADA при пациенти с IBD са значително по-високи от тези при контролите (18,7 U/L [15,4 - 22,5] спрямо 9,10 U/L [7,1 - 11,2] съответно; $p < 0,0001$). Значителна разлика се получава при сравняване на средните стойности на ADA при пациенти с активно заболяване (20,4 [17,8 - 25,3] U/L) спрямо тези при пациенти с лека форма на заболяването или в ремисия (15,3 [13,0 - 16,0]; $p < 0,0001$). Наблюдава се силна положителна корелация между ADA и FC ($r = 0,63$; $p < 0,0001$) и умерена положителна корелация между ADA и CRP ($r = 0,46$; $p < 0,001$). Анализът на ROC-кривата разкрива добра способност на ADA да разграничава не само пациенти с IBD от здрави индивиди, но също така и пациенти с активно заболяване и такива в ремисия/лека форма. Заключение: Настоящото проучване разкрива, че нивата на ADA са значително повишени при пациенти с IBD. Заедно с FC и CRP, ADA може да се използва като ефективен биомаркер за оценка на чревно възпаление и като потенциален индикатор за активност на заболяването.

3. **Atanassova A.** Serum expression of microRNA-142 in a cohort of Bulgarian patients with inflammatory bowel diseases. *Trakia Journal of Sciences*, 2021, vol 19, No 2, pp 156-163, ISSN 1313-3551 (online) doi:10.15547/tjs.2021.02.008 (**Web of Science** (CABI))

Abstract: The study aims to assess the expression of serum miRNA-142_3p and miRNA-142_5p in IBD patients and its correlation with disease extent, activity and severity. It was performed on 35 patients with ulcerative colitis (UC), 35 patients with Crohn's disease (CD) and 30 healthy controls. Serum miRNA-142 expression was assessed using reverse transcriptase quantitative real time PCR (RT-qPCR), and then correlated with that of a group of 30 healthy subjects. It was also correlated with disease extent and disease activity and severity indices (CDAI, Montreal classification, Partial Mayo score). The patients' group showed mean serum miR-142_3p expression of 2.69 ± 1.96 for CD, 1.66 ± 0.90 for UC and 1.25 ± 0.91 for the control group and serum miR-142_5p expression of 2.42 ± 2.08 for CD, 1.61 ± 1.12 for UC and 1.21 ± 0.78 for the control group with a significant difference between groups. Conclusion: The expression of miR-142_3p and miR-142_5p was significantly higher in patients with CD compared to patients with UC and the control group.

Key words: miR-142, ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases

Резюме: Проучването има за цел да оцени експресията на серумната miRNA-142_3p и miRNA-142_5p при пациенти с IBD и нейната корелация със степента, активността и тежестта на заболяването. Извършено е на 35 пациенти с улцерозен колит (UC), 35 пациенти с болест на

Crohn (CD) и 30 здрави контроли. Серумната експресия на miRNA-142 беше оценена с помощта на количествена PCR в реално време с обратна транскриптаза (RT-qPCR) и след това корелирана с тази на група от 30 здрави субекта. Също така бе оценена връзката между серумната експресия на съответните miRNA-142_3p и miRNA-142_5p и индексите на активността и тежестта на заболяването (CDAI, Монреалска класификация, частичен резултат на Mayo). Групата пациенти показва средна серумна експресия на miR-142_3p от $2,69 \pm 1,96$ за CD, $1,66 \pm 0,90$ за UC и $1,25 \pm 0,91$ за контролната група и серумна експресия на miR-142_5p от $2,42 \pm 2,08$ за БК, $1,61 \pm 1,12$ за ЯК и $1,21 \pm 0,78$ за контролната група със значима разлика между групите. Заключение: Експресията на miR-142_3p и miR-142_5p е значително по-висока при пациенти с БК в сравнение с пациенти с ЯК и контролната група.

4. Atanassova A. Specific finger print of microribonucleic acid-28 in the cohort of Bulgarian patients with IBD. Bulgarian Medical Journal, XI, 2021, 1, 39-44, (Web of Science (CABI))

Резюме. Хроничното продължително възпаление играе ключова роля за стимулиране на туморогенезата и прогресията към колоректален карцином, но все още има неяснота по отношение на събитията, свързани с малигнената трансформация. miRNAs могат да действат като туморни супресори, онкогени или и като двете в зависимост от конкретното заболяване. Цел на това проучване е да се оцени серумната експресия на miR-28 при ХВБЧ пациенти и корелацията на тази miRNA с активността, тежестта, разпространението на възпалителния процес по хода на гастроинтестиналния тракт и фенотипната изява на съответната болест. Материал и методи: Обхванати са 35 последователни пациенти с ЯК, 35 пациенти с БК и контролна група от 30 здрави лица. При всички е изследвана серумната експресия на miR-28_1 чрез обратна транскриптаза-количествена верижна полимеразна реакция в реално време PCR (RT-qPCR). Резултатите са обработени статистически със SPSS v. 20.0, като са използвани вариационен, дисперсионен, корелационен, сравнителен и ROC curve анализ. Резултати: Установи се, че при пациентите с БК в ремисия понижените нива на циркулиращата miR-28 се свързват с локализация дебело черво (L2) и разпространен обхват – тънко и дебело черво (L3) и възпалителен фенотип (B1), а при пациенти с ЯК в ремисия понижените нива на експресия на miR-28 са свързани с разпространен обхват на болестта ляв колит (E2) и панколит (E3). Според извършения мултивариационен анализ при 26.7% от пациентите с ХВБЧ в това проучване се съчетават основните рискови фактори за развитието на КА-КРК и ниски циркулиращи нива на miR-28. В заключение може да се каже, че от една страна, са необходими проучвания и сред други популации ХВБЧ пациенти, които да

потвърдят данните от настоящото проучване. От друга страна – при всички групи пациенти, които притежават рискови фактори, успоредно с мониторирането посредством класическите методи, е важно да се проследяват нивата на експресия на miR-28 при различни терапевтични режими.

Ключови думи: miR-28, язвен колит, болест на Крон, туморогенеза, хронични възпалителни болести на червата

Specific finger print of microribonucleic acid-28 in the cohort of bulgarian patients with IBD - Bulgarian medical journal (Български медицински журнал), 15, 2021, №1, 39-44.

Abstract. Long-term chronic inflammation plays a key role in stimulating tumorigenesis and the progression to colorectal cancer but there is still uncertainty regarding malignant transformation events. miRNAs can act as tumor suppressors, oncogenes, or both, depending on the particular disease. The aim of this study was to evaluate the serum expression of miR-28 in IBD patients and the correlation of this miRNA with the activity, severity, and prevalence of the inflammatory process along the gastrointestinal tract and the phenotypic manifestation of the respective disease. Material and methods: 35 consecutive patients with UC, 35 patients with CD and a control group of 30 healthy subjects were studied. In all serum miR-28_1 expression was tested with reverse transcriptase-quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR). The results were statistically processed with SPSS v. 20.0 using variation, dispersion, correlation, comparative and ROC curve analyses. Results: It was determined that in patients with CD in remission, decreased levels of circulating miR-28 are associated with localization of the colon (L2) and widespread range – small and large intestine (L3) and inflammatory phenotype (B1); and in patients with UC in remission, decreased miR-28 expression levels are associated with a common range of disease – left colitis (E2) and pancolitis (E3). According to the performed multivariate analysis, 26.7% of IBD patients in the study combined the main risk factors for the development of colitis-associated colorectal cancer (CA-CRC) and low circulating levels of miR-28. In conclusion, on the one hand, further studies are needed among other populations of IBD patients to confirm the data from the present study. On the other hand, in all groups of patients who have risk factors, in parallel with the monitoring by classical methods, it is important to monitor the levels of miR-28 expression in different therapeutic regimens.

Key words: miR-28, ulcerative colitis, Crohn's disease, tumorigenesis, chronic inflammatory bowel disease

5. **Atanassova A.** Expression of microribonucleic acid-144 among Bulgarian patients with inflammatory bowel disease. Original articles. Medical review, 2021, 57, 3, 33-41, (**Web of Science (CABI)**)

Резюме: От публикуваните литературни данни става ясно, че miR-144-3p има участие в нарушената епително-бариерна функция на интестиналния тракт, инхибира активацията на автофагията, разпознава гена за глюкокортикоидния рецептор и повишава експресията си сред пациентите, които са чувствителни към глюкокортикоидно лечение. Тези характеристики на miR-144-3p я правят потенциален неинвазивен биомаркер за оценка на възпалението и отговора на лечението при пациентите с ХВБЧ. Целта на настоящото изследване е да се оцени ролята на серумната експресия на miR-144 при пациентите с язвен колит (ЯК) и болест на Крон (БК). Материал и методи: Включени са 35 пациенти с ЯК, 35 пациенти с БК и контролна група от 30 здрави лица. При всички е изследвана серумната експресия на miR-144 чрез обратна транскриптаза-количествена верижна полимеразна реакция в реално време PCR (RT-qPCR). Резултати: При активност на ХВБЧ се установи съществена разлика в експресията на miR-144, която е значително по висока при пациентите с БК спрямо тези с ЯК и здрави контроли. Пациентите с БК, с тънкочревна локализация (L1), с възпалителен фенотип (B1) на клинична изява и ИТМ < 25 kg/m² имат повишена експресия на Hs_miR-144_4 спрямо здравите контроли. Установено бе, че при пациенти с БК повишената експресия на miR-144 корелира с лечението с mesalazine. При пациентите с ЯК, панколит (E3), хронично рецидивиращата форма на протичане, интестиналните усложнения и екстраинтестиналните прояви се установи повишена експресия на Hs_miR-144_4 спрямо здравите контроли. Заключение: Тези резултати биха могли да се използват за следващи проучвания при по-големи кохорти от пациенти с ХВБЧ, за да се потвърди ролята на експресията на miR-144 като нов неинвазивен биомаркер.

Ключови думи: микрорибонуклеинова киселина 144_4, хронични възпалителни заболявания на червата, болест на Крон, язвен колит

Expression of microribonucleic acid-144 among Bulgarian patients with inflammatory bowel disease. – Medical review (Медицински преглед), 57, 2021, № 3, 33-41.

Abstract: From the published data in literature, it is clear that miR-144-3p is involved in the impaired epi-thelial-barrier function of the intestinal tract, inhibits the activation of autophagy, recognizes the gluco-corticoid receptor gene and increases its expression among patients who are sensitive to glucocorticoid therapy. These characteristics of miR-144-3p make it a potential non-invasive biomarker for assessing inflammation and treatment response in IBD patients. The aim of the present study was to evaluate the role of serum miR-144 expression in patients with UC and CD. Material and methods: 35 patients with UC, 35 patients with CD and a control group of 30 healthy subjects were included. Serum expression of miR-144 by reverse transcriptase, a real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), was tested in all. Results: In IBD activity, a significant difference was found in the expression of miR-144, which was significantly higher in patients with CD compared to the ones with UC and the healthy controls. CD patients, with intestinal localization (L1), with inflammatory phenotype (B1) of clinical manifestation and BMI < 25 kg/m² have increased expression of Hs_miR-144_4 compared to the healthy controls. In CD patients, increased miR-144 expression correlated to mesalazine treatment. In UC patients, pancolitis (E3), chronic recurrent course, intestinal complications and extraintestinal manifestations, an increased expression of Hs_miR-144_4 was observed compared to the healthy controls. Conclusion: These results could be used for further studies in larger cohorts of IBD patients to confirm the role of miR-144 expression as a novel non-invasive biomarker.

Key words: microribonucleic acid 144_4, chronic inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis

6. **Atanassova A.** Circulating microribonucleic acids: new diagnostic and prognostic biomarkers in inflammatory bowel diseases patients. Population health. Bulgarian journal of public health. 2021, Vol 13 (1), 43-59, (**Web of Science (CABI)**)

Abstract: Introduction: The body's inflammatory response is a complex process, which involves the induction of various inflammation-related genes, activation of the immune system, which works to clear pathogens, and to avoid pathological consequences. At least 15% - 20% of all cancers in humans are associated with chronic inflammation. An example of such correlation are Inflammatory Bowel Diseases (IBD). The Aim of this study was to evaluate the

serum expression of a panel of miRNAs: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 and miR-363 in IBD patients and the correlation of these miRNAs with the activity, severity, localization of the inflammatory process in the gastrointestinal tract and the phenotypic manifestation of the respective disease. Material and methods: The study includes 35 consecutive patients with Ulcerative Colitis (UC), 35 patients with Crohn's Disease (CD) and a control group of 30 healthy subjects. In all of them, the serum expression of a panel of miRNAs was studied: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 and miR-363 by reverse transcriptase quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR). Results: In CD patients there was a correlation between miRNAs expression and disease severity (miR-16, miR-155) and the treatment (miR-96). In UC patients, there was a correlation between the expression of some miRNAs and disease activity (miR-16, miR-29, miR-96), course of the disease (miR-155), and current treatment (miR-96). Conclusion: Contradictory data from the research has shown the need for it to continue with well-thoughtout cohort studies in patients at different stages of the disease, placed on different treatment regimens to establish the diagnostic, prognostic and therapeutic role of miRNAs in IBD.

Key words: microribonucleic acids, ulcerative colitis, Crohn's disease, colorectal cancer, inflammatory bowel diseases

Резюме: Въведение: Възпалителният отговор на организма е сложен процес, който включва индуциране на различни, свързани с възпалението гени, активиране на имунната система, която действа в посока изчистване на патогените и избягване на патологични последици. Най-малко 15% – 20% от всички видове рак на човека са свързани с хронично възпаление. Пример за такава връзка са хроничните възпалителни заболявания на червата (ХВБЧ). Цел на това проучване е да се оцени серумната експресия на панел от микроРибонуклеинови киселини (miRNAs): miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 и miR-363 при ХВБЧ пациенти и корелацията на тези miRNA с активността, тежестта, разпространението на възпалителния процес по хода на гастроинтестиналния тракт и фенотипната изява на съответната болест. Материал и методи: Обхванати са 35 последователни пациенти с язвен колит (ЯК), 35 пациенти с болест на Крон (БК) и контролна група от 30 здрави лица. При всички е изследвана серумната експресия на панел от miRNAs: miR-16, miR-29, miR-96, miR-144, miR-155, miR-199 и miR-363 чрез обратна транскриптаза- количествена верижна полимеразна реакция в реално време PCR (RT-qPCR). Резултати: При пациенти с БК се установи връзка между експресията на miRNAs и тежестта на заболяването (miR-16, miR-155),

както и с провежданото лечение (miR-96). При ЯК се установява връзка между експресия на някои miRNAs и активността на заболяването (miR-16, miR-29, miR-96), форма на протичане (miR-155) и проведено лечение (miR-96). Заключение: Противоречивите данни от проведените изследвания доказват необходимостта от продължаване на проучванията с добре обмислени кохортни изследвания сред пациенти в различни стадии на болестта, поставени на различни терапевтични режими, които да утвърдят диагностичната, прогностичната и терапевтична роля на miRNAs при ХВБЧ.

Ключови думи: микрорибонуклеинови киселини, язвен колит, болест на Крон, колоректален карцином, хронични възпалителни болести на червата

7. Георгиева М., Ганева К., Рашева Н., **Атанасова А.**, Шивачев П. Хемангиоми на черния дроб в детска възраст. Педиатрия, 2021, LXI, 4, 38-41(**Scopus**)

Резюме: Представени са два случая от практиката на авторите – с фокален и мултифокален инфантилен чернодробен хемангиом при кърмачета. Направен е анализ на литературата за видовете инфантилни чернодробни хемангиоми, тяхната честота, етиопатогенеза, клинична картина, диагностика, лечение и прогноза.

Abstract: Presented are two cases from the authors' practice - with focal and multifocal infantile hepatic hemanagioma in infants. An analysis of the literature on the types of infantile hepatic hemangiomas, their frequency, etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment and prognosis has been conducted.

8. Georgieva A., **Atanassova A.**, Mirchev M. Rates of latent and active tuberculosis in BGC vaccinated, immunosuppressed Crohn's disease patients from Bulgaria before and during anti-tumor necrosis factor therapy. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2022, 26, pp.9, 2399-2407 (**IF 3.3**), (**Web of Science, Scopus**)

Abstract: Objective: Although the use of anti-tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF- α) agents is highly effective in achieving and maintaining remission in patients with moderate-to-severe IBD, they place the patient at increased risk of developing opportunistic infections, including new cases of tuberculosis infection (TBI) and/or reactivation of latent tuberculosis infection (LTBI). Our study aims to determine the incidence of TBI [active tuberculosis (ATBI) and LTBI] among patients with Crohn's disease (CD) receiving anti-TNF- α therapy. Patients and methods: We performed a retrospective analysis of consecutive CD patients undergoing

anti-TNF- α (infliximab, adalimumab) treatment for a minimum of 6 months, in the period between June 2010 and December 2019, followed-up at a reference IBD center. All patients were HIV negative, and BCG vaccinated. In all patients, ATBI was excluded and all were tested for LTBI prior to initiating a biological treatment. Results: Before starting the biological treatment, we established LTBI in 11/109 (10.1%): 8/11 (72.7%) patients were TST positive, 2/11 (18.2%) were IGRA positive and TST negative, 1/11 (9.1%) were both IGRA and TST positive. In patients undergoing biological therapy with previous negative screening test for tuberculosis, a total of 16/74 (21.6%) patients were newly diagnosed with LTBI. The median induration (not erythema) diameter of TST is 8 (IQR 5-17) mm. Active pulmonary tuberculosis infection, developed in 3/74 (4.1%) patients. One patient developed ATBI on the background of chemoprophylaxis with INH for LTBI. Conclusions: Specialists should thoroughly analyse all patient clinical data, chest X-ray results, epidemiological and BCG status, as well as perform a LTBI screening before initiating immunosuppressive and/or biological treatment. IBD patients have a higher risk of developing TBI in the first 12 months.

Резюме: Цел: Въпреки че употребата на анти-тумор некротизиращ фактор-алфа (анти-TNF- α) е много ефективно средство за постигане и поддържане на ремисия при пациенти с умерена до тежка IBD, това лечение поставя пациента в повишен риск от развитие на опортюнистични инфекции, включително нови случаи на туберкулозна инфекция (TBI) и/или реактивиране на латентна туберкулозна инфекция (LTBI). Нашето проучване има за цел да определи честотата на TBI [активна туберкулоза (ATBI) и LTBI] сред пациенти с болест на Crohn (CD), получаващи анти-TNF- α терапия. Пациенти и методи: Направихме ретроспективен анализ на последователни пациенти с CD, подложени на лечение с анти-TNF- α (инфликсимаб, адалимумаб) за минимум 6 месеца, в периода между юни 2010 г. и декември 2019 г., проследявани в един референтен център за IBD. Всички пациенти са били HIV отрицателни и BCG ваксинирани. При всички пациенти ATBI беше изключена и всички бяха тествани за LTBI преди започване на биологично лечение. Резултати: Преди започване на биологичното лечение установихме LTBI при 11/109 (10,1%): 8/11 (72,7%) пациенти бяха TST (кожен туберкилинов тест) положителни, 2/11 (18,2%) бяха IGRA положителни и TST отрицателни, 1/11 (9,1%) са били както IGRA, така и TST положителни. При пациенти, подложени на биологична терапия с предишен отрицателен скрининг тест за туберкулоза, общо 16/74 (21,6%) пациенти са новодиагностицирани с LTBI. Средният диаметър на индурация (не еритема) на TST е 8 (IQR 5-17) mm. Активна белодробна туберкулозна инфекция, развита

при 3/74 (4,1%) пациенти. Един пациент разви АТБИ на фона на химиопрофилактика с ИНН за LTBI. Изводи: Специалистите трябва задълбочено да анализират всички клинични данни на пациента, резултатите от рентгенография на гръден кош, епидемиологичен и BCG статус, както и да извършат скрининг за ЛТБИ преди започване на имunosупресивно и/или биологично лечение. Пациентите с IBD имат по-висок риск от развитие на ТБИ през първите 12 месеца.

9. **Atanassova A, Georgieva A.** Circulating miRNA-16 in inflammatory bowel disease and some clinical correlations – a cohort study in Bulgarian patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2022; 26: 6310-6315 (**IF 3.3**), (**Web of Science, Scopus**)

Abstract: Objective: The pathogenesis of the inflammatory bowel disease (IBD) includes chronic inflammation and altered immune reactions. There are several publications, reporting that micro ribonucleic acids (miRNAs) may serve as a diagnostic biomarker with a potential to assess inflammation severity and treatment response in IBD patients. The objective of the study is to assess and correlate the serum expression of circulating miR-16 in IBD patients with some clinical parameters, such as extent, activity and severity of the disease. Patients and methods: 70 IBD patients [35 with ulcerative colitis (UC) and 35 with Crohn's disease (CD)] were included in the study. Serum miR-16 expression in both IBD diseases was assessed using reverse transcription quantitative real time PCR (RT-qPCR). Circulating miR-16 levels were also correlated with disease extent, activity and severity indices [Crohn's Disease Activity Index (CDAI), Montreal classification, Partial Mayo score]. Serum expression of miR-16 in the 70 patients was also compared to miR-16 serum levels in 30 healthy control subjects. Results: The patients' group showed mean serum miR-16 expression of 3.07 for CD, 1.97 for UC and 1.61 for the control group of healthy subjects with a significant difference in the expression between groups. There is a significant correlation between increased serum expression of miR-16 and disease activity, extent and severity. Conclusions: The increased miR-16 serum expression correlates with disease activity, intestinal localization of CD, stenotic and penetrating phenotype. MiR-16 could serve as a potential biomarker to assess inflammation.

Резюме: Цел: Патогенезата на възпалителното заболяване на червата (IBD) включва хронично възпаление и променени имунни реакции. Има няколко публикации, които съобщават, че микрорибонуклеиновите киселини (miРНК) могат да служат като

диагностичен биомаркер с потенциал за оценка на тежестта на възпалението и отговора на лечението при пациенти с IBD. Целта на изследването е да се оцени и съпостави серумната експресия на циркулиращия miR-16 при пациенти с IBD с някои клинични параметри, като степен, активност и тежест на заболяването. Пациенти и методи: 70 пациенти с IBD [35 с улцерозен колит (UC) и 35 с болест на Crohn (CD)] бяха включени в проучването. Серумната експресия на miR-16 и при двете IBD заболявания беше оценена с помощта на количествена PCR в реално време с обратна транскрипция (RT-qPCR). Циркулиращите нива на miR-16 също корелират с индексите на степента, активността и тежестта на заболяването [Индекс на активност на болестта на Крон (CDAI), Монреалска класификация, Частичен резултат на Mayo]. Серумната експресия на miR-16 при 70-те пациенти също беше сравнена със серумните нива на miR-16 при 30 здрави контролни субекта. Резултати: Групата на пациентите показва средна серумна експресия на miR-16 от 3,07 за БК, 1,97 за ЯК и 1,61 за контролната група от здрави индивиди със значителна разлика в експресията между групите. Съществува значителна корелация между повишената серумна експресия на miR-16 и активността, степента и тежестта на заболяването. Заключение: Повишената серумна експресия на miR-16 корелира с активността на заболяването, чревната локализация на БК, стенолитичния и пенетриращ фенотип. miR-16 може да служи като потенциален биомаркер за оценка на възпалението.

10. Атанасова А, Рашева Н, Сиромахов М, Монева М, Георгиева М. Ролята на пробиотиците в лечението на метаболитния синдром. Педиатрия, 2023, ISSN 0479-7876, бр.1, 26-29 (Scopus)

Резюме: Въведение. Чревният микробиом играе основна роля в патогенезата на метаболитния синдром (ergo абдоминалното затлъстяване). Пробиотиците, повлиявайки чревния микробиом, могат да учатват в лечението на неалкохолната мастна чернодробна болест, състояние свързано с този синдром. Целта на това проучване е да се направи преглед на литературата, за да се установи ролята на пробиотиците в лечението на неалкохолната мастна чернодробна болест. Материал и методи чрез използване на ключови думи: probiotic, prebiotic, biogenics, head-killed bacteria, inflammation; NAFLD (non alcoholic fatty liver disease); dysbiosis; intestinal permeability, metabolic syndrome в достъпните бази данни Scopus, ScienceDirect, WebofScience, PubMed, UpToDate се търсят резултати, които да установят такава роля. Резултати:

Приложението на пробиотици, пребиотици и биогени може да облекчи метаболитния синдром и от там да се подобри клиничната картина и лабораторните промени при неалкохолната мастна чернодробна болест чрез регулиране на състава на чревния микробиом, потискане на метаболитното възпаление и подобряване на метаболизма на липидите и глюкозата. Заключение. Регулирането на чревния микробиом с пробиотици, пребиотици и биогени може да се окаже ефективна терапевтична стратегия за профилактика и лечение на неалкохолната мастна чернодробна болест, състояние свързано с метаболитния синдром.

Ключови думи: пробиотици, пребиотици, тиндализирани бактерии, възпаление; НАМЧБ; метаболитен синдром.

Abstract: Introduction. The gut microbiome plays a major role in the pathogenesis of the metabolic syndrome (ergo abdominal obesity). Probiotics, by influencing the gut microbiome, may be studied in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, a condition associated with this syndrome. The aim of this study was to review the literature to determine the role of probiotics in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Material and methods by using key words: probiotics, prebiotics, biogenics, head-killed bacteria, inflammation; NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease); dysbiosis; intestinal permeability, metabolic syndrome, the accessible databases Scopus, ScienceDirect, WebofScience, PubMed, UpToDate are searched for results that establish such a role. Results: Administration of probiotics, prebiotics, and biogenics can alleviate metabolic syndrome and thereby improve clinical picture and laboratory changes in nonalcoholic fatty liver disease by regulating gut microbiome composition, suppressing metabolic inflammation, and improving lipid and glucose metabolism. Conclusion. Regulation of the gut microbiome with probiotics, prebiotics and biogenics may prove to be an effective therapeutic strategy for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease, a condition associated with the metabolic syndrome.

Keywords: probiotics, prebiotics, tyndalized bacteria, inflammation; NAFLD; metabolic syndrome.

Г7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

1.(11) Кр. Колева, П. Костадинов, Н. Рашева, М. Чешмеджиев, В. Петров, А. Атанасова, М. Георгиева. Дълбоката венозна тромбоза –усложнение на улцерозен колит в детската възраст:клиничен случай. Педиатрия. ISSN: 0479-7876, 2017, бр.3, 44-45 (Scopus)

Резюме: Улцерозният колит и болестта на Crohn са част от групата на хроничните възпалителни заболявания на червата (ВЗЧ). Имат множество екстраинтестинални

прояви, изявяващи се както като начален симптом, така и като усложнение. Тромбоемболичните усложнения се считат за последица от хиперкоагулабилитета при ВЗЧ, възникващ вследствие на наличието на тромбогенна гастроинтестинална мукоза и увреждане на факторите на кръвосъсирване. Тези усложнения се срещат по-често при възрастни пациенти. В детска възраст има изключително малко на брой описани случаи в специалната литература. Представено е 3 годишно момче, диагностицирано с улцерозен колит (УК) на 2 годишна възраст, развиващо дълбока венозна тромбоза на феморалната и илиачните вени, в хода на лечението на реалпс на заболяването. Обсъдена е клиничната картина, процеса на диагностика и лечението. В заключение тромбозата и тромбоемболията при деца с УК са редки, но при тежък УК трябва да се очакват и при започваща клинична картина, да се започне лечение с нискомолекулни антиагреганти.

Abstract: Ulcerative colitis and Crohn's disease are part of the group of chronic inflammatory bowel disease (IBD). They have many extraintestinal manifestations, manifesting as both an initial symptom and a complication. Thromboembolic complications are considered to be a consequence of hypercoagulability in IBD, resulting from the presence of a thrombogenic gastrointestinal mucosa and impairment of the coagulation factors. These complications are more common in adult patients. In childhood, there are very few cases described in the literature. A 3-year-old boy is presented. He is diagnosed with ulcerative colitis (UC) at the age of 2 years, he develops a deep vein thrombosis of the femoral and iliac veins, in the course of treatment of real-life disease. The clinical picture, the process of diagnosis and treatment are discussed. In conclusion, thrombosis and thromboembolism in children with UC are rare, but in severe UC should be expected. In the beginning of the clinical picture it must begin treatment with low molecular weight antiplatelet agents.

2.(12) A Georgieva, A Atanassova, I Kotzev. Clinical course of Crohn's disease followed up in a period of six years in one reference centre. JOURNAL OF CROHNS & COLITIS, 2018, vol 12, issue suppl 1, February 2018, S246, (IF 7.8), (Web of Science)

Abstract: Background: Many studies have shown that the late diagnosis is related to the development of complications and poor prognosis for Crohn's disease (CD). The aim of our study is to perform a retrospective analysis of the clinical course of CD in patients hospitalised in one reference clinical centre for a period of 6 years. Methods: For a period of 6 years (2011–2017), the 140 patients were divided into two groups: group I - 108 (77.10%) diagnosed with CD within one year of the onset of complaints and group II - 29 (20.70%) who were diagnosed within 24 months of the onset of complaints. There was a follow-up of the clinical course of the disease, the occurrences of extra-intestinal manifestations, intestinal complications and the therapy performed. Results: There is no

significant difference between the two study groups in terms of CD activity (assessed via the CDAI), the Montreal classification, the received treatment and the intestinal complications. A significant difference was found with respect to the average number of hospitalisations (4 for group I and 6 for group II, $p < 0.05$), the EIM frequency (group II prevalence - 95.8%), the course of the disease and perianal disease. In group I 35% of patients with colon localisation (L2) on debut progressed in the first year to ileocolonic (L3). In the first year, perianal disease (p) increased to 22% and in the sixth year it reached 70%. The penetrating and stricturing form of the disease (B2 and B3) reached 21% in the first year, while in the sixth year it was already 60.7% (Table 1).

Table 1. Course of CD according to the Montreal classification of patients in group I and II in debut at years 1, 3 and 6.

		Group I - Up to 12 months (n=108)						Group II ≥ 24 months (n=29)					
Course		DEB	B1	B2	B3	B2+B3	P	DEB	B1	B2	B3	B2+B3	P
1 year	B1	70,0	68.4	13.2	2.6	2.6	13.2	60.6	63.6	9.1	9.1	9.1	9.1
	B2	14,0	36.4	36.4		18.2	9.0	18.2	33.3	33.3	33.3		
	B3	10,0	50.0		50.0			3.0			100		
	B2+B3	2,0				100		-					
	P	4,0	33.3				66.7	18.2	66.8		16.6		16.6
3 year	B1		57.7	15.4	7.7	7.7	11.5		50.0	10.0		10.0	30.0
	B2			100					33.3	33.3	33.3		
	B3		100						66.6				33.4
	B2+B3					100							
	P						100		75.0				25.0
6 years	B1		34.8	8.7	8.7	17.4	30.4		57.2	14.3		14.3	28.6
	B2			40.0		10.0	40.0			33.3	33.3		33.3
	B3		33.3	33.3		33.3				100			
	B2+B3					100							
	P						100		66.7	33.3			

*Results in Percentage (%)

In group II there was a constant trend of increase of the perianal disease, which grew almost 7 times in the third year from 9.1% to 63.40%, and this tendency is maintained during the sixth year (61.9%). Regardless of the time of diagnosis, about half the patients had a debut with a surgical intervention (58.1% for group I and 50.0% for group II), with about one third of the subjects undergoing surgery during the course of the disease (32.6% for group I and 35.7% for group II). Conclusions: Regardless of the equally applied treatment in late diagnosed patients, an increased number of hospitalisations, extra-intestinal manifestations, increasing progression in the occurrence of perianal disease and a penetrating and stricturing form of CD are being observed.

Резюме: Предистория: Много проучвания показват, че късното диагностициране е свързано с развитието на усложнения и лошата прогноза за болестта на Crohn (CD). Целта на нашето изследване е да направим ретроспективен анализ на клиничното протичане на БК при

пациенти, хоспитализирани в един референтен клиничен център за период от 6 години. Методи: За период от 6 години (2011–2017 г.) 140-те пациенти са разделени на две групи: I група - 108 (77,10%) диагностицирани с БК в рамките на една година от началото на оплакванията и II група - 29 (20,70%), които са били диагностицирани в рамките на 24 месеца от началото на оплакванията. Проследено е клиничното протичане на заболяването, появата на извънчревни прояви, чревни усложнения и проведената терапия. Резултати: Няма значима разлика между двете проучвани групи по отношение на активността на CD (оценена чрез CDAI), Монреалската класификация, полученото лечение и чревните усложнения. Установена е сигнификантна разлика по отношение на средния брой хоспитализации (4 за група I и 6 за група II, $p<0.05$), честотата на ЕИМ (разпространение на група II - 95.8%), хода на заболяването и периааналното заболяване. В група I 35% от пациентите с локализация на дебелото черво (L2) при дебюта прогресират през първата година до илеоколонна локализация (L3). През първата година периааналното заболяване (р) нараства до 22%, а през шестата година достига 70%. Проникващата и стриктурираща форма на заболяването (B2 и B3) достига 21% през първата година, докато през шестата година вече е 60,7% (Таблица 1).

Таблица 1. Протичане на КБ по Монреалската класификация на пациенти в I и II група при дебют на 1, 3 и 6 години.

		Group I - Up to 12 months (n=108)						Group II $\geq$ 24 months (n=29)					
Course		DEB	B1	B2	B3	B2+B3	P	DEB	B1	B2	B3	B2+B3	P
1 year	B1	70.0	68.4	13.2	2.6	2.6	13.2	60.6	63.6	9.1	9.1	9.1	9.1
	B2	14.0	36.4	36.4		18.2	9.0	18.2	33.3	33.3	33.3		
	B3	10.0	50.0		50.0			3.0			100		
	B2+B3	2.0				100		-					
	P	4.0	33.3				66.7	18.2	66.8		16.6		16.6
3 year	B1		57.7	15.4	7.7	7.7	11.5		50.0	10.0		10.0	30.0
	B2			100					33.3	33.3	33.3		
	B3		100						66.6				33.4
	B2+B3					100							
	P						100		75.0				25.0
6 years	B1		34.8	8.7	8.7	17.4	30.4		57.2	14.3		14.3	28.6
	B2			40.0		10.0	40.0			33.3	33.3		33.3
	B3		33.3	33.3		33.3				100			
	B2+B3					100							
	P						100		66.7	33.3			

*Results in Percentage (%)

Във II група се наблюдава постоянна тенденция на нарастване на периааналната болест, която нараства близо 7 пъти през третата година от 9,1% до 63,40%, като тази тенденция се запазва и през шестата година (61,9%). Независимо от времето на поставяне на диагнозата, около половината от пациентите са имали дебют с хирургична интервенция (58,1% за група I и 50,0% за група II), като около една трета от пациентите са били подложени на операция по време на хода на заболяването (32,6% за група I и 35,7% за група II). Изводи: Независимо от еднакво прилаганото лечение при по-късно диагностицираните пациенти се наблюдават повишен брой

хоспитализации, екстраинтестинални прояви, нарастваща прогресия в появата на перианално заболяване и пенетрираща и стриктурираща форма на БК.

3.(13) A Atanassova, A Georgieva. Fatty liver disease in IBD patients as a part of extraintestinal manifestations. JOURNAL OF CROHNS & COLITIS, 2019, vol 13, issue suppl 1, March 2019, S165, (IF 8,7), (Web of Science)

Abstract: Background: Inflammatory bowel diseases (IBD) are frequently associated with pathologic findings in the liver and biliary tract, ranging from minor alterations, such as liver fatty changes, to severe conditions, like primary sclerosing cholangitis.¹ Fatty liver disease (FLD) is the most common liver complication of IBD and is often reversible, affecting people with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Methods: The aim of the study was to investigate the incidence of hepatic steatosis as a part of the extraintestinal manifestations (EIMs) in IBD patients and the related biochemical laboratory abnormalities. A total of 480 patients was studied, 160 with UC, and 160 with CD and the results were compared with those of a control group of 160 patients with irritable bowel syndrome (IBS). An abdominal ultrasound (AUS) was performed on all of them as a non-invasive method of assessing the presence and the degree of liver steatosis, in combination with the liver function tests (LFTs), lipid and glycaemic profile blood tests. Results: Of all the studied IBD patients, hepatic steatosis based on AUS criteria was discovered in 59.4% with CD and in 51.9% with UC. In the control group steatosis was found in 38.8% of cases ($p = 0.001$). In both groups of patients predominant are those with mild steatosis: IBD group (33.43%) and IBS group (17.50%). 15.62% of IBD patients have moderate steatosis, only 5% have severe steatosis, unlike the IBS group, where 9.37% have severe steatosis. According to the severity of the disease (CDAI), we found that in patients with CD, steatosis prevailed in those with moderate disease activity (46.30%), while in patients with UC in those with severe activity (43.40%), as measured by the Mayo Scoring System. Over three-fourth (77.70%) of IBD patients with steatosis have other concomitant EIMs ($p < 0.001$), in CD (57.20%), and in UC (42.80%). Steatosis is frequent in the inflammatory-type behaviour of CD (51.60%) and ileocolonic localisation of CD (41.10%), and prevalent in the chronic recurrent form of UC (77.10%) and in those with pancolitis (51.80%). In patients with CD less than one-fourth (22.30%) of those with steatosis have perianal disease. There was no significant difference in steatosis grade and association between FLD and IBD behaviour and extent. In our study, we found that in IBD patients with hepatic steatosis, the presence of elevated liver enzymes, lipid and glycaemic status disorders was significantly more frequent than in the control group. Conclusions: The incidence of hepatic steatosis is higher amongst IBD patients. We need further studies to determine the influence that the evolution of IBD has over the hepatic steatosis.

Резюме: Предистория: Възпалителните заболявания на червата (IBD) често се свързват с патологични находки в черния дроб и жлъчните пътища, вариращи от незначителни промени, като чернодробна стеатоза, до тежки състояния, като първичен склерозиращ холангит. Маснатата чернодробна болест (FLD) е най-честото чернодробно усложнение на IBD и често е обратимо,

засягайки хора с улцерозен колит (UC) и болест на Crohn (CD). Методи: Целта на проучването е да се изследва честотата на чернодробната стеатоза като част от екстраинтестиналните прояви (EIM) при пациенти с IBD и свързаните с тях биохимични лабораторни аномалии. Проучени са общо 480 пациенти, 160 с УК и 160 с БК и резултатите са сравнени с тези на контролна група от 160 пациенти със синдром на раздразнените черва (IBS). На всички е направена абдоминална ехография (АУЗ) като неинвазивен метод за оценка на наличието и степента на чернодробна стеатоза, в комбинация с чернодробни функционални тестове (ЧФТ), липиден и гликемичен профил на кръвта. Резултати: От всички изследвани пациенти с IBD, чернодробна стеатоза въз основа на АУЗ критерии е открита при 59,4% с БК и при 51,9% с УК. В контролната група стеатоза се установява в 38,8% от случаите ($p = 0,001$). И в двете групи пациенти преобладават тези с лека степен на стеатоза: IBD група (33,43%) и IBS група (17,50%). 15,62% от пациентите с IBD имат умерена стеатоза, само 5% имат тежка стеатоза, за разлика от групата с IBS, където 9,37% имат тежка стеатоза. Според тежестта на заболяването (CDAI), установихме, че при пациенти с БК стеатозата преобладава при тези с умерена активност на заболяването (46,30%), докато при пациенти с УК при тези с тежка активност (43,40%), измерено чрез оценка на активност по Мейо. Над три четвърти (77,70%) от IBD пациентите със стеатоза имат други придружаващи ЕИМ ($p < 0.001$), при БК (57,20%) и при УК (42,80%). Стеатозата е честа при възпалителния тип поведение на БК (51,60%) и илеоколонната локализация на БК (41,10%) и преобладава при хронично рецидивиращата форма на УК (77,10%) и при тези с панколит (51,80%). При пациентите с БК по-малко от една четвърт (22,30%) от тези със стеатоза имат перианално заболяване. Няма значителна разлика в степента на стеатозата и връзката между поведението и степента на чернодробната мастна болест и IBD. В нашето проучване установихме, че при пациенти с IBD с чернодробна стеатоза, наличието на повишени чернодробни ензими, нарушения на липидния и гликемичния статус е значително по-често, отколкото при контролната група. Заключение: Честотата на чернодробна стеатоза е по-висока сред пациентите с IBD. Имаме нужда от допълнителни проучвания, за да определим влиянието, което еволюцията на IBD има върху чернодробната стеатоза.

4. (14) A Georgieva, A Atanassova, D Gerova, M Todorova. Vitamin D deficiency as a part of extraintestinal manifestations in IBD Patients: a single-centre experience. JOURNAL OF

Abstract: Background. Vitamin D deficiency is more common in inflammatory bowel disease (IBD) patients than it is in the general population. The aim of this study was to evaluate the vitamin D serum levels in IBD patients as a part of the extraintestinal manifestations (EIMs) and to correlate the prevalence of hypovitaminosis D with existence of other EIMs. Methods The Vitamin D (25 OH D) status was measured in 94 IBD patients, 54 with CD and 40 with UC. 25(OH) D serum concentrations were measured by a commercial paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay for the quantitative determination of total 25-hydroxyvitamin D [25(OH) vitamin D] levels. Vitamin D deficiency is defined as a serum level of 25OHD <50 nmol/l, and a serum level >50 nmol/l <75 nmol/l is classified as vitamin D insufficiency. The clinical course and the occurrence of EIMs were monitored. All Patients were classified according to the Montreal classification. CD activity was assessed using the BEST index (CDAI - Crohn Disease Activity Index) and the partial Mayo score was used to determine UC activity. Results Across all patients the mean serum 25(OH) D level was 44.47 ± 18.14 (nmol/l). Almost 95% of IBD patients have Vitamin D insufficiency and deficiency, respectively CD- 96.29% (n = 52), UC 92.50% (n = 37), as Vitamin D serum levels < 50 nmol/l were detected in 61 (64.89%) of IBD patients - 66.66% (n = 36) for CD and 62.50% (n = 25) for UC. There was no significant difference between mean 25(OH) D levels in both diseases (p = 0.604). In 89% (n = 84) of IBD patients there was a presence of EIMs, in 96.42% (n = 81) of these patients there were low Vitamin D serum concentrations, respectively, CD 59.25% (n = 48) and UC 40.74% (n = 33). In IBD patients with EIMs the mean 25(OH) D levels were significantly lower (42.67 ± 17.29 vs. 59.58 ± 18.94) (p = 0.005). We found a significant difference between measured mean 25(OH) D concentrations in UC patients and EIMs presence (43.02 ± 17.38 vs. 63.70 ± 18.48) (p= 0.018), while in CD patients there is not a significant difference (p=0.122). The most common EIMs among our IBD patients are: iron deficiency without anaemia - 39.40% (n = 37), liver steatosis – 38.30% (n = 36), IBD associated arthropathy (IBDAA) - 33% (n = 31), followed by: Vitamin B 12 deficiency without anaemia, latent iron deficiency, ocular manifestations and primary sclerosing cholangitis (PSC). All IBD Patients with Iron and Vitamin B12 deficiency anaemia, latent Vitamin B12 deficiency and malabsorption syndrome have low 25(OH) D serum levels. Conclusions Over 96% of patients with the EIMs also have a low Vitamin D serum levels. This correlation leads to the need for systematic monitoring of 25-hydroxyvitamin D levels during the course, follow-up and treatment of IBD.

Резюме: Предистория. Дефицитът на витамин D е по-често срещан при пациенти с възпалителни заболявания на червата (IBD), отколкото в общата популация. Целта на това проучване е да се оценят серумните нива на витамин D при пациенти с IBD като част от екстраинтестиналните прояви (EIM) и да се свърже разпространението на хиповитаминоза D със съществуването на други EIM. Методи Състоянието на витамин D (25 OH D) е измерено при 94 пациенти с IBD, 54 с БК и 40 с УК. Серумните концентрации на 25(OH) D бяха измерени чрез търговски хемилуминесцентен имуноанализ с парамагнитни частици за количествено определяне на общите нива на 25-хидроксивитамин D [25(OH) витамин D]. Дефицитът на витамин D се определя като серумно ниво 25OHD <50 nmol/l, а серумно ниво >50 nmol/l <75 nmol/l се класифицира като недостатъчност на витамин D. Проследени са клиничното протичане и появата на EIMs. Всички пациенти са класифицирани според Монреалската класификация. Активността при БК се оценява с помощта на индекса BEST (CDAI - Crohn Disease Activity Index) и частичният Мейо скор се използва за определяне на активността при УК. Резултати При всички пациенти средното серумно ниво на 25(OH) D е $44,47 \pm 18,14$ (nmol/l). Почти 95% от пациентите с IBD имат недостатъчност и дефицит на витамин D, съответно при БК- 96,29% (n = 52), УК 92,50% (n = 37), тъй като серумните нива на витамин D < 50 nmol/l са открити при 61 (64,89%) от пациенти с IBD - 66,66% (n = 36) за БК и 62,50% (n = 25) за УК. Няма значителна разлика между средните нива на 25(OH) D при двете заболявания (p = 0,604). При 89% (n = 84) от пациентите с IBD е имало наличие на EIM, при 96,42% (n = 81) от тези пациенти е имало съответно ниски серумни концентрации на витамин D, CD 59,25% (n = 48) и UC 40,74 % (n = 33). При пациенти с IBD с EIMs средните нива на 25(OH) D са значително по-ниски ($42,67 \pm 17,29$ спрямо $59,58 \pm 18,94$) (p = 0,005). Установихме значима разлика между измерените средни концентрации на 25(OH) D при пациенти с УК и наличието на EIMs ($43,02 \pm 17,38$ спрямо $63,70 \pm 18,48$) (p= 0,018), докато при пациенти с БК няма значима разлика (p=0,122). Най-честите EIM сред нашите пациенти с IBD са: дефицит на желязо без анемия - 39,40% (n = 37), чернодробна стеатоза - 38,30% (n = 36), артропатия, свързана с IBD (IBDAA) - 33% (n = 31), последвани от: Дефицит на витамин B 12, без анемия, латентен дефицит на желязо, очни прояви и първичен склерозиращ холангит (PSC). Всички пациенти с IBD с анемия с дефицит на желязо и витамин B12, латентен дефицит на витамин B12 и синдром на малабсорбция имат ниски серумни нива на 25(OH)D. Заключение: Над 96% от пациентите с EIM също имат ниски серумни нива на витамин D. Тази корелация води до необходимостта от системно проследяване на нивата на 25-хидроксивитамин D по време на курса, проследяването и лечението на IBD.

5. (15)A Georgieva, A Atanassova, D Geroва, M Todorova. The impact to the disease activity, iron and vitamin D deficiency on fatigue in IBD patients. JOURNAL OF CROHNS & COLITIS, 2019, vol 113, issue suppl 1, March 2019, S457, (IF 8,7), (Web of Science)

Abstract: Background: Individuals with inflammatory bowel disease (IBD) and are at risk for a variety deficiencies because of decreased nutrient intake or absorption and/or increased losses. Iron and vitamin D deficiency are common in IBD patients, particularly during periods of prolonged disease activity. They are associated with adverse clinical outcomes and a reduced quality of life. Methods: The aim of the current study is to evaluate the correlation between serum 25(OH)D concentrations and serum iron concentrations, in patients with ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD), and their effect on the quality of life, more specifically on fatigue. In 79 consecutive patients with confirmed IBD diagnosis, 51 with CD and 28 with UC, who attended the gastroenterology clinic during a 1-year period 25(OH)D, serum iron concentrations were measured. In all of the patients the prevalence of fatigue was assessed through the IBDQ and SF36 questionnaires for evaluation of the quality of life. For the quantitative determination of total 25-hydroxyvitamin D [25(OH) vitamin D] levels we used a commercial paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay. Serum 25(OH)D $\leq$ 49,99 nmol/l was considered a VitD deficiency and 50 $\leq$ 25(OH)D < 75 nmol/l a VitD insufficiency. Results: There is a poor correlation between fatigue and the 25(OH) D concentrations, $r = 0.204$ $p < 0.05$. In IBD patients with Vitamin D deficiency SF 36-Energy/Fatigue (SF 36 E/F) is 48.43, which is significantly lower than SF 36 E/F in patients with normal Vitamin D 65.63 concentrations, $p < 0.05$. There is a poor correlation between the measured concentrations of serum iron and the prevalence of fatigue $r = 0.218$ $p < 0.05$, in low serum iron concentrations SF36 E/F – 46.69, and in normal serum iron concentrations – 53.12. There is a significant difference between fatigue levels in different IBD activity $p < 0.001$, as follows: in remission SF36 E/F is 59.12; in mild activity SF36 E/F is 55.71; in moderate activity SF36 E/F is 42.08; in severe activity SF36 E/F is 30.68. We established a moderate direct correlation between fatigue and IBD activity $r = 0.402$ $p < 0.001$. In IBDQ levels >170 , SF 36 E/F is 67.82, whereas in IBDQ < 170 SF 36 E/F is 41.94 $p < 0.001$. There is a strong direct correlation between the total IBDQ score and SF 36 E/F $r = 0.695$ $p < 0.001$. It can be said that 46.90% of the measured quality of life via IBDQ depends on the level of fatigue. Conclusions: The low levels of serum iron and Vitamin D have no effect on fatigue in IBD patients, unlike the activity of the disease, with which we have established a strong direct correlation.

Резюме: Предистория: Индивиди с възпалителни заболявания на червата (IBD) и са изложени на риск от различни дефицити поради намален прием на хранителни вещества или абсорбция и/или увеличени загуби. Дефицитът на желязо и витамин D е често срещан при пациенти с IBD, особено по време на периоди на продължителна активност на заболяването. Те са свързани с неблагоприятни клинични резултати и намалено качество на живот. Методи: Целта на настоящото проучване е да се оцени връзката между серумните концентрации на 25(OH)D и серумните концентрации на желязо при пациенти с улцерозен колит (УК) или болест на Crohn (БК) и техния ефект върху качеството на живот, по-точно на умората. При 79 последователни пациенти с потвърдена диагноза IBD, 51 с БК и 28 с УК, които посещават гастроентерологична клиника по време на 1-годишен период са измерени серумните концентрации на 25(OH)D и

желязо. При всички пациенти разпространението на умората е оценено чрез въпросниците IBDQ и SF36 за оценка на качеството на живот. За количественото определяне на общите нива на 25-хидроксивитамин D [25(OH) витамин D] ние използвахме търговски хемилуминесцентен имуноанализ с парамагнитни частици. Серумни нива на 25(OH)D $\leq 49,99$ nmol/l се счита за дефицит на VitD, а $50 \leq 25(OH)D < 75$ nmol/l за недостатъчност на VitD. Резултати: Има слаба корелация между умората и концентрациите на 25(OH) D, $r = 0.204$ $p < 0.05$. При пациенти с IBD с дефицит на витамин D, SF 36-Енергия/Умора (SF 36 E/F) е 48,43, което е значително по-ниско от SF 36 E/F при пациенти с нормални концентрации на витамин D 65,63, $p < 0,05$. Има слаба корелация между измерените концентрации на серумно желязо и разпространението на умората $r = 0.218$ $p < 0.05$, при ниски серумни концентрации на желязо SF36 E/F – 46.69, а при нормални серумни концентрации на желязо – 53.12. Съществува значима разлика между нивата на умора при различната активност на IBD $p < 0.001$, както следва: в ремисия SF36 E/F е 59.12; при лека активност SF36 E/F е 55,71; при умерена активност SF36 E/F е 42,08; при тежка активност SF36 E/F е 30.68. Установихме умерена пряка връзка между умората и активността на IBD $r = 0.402$ $p < 0.001$. При нива на IBDQ > 170 , SF 36 E/F е 67,82, докато при IBDQ < 170 SF 36 E/F е 41,94 $p < 0,001$. Съществува силна пряка корелация между общия IBDQ резултат и SF 36 E/F $r = 0,695$ $p < 0,001$. Може да се каже, че 46,90% от измереното качество на живот чрез IBDQ зависи на нивото на умора. Изводи: Ниските нива на серумно желязо и витамин D нямат ефект върху умората при пациенти с IBD, за разлика от активността на заболяването, с която установихме силна пряка корелация.

6. (16) AC Georgieva, A Atanassova, M Mirchev. Response to biologic therapy in operated Crohn`s disease patients. JOURNAL OF CROHNS & COLITIS, 2020, vol 14, issue suppl 1, 2020, S454, (IF 8,7), (Web of Science)

Abstract: Background: About 70% of Crohn`s disease (CD) patients undergo surgery due to disease complication. According to the ECCO consensus, in such cases, the tumour necrosis factor- α (TNF- α) antagonists are a means of choice to prevent post-operative relapse. Methods: The aim is to evaluate endoscopic, clinical and biochemical outcomes in CD patients, who have undergone surgery, in the course of the subsequent treatment with anti-TNF α mono/combination therapy—anti-TNF α + AZA. Among patients with CD who are undergoing biological treatment, we performed a retrospective analysis of the data of those who underwent surgical intervention associated with Crohn`s disease and subsequently started biological therapy. Results: Of the 69 CD patients on biological therapy, surgical intervention was performed in 44.92% ($n = 31$) of cases prior to the initiation of the treatment. The prevalence of patients with right-sided hemicolectomy with subsequent ileotransverse anastomosis was 54.80%, followed by incision and abscess cavity drainage 22.6%, fistula excision 19.4% and left-sided hemicolectomy 3.2%. In 22 patients (71.0%) there was a clinical response (CDAI decline ≤ 100 points), with 66.66% of them achieving clinical remission (CDAI ≥ 150) ($p = 0.001$, strong correlation $r = 0.596$,

$p = 0.001$). During the course of treatment, 23.80% lost clinical response after 18 months of treatment. We compared the mean value of the faecal calprotectin (FCP) before starting, and during the course of the biological treatment, we found that the FCP values decreased 1.5 times: 516.78 ± 273.93 , (range 100 – 857)/ 330.46 ± 432.25 , (range 5.32–1800). The activity of the disease measured by CDAI decreases twice during the course of the biological treatment: CDAI 378.00 ± 92.89 (range 258–695)/ 177.93 ± 116.38 (range 34–414) and CRP values decrease over four times: CRP 59.65 ± 64.52 (range 0.9–225)/ 13.14 ± 23.59 (range 0.13–116.10). During the course of the biological treatment, intestinal complications were observed in 33.33%, and 9.67% of the patients who had both progression and presence of intestinal complications had a subsequent surgery. In 33.33% of cases, the treatment was intensified. 16.70% of them had to switch to another biological drug. Perianal disease prior to biological treatment in operated patients is twice as common ($x^2 = 3.82$, $p = 0.050$), which in turn appears to be a risk factor for surgical treatment (OR = 3.47 (0.953–12.685)). Conclusion: In the follow up of the relationship between the occurrence of a clinical response and the onset of biological therapy, we found that the time interval was essential. The earlier the anti-TNF α therapy begins, the greater the likelihood of achieving a clinical and biochemical response ($r = 0.326$, $p < 0.05$).

Резюме: Предистория: Около 70% от пациентите с болестта на Crohn (БК) се подлагат на операция поради усложнение на заболяването. Според консенсуса на ECCO в такива случаи антагонистите на тумор некротизиращия фактор- α (TNF- α) са средство на избор за предотвратяване на следоперативен рецидив. Методи: Целта е да се оценят ендоскопските, клиничните и биохимичните резултати при пациенти с БК, претърпели операция, в хода на последващото лечение с анти-TNF α моно/комбинирана терапия – анти-TNF α + AZA. Сред пациентите с БК, които са подложени на биологично лечение, направихме ретроспективен анализ на данните на тези, които са претърпели хирургична интервенция, свързана с болестта на Crohn и впоследствие са започнали биологична терапия. Резултати: От 69 пациенти с CD на биологична терапия, хирургична интервенция е извършена в 44,92% ($n = 31$) от случаите преди започване на лечението. Разпространението на пациентите с дясностранна хемиколектомия с последваща илеотрансверзна анастомоза е 54,80%, последвано от инцизия и дренаж на абсцесната кухина 22,6%, изрязване на фистула 19,4% и левостранна хемиколектомия 3,2%. При 22 пациенти (71,0%) има клиничен отговор (намаление на CDAI ≤ 100 точки), като 66,66% от тях постигат клинична ремисия (CDAI ≥ 150) ($p = 0,001$, силна корелация $r = 0,596$, $p = 0,001$). По време на курса на лечение 23,80% са загубили клиничен отговор след 18 месеца лечение. Сравнихме средната стойност на фекалния калпротектин (FCP) преди да започнем и по време на биологичното лечение установихме, че стойностите на FCP намаляват 1,5 пъти: $516,78 \pm 273,93$, (диапазон 100 – 857)/ $330,46 \pm 432,25$, (диапазон 5.32–1800). Активността на заболяването, измерена чрез CDAI, намалява два пъти в хода на биологичното лечение: CDAI $378,00 \pm 92,89$ (диапазон 258–695)/ $177,93 \pm 116,38$ (диапазон 34–414) и стойностите на CRP намаляват над четири пъти: CRP $59,65 \pm 64,52$ (диапазон 0,9–225)/ $13,14 \pm 23,59$ (диапазон 0,13–116,10). В хода

на биологичното лечение чревни усложнения са наблюдавани при 33,33%, а при 9,67% от пациентите, които са имали както прогресия, така и наличие на чревни усложнения, са последвали операции. В 33,33% от случаите лечението е интензифицирано. 16,70% от тях е трябвало да преминат към друго биологично лекарство. Перианалното заболяване преди биологично лечение при оперирани пациенти е два пъти по-често ($\chi^2 = 3,82$, $p = 0,050$), което от своя страна се явява рисков фактор за хирургично лечение ($OR = 3,47$ (0,953–12,685)).
Заклучение: При проследяването на връзката между появата на клиничен отговор и началото на биологичната терапия установихме, че интервалът от време е от съществено значение. Колкото по-рано започне анти-TNF α терапията, толкова по-голяма е вероятността за постигане на клиничен и биохимичен отговор ($r = 0.326$, $p < 0.05$).

7. (17) M. Yordanova, D. Gerova, **A. Atanasova**, B. Galunska-Kalcheva. Fecal calprotectin levels and degree of inflammation in inflammatory bowel diseases patients. Clinica Chimica Acta 493 (2019), Gastrointestinal diseases, including hepatic and pancreatic diseases, S356-357, Contents lists available at SciVerse ScienceDirect, doi:10.1016/j.cca.2019.03.771 (**IF 2.615**) (**Web of Science, Scopus**)

Abstract: Background-aim: The inflammatory bowel disease (IBD) is a serious health problem with chronic recurrent course and increasing frequency. IBD affects predominantly young people with poor quality of life and is considered to be due to dietary disorders, stress, multiple medication use, poor oral hygiene, smoking and alcohol abuse. The quantitative determination of fecal calprotectin (FC) as a noninvasive diagnostic tool to monitor the inflammation process is useful to differentiate organic from functional bowel diseases and may reduce the need for unnecessary invasive procedures. Aim: To assess the role of FC in evaluating inflammatory bowel disease activity and its correlation with the ESR and CRP. Methods Thirty IBD patients were enrolled in the study: seventeen patients with ulcerative colitis (UC) and thirteen with Crohn's disease, aged from 21 to 70. Based on the endoscopic and clinical finding the patients were divided into two groups. The first group comprised 20 patients with severe form of the disease and the second – 10 patients with moderate form of the disease or in remission. CRP and ESR were determined in blood as nonspecific markers of inflammation. FC as a marker of neutrophil flux to the intestine was measured by ELISA method. Results FC values in all tested patients vary from 134–1800 $\mu\text{g/g}$. In the first group the mean of FC values is 1492 ± 313 $\mu\text{g/g}$. In the second group the levels of FC are significantly lower (mean 371 ± 168 $\mu\text{g/g}$; $p < .01$). The diagnostic sensitivity and specificity of FC is 82% and 98% respectively based on the value of 350 $\mu\text{g/g}$ as a cutoff value. CRP values range from 13.9 to 90.4 mg/l in patients with severe form of the disease and were significantly higher when

compared to those in patients with mild forms of the disease or in remission (range 2.2– 8.9 mg/l, $p < .019$). A good correlation is established between FC and CRP levels ($r = 0.56$) in the first group. In the same group the ESR values are increased too but the correlation with FC levels is weaker ($r = 0.41$). These relationships are less pronounced in the second group. Conclusions FC has better diagnostic sensitivity and specificity than traditional systemic inflammatory markers and is a good additional diagnostic tool in screening patients with IBD.

Резюме: Предистория-цел. Възпалителните чревни заболявания (IBD) са сериозен здравен проблем с хронично рецидивиращо протичане и нарастваща честота. IBD засяга предимно млади хора, които имат лошо качество на живот, счита се, че появата им се дължи на хранителни разстройства, стрес, употреба на много лекарства, лоша орална хигиена, тютюнопушене и злоупотреба с алкохол. Количественото определяне на фекален калпротектин (FC) като неинвазивен диагностичен инструмент за наблюдение на възпалителния процес е полезно за разграничаване на органични от функционални чревни заболявания и може да намали необходимостта от ненужни инвазивни процедури. Цел: Да се оцени ролята на FC в оценката на активността на IBD и корелацията му с ESR и CRP. Методи В проучването са включени тридесет пациенти с IBD: седемнадесет пациенти с улцерозен колит (УК) и тринадесет с болест на Crohn, на възраст от 21 до 70 години. Въз основа на ендоскопската и клинична находка пациентите са разделени на две групи. Първата група включва 20 пациенти с тежка форма на заболяването, а втората – 10 пациенти с умерена форма на заболяването или в ремисия. CRP и ESR се определят в кръвта като неспецифични маркери на възпаление. FC като маркер за неутрофилен поток към червата се измерва чрез ELISA метод. Резултати: Стойностите на FC при всички изследвани пациенти варират от 134–1800 $\mu\text{g/g}$. В първата група средната стойност на FC е $1492 \pm 313 \mu\text{g/g}$. Във втората група нивата на FC са значително по-ниски (средно $371 \pm 168 \mu\text{g/g}$; $p < .01$). Диагностичната чувствителност и специфичност на FC е съответно 82% и 98% въз основа на стойността от 350 g/g като гранична стойност. Стойностите на CRP варират от 13,9 до 90,4 mg/l при пациенти с тежка форма на заболяването и са значително по-високи в сравнение с тези при пациенти с леки форми на заболяването или в ремисия (диапазон 2,2–8,9 mg/l, $p < .019$). Установява се добра корелация между нивата на FC и CRP ($r = 0.56$) в първата група. В същата група стойностите на ESR също са повишени, но корелацията с нивата на FC е по-слаба ($r = 0.41$). Тези връзки са по-слабо изразени във втората група. Заключение: FC има по-добра диагностична чувствителност и специфичност от традиционните системни

възпалителни маркери и е добро допълнително диагностично средство при скрининг на пациенти с IBD.

8. (18)A. Atanassova, AC Georgieva, M Mirchev. Loss of response of anti-TNF in Crohn's disease patients single-center experience. JOURNAL OF CROHNS & COLITIS, 2020, vol 14, issue suppl 1, 2020, S434, (IF 8,7), (Web of Science)

Abstract: Background: Despite the timely commencement of the biological treatment, only about 30% will respond to it, and about 1/3 will lose the initial anti-TNF (tumour necrosis factor) response. Methods: We retrospectively studied the data of 69 Crohn's disease (CD) patients who started biological treatment with anti-TNF-ADA/IFX. We excluded patients who are primary nonresponders to IFX/ADA. In patients with induction of clinical response, we investigated and analysed the frequency of subsequent loss of response (LOR) to IFX/ADA. We analysed the possible risk factors that have led to LOR. Results: Of the 69 patients undergoing biological treatment, 71.01% achieved a clinical response during the course of the follow-up. There is a correlation between the presence of a clinical response and the CD course- $\chi^2 = 10.78$, $p = 0.013$, $p = 0.241$, ($p = 0.046$). Inflammatory phenotype (B1) manifestation among our patients is a factor for achieving a clinical response OR = 3.68 (1.116–11.73), $p = 0.021$, whereas the presence of a penetrating form is a risk factor for the lack of response OR = 6.13 (1.29–29.01), $p = 0.019$. The presence of intestinal complications is a risk factor for the lack of response- OR = 3.2 (1.61–6.37), $p = 0.001$. During the course of the follow-up in 30.61% of cases, we observed LOR (men/women -86.66%/13.33%, $p < 0.05$ ($p = 0.02$), in 60.00 % this was between 1–2 years, on average 20.62 ± 13.07 months from the start of the biological treatment. A total of 46.66% of patients required treatment with another anti-TNF drug due to secondary loss of response. A total of 50% of patients needed a reduction of the dose interval. Over 50.00% of those with LOR have an extensive disease (L3). A total of 40% have B1 and 33% have stricturing (B2) and penetrating (B3) phenotypic expression. In 26.66%, we observed progression of the disease range, and in 46.66% of patients – intestinal complications, none of whom had subsequent surgery. In 21.42% of LOR patients there is a combination of intestinal complications and progression according to disease localisation. 93.33% of CD patients with LOR have a persistence of extraintestinal manifestations (EIMs); those with two or three EIMs predominate. We discovered that gender was a risk factor for loss of response, OR = 8.36 (1.16–60.26), $p = 0.005$, as is the combination of B2 and B3 form of the disease OR = 14.72 (2.47–87.79), $p = 0.003$. Patients who lost response during the course of treatment had higher mean faecal calprotectin, CDAI and CRP prior to the initiation of the anti-TNF therapy. Conclusion: The high activity of the disease measured with CDAI, faecal calprotectin and CRP, male gender, the combination of penetrating and stricturing form during the course of the disease are all risk factors for the loss of response.

Резюме: Предистория: Въпреки своевременното започване на биологичното лечение, само около 30% ще отговорят на него, а около 1/3 ще загубят първоначалния анти-TNF (тумор

некрозис фактор) отговор. Методи: Ретроспективно проучихме данните на 69 пациенти с болест на Crohn (CD), които са започнали биологично лечение с анти-TNF-ADA/IFX. Изключихме пациенти, които първично не отговарят на IFX/ADA. При пациенти с индукция на клиничен отговор, ние изследвахме и анализирахме честотата на последваща загуба на отговор (LOR) към IFX/ADA. Анализирахме възможните рискови фактори, довели до LOR. Резултати: От 69 пациенти, подложени на биологично лечение, 71,01% са постигнали клиничен отговор по време на проследяването. Съществува корелация между наличието на клиничен отговор и протичането на CD- $\chi^2 = 10.78$, $p = 0.013$, $p = 0.241$, ($p = 0.046$). Проявата на възпалителния фенотип (B1) при нашите пациенти е фактор за постигане на клиничен отговор OR = 3,68 (1,116–11,73), $p = 0,021$, докато наличието на пенетрираща форма е рисков фактор за липса на отговор OR = 6,13 (1,29–29,01), $p = 0,019$. Наличието на чревни усложнения е рисков фактор за липсата на отговор - OR = 3.2 (1.61–6.37), $p = 0.001$. По време на проследяването в 30,61% от случаите наблюдаваме LOR (мъже/жени -86,66%/13,33%, $p < 0,05$ ($p = 0,02$), в 60,00% това е между 1-2 години, средно $20,62 \pm 13,07$ месеца от началото на биологичното лечение. Общо 46,66% от пациентите се нуждаят от лечение с друго анти-TNF лекарство поради вторична загуба на отговор. Общо 50% от пациентите се нуждаят от скъсяване на дозовия интервал. Над 50,00% от тези с LOR имат обширен обхват на болестта (L3). Общо 40% имат B1 и 33% имат стриктурираща (B2) и пенетрираща (B3) фенотипна експресия. При 26,66% наблюдаваме прогресия на заболяването, а при 46,66% от пациентите – чревни усложнения, като нито един от тях не е опериран впоследствие. При 21,42% от пациентите с LOR има комбинация от чревни усложнения и прогресия според локализацията на заболяването. 93,33% от пациентите с БК с LOR имат персистиране на екстраинтестинални прояви (EIM); преобладават тези с две или три ЕИМ. Открихме, че полът е рисков фактор за загуба на отговор, OR = 8,36 (1,16–60,26), $p = 0,005$, както и комбинацията от B2 и B3 форма на заболяването OR = 14,72 (2,47–87,79), $p = 0,003$. Пациентите, които са загубили отговор по време на курса на лечение, са имали по-високи средни фекален калпротектин, CDAI и CRP преди започване на анти-TNF терапията. Заключение: Високата активност на заболяването, измерена с CDAI, фекален калпротектин и CRP, мъжкият пол, комбинацията от проникваща и стриктурираща форма по време на хода на заболяването са рискови фактори за загуба на отговор.

9. (19) E Panayotova, A Atanassova. Programed necrosis and Inflammatory Bowel Disease. Folia Medica, 2020, vol 62, suppl 1, 96 (Web of Science)

Abstract: Intestinal epithelial integrity is a key component in maintaining intestinal tissue homeostasis and intestinal barrier stability, which is only achieved if there is a strict balance between cell survival and cell death. The traditional concept that apoptosis and necrosis are major forms of cell death has been challenged by the recent discovery of a new type of programmed cell death called necroptosis. Necroptosis is a regulated form of cell death that is observed with extracellular apoptotic

stimulation in cells in which apoptosis is inhibited. It is a process dependent on the activity of receptor interacting serine / threonine-protein kinase 3 (RIP3) and the mixed line of kinase domain-like protein (MLKL). Objective: The aim of the present study is to review the literature data for the link between the programmed necrosis and the pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease (IBD). Materials and methods: for the period from 2013 to 2020 in the available databases (Scopus, ScienceDirect, web of science, access medicine, pubmed) the following keywords are used in english, programmed necrosis, necroptosis, receptor-interacting protein kinase-3 (RIPK3) and IBD. Results: Necroptosis is similar to necrosis in terms of morphological features but can be regulated. Loss of membrane integrity and release of intracellular content induce an inflammatory response. Recent in vivo studies based on mouse models have shown that necroptosis of intestinal epithelial cells induces intestinal inflammation with IBD-like characteristics in humans. Conclusion: Therefore, controlling key molecules involved in the necroptosis pathway may provide new opportunities for the treatment of IBD.

Keywords: programmed necrosis, necroptosis, receptor-interacting protein kinase-3, inflammatory bowel disease

Резюме: Интегритетът на чревния епител е ключов компонент за поддържане на хомеостазата на чревната тъкан и стабилността на чревната бариера, което се постига само ако има строг баланс между клетъчното оцеляване и клетъчната смърт. Традиционната концепция, че апоптозата и некрозата са основни форми на клетъчна смърт, беше оспорена от неотдавнашното откритие на нов тип програмирана клетъчна смърт, наречена некроптоза. Некроптозата е регулирана форма на клетъчна смърт, която се наблюдава при извънклетъчна апоптотична стимулация в клетки, в които апоптозата е инхибирана. Това е процес, зависим от активността на рецепторно взаимодействащата серин/треонин-протеин киназа 3 (RIP3) и смесената линия на киназен домен-подобен протеин (MLKL). Цел: Целта на настоящото изследване е да се направи преглед на литературните данни за връзката между програмираната некроза и патогенезата на Възпалителните чревни заболявания (IBD). Материали и методи: за периода от 2013 г. до 2020 г. в наличните бази данни (Scopus, ScienceDirect, web of science, access medicine, pubmed) се използват следните ключови думи на английски, programmed necrosis, necroptosis, receptor-interacting protein kinase-3 (RIPK3) и IBD. Резултати: Некроптозата е подобна на некрозата по морфологични характеристики, но може да се регулира. Загубата на целостта на мембраната и освобождаването на вътреклетъчно съдържание предизвиква възпалителен отговор. Скорешни in vivo проучвания, базирани на миши модели, показват, че некроптозата на чревни епителни клетки предизвиква чревно възпаление с характеристики, подобни на IBD, при хора. Заключение: Следователно контролирането на ключови молекули, участващи в пътя на некроптозата, може да предостави нови възможности за лечение на IBD.

Ключови думи: програмирана некроза, некроптоза, рецептор-взаимодействаща протеин киназа-3, възпалително заболяване на червата

10. (20) Георгиева М, Рашева Н., **Атанасова А.** Стоянова М., Хачмерян М., Ангелова Л. Синдромът на Gilbert- какво ново? Педиатрия. 2021; 61(4):41-44. ISSN: 0479-7876,(Scopus)

Резюме: Съществуват група хепатоцелуларни жълтеници, при които нарушената обмяна на билирубина в черния дроб е представена в „чист“ вид т.е. няма значителни морфологични промени в паренхимата и архитектурата на органа. Те биха могли да се нарекат условно първични метаболитни жълтеници с главни представители – синдром на Gilbert, на Dubin-Johnson, на Rotor. Синдромът на Gilbert е най-често срещаното наследствено нарушение на метаболизма на билирубина, водещо до намаляване на глюкуронирането на билирубина. Augustin Nicolas Gilbert за първи път описва състоянието през 1901г. Това е доброкачествено състояние, характеризиращо се с повтарящи се епизоди на жълтеница. Пациентите са безсимптомни, с изключение на откриването на жълтеницата. Много рядко има значима клинична картина – предимно у новородени. Не е необходимо лечение. Нарушението се дължи на промяна в ензима уридин 5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераза, като най-често срещаният генотип сред европейците е хомозиготен вариант на динуклеотиден повтор ТА в ТАТАА последователността в промоторния регион на гена. Допълнителният повтор на тези две бази намалява афинитета на ТАТАА участъка към свързващия протеин, водейки до намалена генна експресия. Пациентите проявяват този синдром предимно в хомозиготно състояние по този вариант, т.е. унаследяването е автозомно рецесивно. Изчислено е, че 9% до 10% от общото население на Западния свят е хомозиготно по варианта и до 42% от населението е хетерозиготно. За период от 5 години (2016-2020г.), в гастроентерологичните клиники на УМБАЛ „Св. Марина“, при 35 пациента е доказан синдромът на Gilbert чрез молекулярно-генетичен анализ. Метаболитното нарушение е изключително честа причина за неконюгирана хипербилирубинемия, която лесно се диагностицира. При клинично мислене за него, могат да се избегнат излишни изследвания на пациента и семейството, могат да се открият носителите в семейството и да се предотврати изявата на фармакогенетичния дефект при лечение на солидни тумори с иринотекан (медикамент използван в лечението на рака на дебелото черво и дребноклетъчния рак на белия дроб).

Ключови думи: синдром на Gilbert, генетичен анализ, деца, възрастни

Abstract: There is a group of hepatocellular jaundice in which the impaired metabolism of bilirubin in the liver is presented in a "pure" form, ie. there are no significant morphological

changes in the parenchyma and the architecture of the organ. They could be called primary metabolic jaundices with main representatives - Gilbert's syndrome, Dubin-Johnson syndrome, Rotor syndrome. Gilbert's syndrome is the most common inherited disorder of bilirubin metabolism, leading to decreased bilirubin glucuronidation. Augustin Nicolas Gilbert first described the condition in 1901. It is a benign disease characterized by recurrent episodes of jaundice. Patients are asymptomatic, except for the detection of jaundice. Very rarely there is a significant clinical picture - it is mainly observed in newborns; no treatment is needed. The disorder is due to a change in the enzyme uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase, with the most common genotype among Europeans being a homozygous variant of the dinucleotide repeat TA in the TATAA sequence in the promoter region of the gene. The additional two bases reduce the affinity of the TATAA region for the binding protein, leading to reduced gene expression. The patients exhibit this syndrome mainly in a homozygous state according to this variant, ie the inheritance is autosomal recessive. It is estimated that 9% to 10% of the total population of the Western world is homozygous, and up to 42% of the population is heterozygous. For a period of 5 years (2016-2020), in the gastroenterological clinics of the University Hospital "St. Marina", Gilbert's syndrome was proved in 35 patients by molecular genetic analysis. This metabolic disorder is an extremely common cause of unconjugated hyperbilirubinemia that is easily diagnosed. With clinical thinking about it, unnecessary examinations of the patient and the family can be avoided, carriers can be found in the family and the manifestation of the pharmacogenetic defect in the treatment of solid tumors with irinotecan (medication used to treat colon cancer, and small cell lung cancer) can be prevented.

Key words: Gilbert syndrome, genetic analysis, children, adults

11. (21) **A Atanassova** , A C Georgieva. The expression of some circulating micro RNAs and serum Vitamin D levels in IBD patients, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Page i181, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.208>(**IF 8.0**), (*Web of Science*)

Background: Serum miRNAs are secreted during the inflammation in the gastrointestinal tract and therefore could affect the regulatory functions of vitamin D and its signal pathways negative feedback 1,2,3. Additional tests are therefore needed to discover the correlation between the levels of vitamin D and the circulating miRNAs in patients with IBD. Methods: The aim of this study is to assess the correlation between the serum levels of vitamin D and the expression of some 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, Ce_miR39_1, Hs_miR-144_4, Hs_miR-142-3p_2, Hs_miR-155_2, Hs_miR-16_2, Hs_RNU6-2_11, Hs_miR-1228-2p_1) in a total of 50 patients with IBD: 27 with CD and 23 with UC. Serum levels of 25(OH)D were measured and correlated with serum CRP, FCP, IBD activity and the

expression of different miRNAs. Correlation of levels of miRNAs with some clinical factors as 25(OH)D deficiency, treatment with corticosteroids or anti-TNF antibodies was also done. Results: There is a significant difference ($p=0.007$) between the serum Vitamin D levels in patients with active disease ($39.83 \text{ nmol/L} \pm 15.32 \text{ nmol/L}$) and those in remission ($54.19 \text{ nmol/L} \pm 18.54 \text{ nmol/L}$). IBD activity is a risk factor for a decrease in the serum Vitamin D levels ($OR=5.77$ ($1.552-21.503$; $p<0.01$)). We found a weak inverse proportional correlation between levels of CRP and Vitamin D ($r=-0.114$; $p<0.05$). The correlative analysis found an inverse proportional weak to moderate correlation between the levels of FCP and Vitamin D ($r=-0.259$; $p<0.01$). The expression of miRNA-28_1 and miRNA-1228-3p_1 is increased in patients who normalized their Vitamin D levels. All others miRNAs have a higher expression in Vitamin D (25(OH)D) deficiency. In Vitamin D (25(OH)D) deficit, the expression levels of all tested miRNAs were elevated if the patients received treatment with corticosteroids or monoclonal anti-TNF antibodies. Conclusion: There is a correlation between the serum expression of different miRNAs and the Vitamin D levels in patients with IBD. Prospective cohort trials may identify the precise role of vitamin D as immune regulator as well as its relation to the expression of some miRNAs, participating in the processes of the pathogenesis, the optimization of the treatment and monitoring of the effect of different therapeutic regimens as a part of the personalized management.

А. Атанасова, д-р А.Ч. Георгиева. Експресията на някои циркулиращи микро-РНК-и серумни нива на витамин D при пациенти с IBD. Медицински университет- Варна- България, УМБАЛ Св. Марина-Клиника по гастроентерология, Варна, България

Предистория: Серумните miРНК се секретират по време на възпалението в стомашно-чревния тракт и следователно могат да повлияят на регулаторните функции на витамин D и неговите сигнални пътища посредством отрицателна обратна връзка 1,2,3. Следователно са необходими допълнителни тестове, за да се открие връзката между нивата на витамин D и циркулиращите miRNA при пациенти с IBD. Методи: Целта на това изследване е да се оцени връзката между серумните нива на витамин D и експресията на някои miРНК (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, Ce_miR39_1, Hs_miR-144_4, Hs_miR-142-3p_2, Hs_miR-155_2, Hs_miR-16_2, Hs_RNU6-2_11, Hs_miR-1228-2p_1) при общо 50 пациенти с IBD: 27 с CD и 23 с UC. Серумните нива на 25(OH)D бяха измерени и корелирани със серумния CRP, FCP, IBD активност и експресията на различни miРНК. Направена е също корелация на нивата на miРНК с някои клинични фактори като дефицит на 25(OH)D, лечение с кортикостероиди или анти-TNF антители. Резултати: Има значима разлика ($p=0,007$) между серумните нива на витамин D при пациенти с активно заболяване ($39,83 \text{ nmol/L} \pm 15,32 \text{ nmol/L}$) и тези в ремисия ($54,19 \text{ nmol/L} \pm 18,54 \text{ nmol/L}$). Активността на IBD е рисков фактор за намаляване на серумните нива на витамин D ($OR=5,77$ ($1,552-21,503$; $p<0,01$)).

Установихме слаба обратнопропорционална корелация между нивата на CRP и витамин D ($r=-0,114$; $p<0,05$). Корелационният анализ установи обратно пропорционална слаба до умерена корелация между нивата на FCP и витамин D ($r=-0,259$; $p<0,01$). Експресията на miRNA-28_1 и miRNA-1228-3p_1 се повишава при пациенти, които са нормализирали нивата на витамин D. Всички други miPHK имат по-висока експресия при дефицит на витамин D (25(OH)D). При дефицит на витамин D (25(OH)D), нивата на експресия на всички тествани miPHK са повишени, ако пациентите са получили лечение с кортикостероиди или моноклонални анти-TNF антители. Заключение: Има корелация между серумната експресия на различни miPHK и нивата на витамин D при пациенти с IBD. Проспективните кохортни проучвания могат да идентифицират точната роля на витамин D като имуен регулатор, както и връзката му с експресията на някои miPHK, участващи в процесите на патогенезата, оптимизирането на лечението и проследяването на ефекта от различни терапевтични режими като част от персонализираното управление.

12.(22) A Atanassova, A Georgieva. Circulating microRNA-16 in Inflammatory Bowel Disease Patients- Potential Biomarker to Assess Inflammation. JOURNAL OF CROHNS & COLITIS, 2023, vol 17, issue suppl1, February 2023, i263-264, (IF 8.0), (Web of Science)

Abstract: Background.miR-16 is important for the inflammatory processes and the signal pathways that participate in the immune system regulation. As there is an immune mucosal inflammation in IBD, miR-16 could also serve as a potential biomarker to assess inflammation. Methods.The study aims to assess the expression of serum miR-16 in IBD patients and to correlate its expression with clinical parameters such as disease extent, activity and severity. 35 patients with UC and 35 patients with CD were included in the study. Serum miR-16 expression was assessed with reverse transcriptase quantitative real time PCR (RT-qPCR), and was then correlated with the miR-16 levels in a group of 30 healthy subjects. Results: miR-16 expression is increased in patients with CD, localized in the small intestine (3.54 ± 2.33) and in pancolitis E3 of UC (2.01 ± 1.54). There is a significant difference in miR-16 expression in inflammatory (B1), stenotic (B2) and penetrating (B3) form of CD ($p=0.010$) with higher expression levels in the more severe B2 and B3 forms. There is no significant difference in miR-16 expression according to the forms of evolution in patients with UC. In patients with CD, there is a moderate direct correlation between the expression of miR-16 and the Crohn's disease activity index CDAI ($r=0.424$; $p=0.015$). miR-16 expression levels increase progressively in correlation with the activity of CD. Patients with moderate activity of their CD have significantly higher miR-16 expression (4.27 ± 3.00) as compared to patients with mild activity (2.38 ± 1.06) or in remission (2.41 ± 1.23) of the disease ($p=0.048$). The increased expression levels of miR-16 are a risk factor for CDAI > 150 levels (OR=4.80 (0.506-45.495); $p=0.015$). In patients with UC,

there is no correlation between the miR-16 expression levels and the severity (S) index, measured as per the Montreal classification or the endoscopic activity, measured as per the Partial Mayo score. In patients with severe disease, measured by both S index (1.38 ± 0.89) and Partial Mayo score (1.80 ± 1.12), there is a decrease in miR-16, close to normal controls. MiR-16 expression levels do not correlate with any treatment that was given in patients with either CD or UC. Conclusion: The increased miR-16 serum expression correlates with the localization of CD in the small intestine and the stenotic and penetrating form of the disease. Increased miR-16 levels are also found in extensive UC. In patients with CD there is a positive correlation between the expression of miR-16 and the activity of the disease as measured by the CDAI.

Резюме: Предистория. miR-16 е важен за възпалителните процеси и сигналните пътища, които участват в регулацията на имунната система. Тъй като има имунно възпаление мукозата при IBD, miR-16 може също да служи като потенциален биомаркер за оценка на възпалението. Методи. Изследването има за цел да оцени експресията на серумния miR-16 при пациенти с IBD и да съпостави нейната експресия с клинични параметри като степен на заболяването, активност и тежест. В проучването са включени 35 пациенти с УК и 35 пациенти с БК. Серумната експресия на miR-16 беше оценена с обратна количествена транскриптаза PCR в реално време (RT-qPCR) и след това беше корелирана с нивата на miR-16 в група от 30 здрави субекта. Резултати: експресията на miR-16 е повишена при пациенти с БК, локализиран в тънките черва (3.54 ± 2.33) и при панколит Е3 на УК (2.01 ± 1.54). Има значителна разлика в експресията на miR-16 при възпалителна (B1), стеноична (B2) и пенетрираща (B3) форма на БК ($p=0,010$) с по-високи нива на експресия при по-тежките форми B2 и B3. Няма значителна разлика в експресията на miR-16 според формите на еволюция при пациенти с УК. При пациенти с БК има умерена пряка корелация между експресията на miR-16 и индекса на активност на болестта на Crohn CDAI ($r=0,424$; $p=0,015$). Нивата на експресия на miR-16 нарастват прогресивно в зависимост от активността на БК. Пациентите с умерена активност на БК имат значително по-висока експресия на miR-16 ($4,27 \pm 3,00$) в сравнение с пациенти с лека активност ($2,38 \pm 1,06$) или в ремисия ($2,41 \pm 1,23$) на заболяването ($p=0,048$). Повишените нива на експресия на miR-16 са рисков фактор за нива на CDAI > 150 (OR=4,80 (0,506-45,495); $p=0,015$). При пациенти с УК няма корелация между нивата на експресия на miR-16 и индекса на тежест (S), измерен съгласно Монреалската класификация или ендоскопската активност, измерена според частичния резултат на Mayo. При пациенти с тежко заболяване, измерено както чрез S индекс ($1,38 \pm 0,89$), така

и чрез частичен скор на Mayo ($1,80 \pm 1,12$), има намаление на miR-16, близко до нормалните контроли. Нивата на експресия на MiR-16 не корелират с никакво лечение, прилагано при пациенти с БК или УК. Заключение: Повишената серумна експресия на miR-16 корелира с локализцията на БК в тънките черва и стенолитичната и пенетрираща форма на заболяването. Повишени нива на miR-16 също се откриват при екстензивен УК. При пациенти с БК има положителна корелация между експресията на miR-16 и активността на заболяването, измерена от CDAI.

13. (23)E Panayotova , A Atanassova, P116 RIPK3 - a new marker for assessment of ulcerative colitis severity, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 17, Issue Supplement_1, February 2023, Page i282, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac190.0246> (IF 8.0), (*Web of Science*)

Abstract Background.Necroptosis is a novel form of regulated necrotic cell death that is dependent on Receptor interacting protein kinase-3 (RIPK3). It leads to cell lysis and directly triggers inflammation. Several clinical and preclinical studies have implicated necroptosis in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. Methods:The aim of the study was to evaluate the expression of RIPK3 according to the activity and severity of ulcerative colitis (UC). Tissue expression of RIPK3 was determined immunohistochemically in intestinal biopsies from 85 patients with ulcerative colitis. To evaluate the severity and activity of UC were used the Montreal classification for disease severity (S), full Mayo score (MS) and Mayo endoscopic score (MES). Results:A moderate direct correlation was found between disease severity and RIPK3 expression ($r=0.354$; $p=0.001$), with severe disease (S3) being characterized by overexpression of the marker (199.67). A moderate right-proportional relationship was also found in the analysis of RIPK3 expression and UC activity, measured by the full Mayo score ($r=0.481$; $p<0.001$). RIPK3 expression increased with increasing disease activity ($p<0.001$), and patients with severe disease activity (MS =11-12) had overexpression of the marker (211.71). A moderate correlation between RIPK3 expression and the degree of endoscopic activity was also found ($r=0.363$; $p=0.001$), with patients with severe endoscopic activity (MES=3) having high expression of the marker (198.27). Conclusion: High expression of RIPK3 in UC patients was associated with severe disease activity assessed by the Montreal classification and full Mayo score and marked endoscopic activity.

Резюме: Предистория. Некроптозата е нова форма на регулирана некротична клетъчна смърт, която зависи от протеин киназа-3, взаимодействаща с рецептора (RIPK3). Това води до клетъчен лизис и директно предизвиква възпаление. Няколко клинични и

предклинични проучвания включват некроптозата в етиопатогенезата на възпалителното заболяване на червата. Методи: Целта на изследването е да се оцени експресията на RIPK3 според активността и тежестта на улцерозния колит (UC). Тъканната експресия на RIPK3 се определя имунохистохимично в чревни биопсии от 85 пациенти с улцерозен колит. За оценка на тежестта и активността на UC са използвани Монреалската класификация за тежест на заболяването (S), пълен Мауо скор (MS) и Мауо ендоскопски скор (MES). Резултати: Установена е умерена директна корелация между тежестта на заболяването и експресията на RIPK3 ($r=0,354$; $p=0,001$), като тежкото заболяване (S3) се характеризира със свръхекспресия на маркера (199,67). Умерена правопрпорционална корелация също беше открита при анализа на експресията на RIPK3 и активността на UC, измерена чрез резултата на общия Мауо ($r=0,481$; $p<0,001$). Експресията на RIPK3 нараства с увеличаване на активността на заболяването ($p<0,001$), а пациенти с тежка активност на заболяването (MS =11-12) имат свръхекспресия на маркера (211,71). Установена е също умерена корелация между експресията на RIPK3 и степента на ендоскопска активност ($r=0,363$; $p=0,001$), като пациенти с тежка ендоскопска активност (MES=3) имат висока експресия на маркера (198,27). Заключение: Високата експресия на RIPK3 при пациенти с UC е свързана с тежка активност на заболяването, оценена от Монреалската класификация и резултата на общия Мауо и подчертана ендоскопска активност.

14.(24) E Panayotova , A Atanassova, P043 RIPK3 – a new marker for assessment of activity in Crohn's disease, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 18, Issue Supplement_1, January 2024, Page i301, https://www.eccoibd.eu/images/6_Publication/6_4_Congress_abstract_search/abstracts2024/MASTER_ECCO24_Abstract_Book.pdf; (*Web of Science*)

Abstract:Background: RIPK3 (Receptor Interacting Protein Kinase-3) is a key molecule involved in the process of necroptosis. Necroptosis is a regulated form of cell death that involves the activation of specific signaling pathways leading to cell lysis. The released endogenous molecules - DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) activate the immune system and lead to inflammation. This relationship suggests a role for necroptosis in the pathogenesis of IBD (Inflammatory Bowel Disease). Methods: The aim of the study was to evaluate RIPK3 expression in patients with Crohn's disease (CD) according to disease activity and some clinical parameters. Tissue expression of RIPK3 in the inflamed areas of 85 patients with Crohn's disease was determined immunohistochemically. The CDAI (Crohn's Disease Activity Index) was used to assess activity, and the Montreal Classification to determine disease location and behavior. Results: A correlation was found between RIPK3 expression and CDAI ($p=0.038$), with patients in remission having the lowest expression (154.67), while patients with severe activity had overexpression of the marker (180.0) (Fig.1). According to the localization of CD, a significant

difference was found in the expression of RIPK3 ($p<0.05$), with the highest expression of the marker in the ileum (L1) and colon (L2) with involvement of the upper GIT (L4) – L1+L4 (225.50) and L2 + L4 (218.00). Isolated involvement of terminal ileum (L1) was characterized by the lowest expression of the marker, while patients with colonic localization (L2) had high expression of RIPK3 (184.87). Regarding disease behavior, it was found that the highest expression of the marker is in the patients with phenotype B2+B3 – both stricturing and penetrating disease, followed by inflammatory disease (B1) (Fig.2). Perianal disease further increased RIPK3 expression, with patients with concurrent perianal disease showing high expression of the marker (181.85 vs. 167.86 for those without perianal disease; $p<0.05$). Conclusion: High RIPK3 expression in CD patients correlated with severe disease activity as measured by CDAI, involvement of upper GIT - L1+L4 and L2+L4, stricturing with penetrating disease - B2+B3 and concurrent perianal disease.

Keywords: RIPK3, Crohn's disease, CDAI, necroptosis.

Резюме: Въведение: RIPK3 (receptor interacting protein kinase-3) е ключова молекула, участваща в процеса на некроптоза. Некроптозата е регулирана форма на клетъчна смърт, която включва активирането на специфични сигнални пътища, водещи до клетъчен лизис. Освободените ендогенни молекули - DAMPs (danger associated molecular patterns) активират имунната система и водят до възпаление. Тази връзка предполага ролята на некроптозата в патогенезата на ВЧЗ. Методи: Целта на изследването е да се оцени експресията на RIPK3 при пациенти с болест на Крон (БК) според активността на заболяването и някои клинични параметри. Имунохистохимично се определи тъканната експресия на RIPK3 във възпалените участъци при 85 пациенти с Болест на Крон. За оценка на активността е използван индекса за активност на болестта при БК (CDAI- Crohn's disease activity index), а Монреалската класификация за определяне на локализацията и протичането. Резултати: Установи се правопрпорционална зависимост между експресията на RIPK3 и болестната активност при БК (CDAI) ($p=0.038$), като пациентите в ремисия имат най-ниска експресия (154.67), докато пациентите с тежка активност имат свръхекспресия на маркера (180.0) (Фиг. 1). Според локализацията при БК се установи съществена разлика в експресията на RIPK3 ($p<0.05$), като най-висока експресия на маркера има в илеум (L1) и колон (L2) при екстензивен обхват на заболяването със засягане и на горен ГИТ (L4) – L1+L4 (225.50) и L2 + L4 (218.00). Засягането само на терминален илеум (L1) се характеризира с най-ниска експресия на маркера, докато пациентите с колона локализация (L2) имат висока експресия на RIPK3 (184.87). По отношение на формата на протичане се установи, че най-висока експресия на маркера има при пациентите с фенотип B2+B3 - стриктурираща с фистулизираща форма, следвана от възпалителната форма (B1) (Фиг. 2). Перианалната болест допълнително води до повишаване на експресията на RIPK3, като при пациентите с БК, които имат придружаваща перианална болест се наблюдава висока експресия на маркера (съответно 181.85 към 167.86 за тези без перианална болест; $p<0.05$). Заключение: Високата експресия на RIPK3 при пациентите с БК корелира с тежка активност на заболяването измерена чрез CDAI,

екстензивен обхват на заболяването - L1+L4 и L2+L4, стриктурираща с фистулизираща форма на заболяването - B2+B3 и съпътстваща перианална болест.

Ключови думи: RPK3, болест на Крон, CDAI, некроптоза.

Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

25.А Атанасова, М Георгиева. Неалкохолна мастна чернодробна болест. Известия на Съюза на учените-Варна, Серия Медицина и екология, 2016; 2(1):3-9. ISSN: 1310-6031

Резюме: Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е хронично възпалително заболяване, чието развитие преминава през различни етапи: от проста стеатоза през стеатохепатит, цирроза, фиброза и до хепатоцелуларен карцином. Разпространението на НАМЧБ не е добре известно. НАМЧБ се свързва с много етиологични фактори, най-честите от които са затлъстяване, захарен диабет тип 2 и дислипидемия. Тези всички проблеми имат нарастващо значение в развитото общество, поради тяхното разпространение не само сред възрастните, но и при децата. Точният патогенетичен механизъм на НАМЧБ не е напълно определен, но е свързан с генерирането и поддържането на апоптозата на хепатоцитите. Търсят се неинвазивни методи, които да заменят инвазивните, които сега се считат за „златен стандарт“. Оценката на индуцираната клетъчна смърт на хепатоцитите в хода на прогресията е нов неинвазивен подход, който се използва и по-често.

Abstract: The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic inflammatory disease whose evolution goes through different stages: from simple steatosis through steatohepatitis, cirrhosis, fibrosis and to hepatocellular carcinoma. The prevalence of NAFLD is not well known. NAFLD is associated with many etiological factors, the most common of which are obesity, type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia. These are all problems with increasing significance in the developed society, due to their spread, not only among adults, but in children as well. The exact pathogenetic mechanism of NAFLD is not fully determined, but it is connected to the generation and maintenance of the apoptosis of hepatocytes. Non-invasive methods are being sought to substitute to invasive ones that are now considered the “gold standard”. The evaluation of the induced cell death of hepatocytes in the course of the progression is a new noninvasive approach that is being used and more often.

26. Атанасова А., А. Георгиева. Оценка качеството на живот при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата в един клиничен център посредством въпросника Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Известия на Съюза на учените-Варна, Серия Медицина и екология, ISSN 1310 – 6031, 2017/2, том 22, 5-9

Atanassova A., A. Georgieva. Assessing Health-Related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in One Clinical Center, using Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Abstract: Assessing health-related quality of life is an important step when understanding the disease of the patients. The most widely used assessment tool is the questionnaire for quality of life in patients with inflammatory bowel disease (IBD) (IBDQ 32). The purpose of this study is to evaluate the quality of life in 124 patients with IBD in one clinical center. Material and methods: 74 patients with ulcerative colitis (UC) and 50 with Chron's disease (CD) participated in the study. To assess their quality of life we used IBDQ, which contains 32 questions that evaluate the emotional aspects, the disease, the social aspects of life and systemic symptoms. Descriptive analysis, comparative analysis and IBM SPSS v. 20 were used. Results: The overall quality of life is 151, 34 (52 – 222). There is no significant difference between patients with UC and those CD. The assessment of quality of life in terms of the extension of the disease showed a trend towards deterioration in quality. There was a significant difference in the overall score and in the social aspects. The patients with newly diagnosed IBD have an IBDQ of 146.40 ± 45.22 . The results from the analysis show that the significant difference in the quality of life is proven when it comes to activity of the disease; patents in remission have the best quality of life and those with severe disease – the worst. Conclusion: The QL evaluation, made using the IBDQ, did not detect a significant difference in the QL for UC and CD patients. The duration and activity of the disease have the greatest impact on the QL.

Key words: IBDQ, IBD, severity of the disease, duration, UC, CD

Резюме: Оценката на свързаното със здравето качество на живот е важна стъпка при разбирането на заболяването на пациентите. Най-широко използваният инструмент за оценка е въпросникът за качество на живот при пациенти с възпалителни заболявания на червата (IBD) (IBDQ- 32). Целта на това проучване е да се оцени качеството на живот при 124 пациенти с IBD в един клиничен център. Материал и методи: В изследването са участвали 74 пациенти с улцерозен колит (УК) и 50 с болест на Chron (БК). За да оценим качеството им на живот, използвахме IBDQ, който съдържа 32 въпроса, които оценяват емоционалните аспекти, на болестта, социалните аспекти на живота и системните симптоми. Използвани са дескриптивен анализ, сравнителен анализ и IBM SPSS v. 20. Резултати: Общото качество на живот е 151, 34 (52 – 222). Няма значителна разлика между пациентите с УК и тези с БК. Оценката на качеството на живот по

отношение на обхвата на заболяването показва тенденция към влошаване на качеството. Имаше значителна разлика в общия резултат и в социалните аспекти. Пациентите с новодиагностицирана IBD имат IBDQ $146,40 \pm 45,22$. Резултатите от анализа показват, че е доказана значителната разлика в качеството на живот по отношение на активността на заболяването; пациентите в ремисия имат най-добро качество на живот, а тези с тежко заболяване – най-лошо. Заключение: Оценката на КЖ, направена с помощта на IBDQ, не открива значителна разлика в КЖ между пациенти с УК и БК. Най-голямо влияние върху КЖ оказват продължителността и активността на заболяването.

Ключови думи: IBDQ, IBD, тежест на заболяването, продължителност, УК, БК

27. М. Георгиева, Кр. Колева, Н. Рашева, А. Атанасова, Д. Близнакова. Бъбречно засягане при деца, юноши и млади хора с болест на Уилсън. Практическа педиатрия, ISSN 1311-07556, 2017/4/3,16-18

Резюме: Болестта на Уилсън (БУ) е рядко, генетично, автозомно-рецесивно заболяване (мутации в ATP7B гена в 13 хромозома, 13q 14, 3 локус), причинено от нарушена екскреция на мед (Cu) и последващо вътреклетъчно натрупване, водещо до увреждане на черния дроб, мозъка, бъбреците и други органи. Честота на БУ (хомозиготи) е 1/30 000 по света, а носителството на гена е 1/90. В детска възраст тя е 8.9% от всички хронични чернодробни заболявания. Знае се, че Cu е основен елемент за клетъчната функция, ако обаче е налична свободно в тялото, тя е изключително токсична и може да предизвика необратими клетъчни промени в различни органи и системи. Още през 40-те години на миналия век се появяват първите съобщения за засягане на бъбреците при БУ. Бъбречните нарушения при БУ се делят на две групи – проява на заболяването и усложнение на лечението с D-penicillamine. Хематурия, протеинурия и нефрокалциноза се наблюдават както като проява на заболяването, така и като усложнения на лечението.

Abstract: Wilson's disease (WD) is a rare, genetic, autosomal recessive disease (mutations in the ATP7B gene in 13 chromosomes, 13q 14, 3 loci) caused by impaired excretion of copper (Cu) and subsequent intracellular accumulation leading to damages in the liver, brain, kidneys and other organs. The incidence of WD (homozygotes) is 1/30 000 worldwide, and the carrier of the gene is 1/90. In childhood it is 8.9% of all chronic liver diseases. Cu is known to be a key element in cellular function, but if it presents freely in the body, it is extremely toxic and it can cause irreversible cellular changes in various organs and systems. As early as the 1940s, the first reports of kidney involvement in WD appeared. Renal disorders in WD are divided into two groups - manifestation of the disease and complication of the treatment with D-

penicillamine. Haematuria, proteinuria and nephrocalcinosis are observed both as a manifestation of the disease and as complications of treatment.

28. М. Георгиева, Кр. Колева, Н. Рашева, М. Гълъбова, В. Колева-Касабова, Д. Герова, **А. Атанасова**, Р. Панчева-Димитрова. Хронична диария. Medical Megazine, ISSN: 1314-9709, 2017/12/48,8-14

Резюме: Хроничната диария (ХД) е състояние с три и > кашави или воднисти изхождания на ден с продължителност > 2-4 седмици, или > 10g/kg/24h, при което детето може да престане да наддава или губи тегло. ХД се класифицира според: 1/етиологичен причинител, 2/патогенетичен механизъм, 3/по възраст на начало, 4/според топиката на засягане – от храносмилателния тракт или извън него, 5/според здравето на пациента преди започване на ХД (тип I и тип II). Описани са данните от анамнезата в кърмаческа възраст, червените флагове от анамнезата, диференциалната диагноза, лечението. Разгледани са няколко нозологични единици, протичащи с ХД – целиакия, муковисцидоза, лактазен дефицит, синдром на дразнимо черво, възпалителни заболявания на червата.

Abstract: Chronic diarrhea (CD) is a condition with three or > mushy or watery bowel movements per day lasting > 2-4 weeks, or > 10g/kg /24h, in which the child may stop gaining or losing weight. CD is classified according to: 1 / the etiological cause, 2 / the pathogenetic mechanism, 3 / by age of onset, 4 / according to the topic of involvement - from the digestive tract or outside it, 5 / according to the patient's health before the onset of CD (type I and type II). The data from the history in infancy, the red flags from the history, the differential diagnosis, the treatment are described. Several nosological units with CD are considered - celiac disease, cystic fibrosis, lactase deficiency, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease.

29. Георгиева А., **А. Атанасова**. Честота на екстраинтестиналните прояви при IBD пациентите в един клиничен център. Известия на Съюза на учените-Варна, Серия Медицина и екология, 2017/1, том XXII, 12-16

Prevalence of extra-intestinal manifestations in IBD patients in one clinical center
Georgieva A., **A. Atanassova**

Abstract: Extra-intestinal manifestations (EIM) in patients with chronic inflammatory bowel disease - IBD may occur before the diagnosis is made. They often require hospital treatment, which, along with the underlying disease, leads to a significantly deteriorated quality of life for IBD patients. The purpose of this study is to investigate the incidence and type of EIM in IBD patients. Material and

Methods: Prevalence of EIM, type and number in 310 IBD patients, 160 of which - with ulcerative colitis (UC) and 150 - with Crohn's disease (CD), were studied. **Results:** In our IBD sample, the patients with EIM were 212 (68.4%); with a significant difference between EIM in patients with UC(50.6%) and CD (87.3%) ($p < 0.001$). Our results show that CD carries a larger risk for the occurrence of EIM ($OR=19,4$ $p < 0.001$). Age over 40 ($OR=1,7$ $p < 0.05$) and activity of the disease ($OR=2,8$ $p < 0.001$) are risk factors amongst IBD patients, especially in those with CD. There was no significant difference in gender and duration of the IBD. **Conclusion:** The results in our study show that CD, age over 40 and disease activity carry a greater risk for the occurrence of EIM. The combination of the underlying IBD and different EIM requires the involvement of a multidisciplinary team to treat and observe the patients.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, extra-intestinal manifestations, prevalence, risk

Резюме: Екстраинтестинални прояви (EIM) при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата – (IBD) могат да възникнат преди поставянето на диагнозата. Те често се нуждаят от болнично лечение, което, наред с основното заболяване, води до значително влошено качество на живот на пациентите с IBD. Целта на това проучване е да се проучи честотата и вида на EIM при пациенти с IBD. Материали и методи: Изследвани са разпространението на EIM, вид и брой при 310 пациенти с IBD, 160 от които - с улцерозен колит (УК) и 150 - с болест на Crohn (БК). Резултати: В нашата извадка от IBD пациентите с EIM са 212 (68,4%); със значима разлика между EIM при пациенти с UC (50,6%) и CD (87,3%) ($p < 0,001$). Нашите резултати показват, че БК носи по-голям риск за възникване на EIM ($OR=19,4$ $p < 0.001$). Възрастта над 40 години ($OR=1,7$ $p < 0.05$) и активността на заболяването ($OR=2,8$ $p < 0.001$) са рискови фактори сред пациентите с IBD, особено при тези с БК. Няма значителна разлика в пола и продължителността на IBD. Заключение: Резултатите от нашето проучване показват, че БК, възрастта над 40 години и активността на заболяването носят по-голям риск за възникване на EIM. Комбинацията от основната IBD и различни EIM изисква участието на мултидисциплинарен екип за лечение и наблюдение на пациентите.

Ключови думи: болест на Crohn, улцерозен колит, извънчревни прояви, разпространение, риск

30. Банова-Чакърова С., И. Иванова, А. Атанасова, И Коцев. Честота на хепатит В сред пациентите с хепатоцелуларен рак в един клиничен център. Известия на Съюза на учените-Варна, Серия Медицина и екология, ISSN 1310 – 6031, 2017/1, том 22, 17-20

Banova-Chakarova S., I. Ivanova, A. Atanasova, I. Kotsev. The incidence of Hepatitis B in patients with hepatocellular carcinoma, in a clinical center.

Abstract: Introduction: The most common primary liver cancer is hepatocellular carcinoma (HCC). Every year, between 450 and 580 new cases of HCC are found in Bulgaria and its incidence is estimated at 15-16 / 100,000. (1) The majority of patients develop on the basis of underlying liver damage - over 80% patients are diagnosed with chronic viral hepatitis B and / or C. (2). Objective: The aim of this

retrospective study is to trace HCC cases over a period - 2005-2015 year, to establish demographic and age distribution and to identify the main risk factors for the emergence of HCC. Material and methods: For this purpose, 222 patients with HCC were traced. Diagnosis is based on laboratory, imaging and histological examinations. Results: The distribution of patients by gender is 159 males vs 63 women. The mean age at diagnosis is 60 years $\pm$ 12. The majority of investigated had chronic viral hepatitis B of 40% and those with delta antigen were 4. In 79% of patients, chronic hepatitis is in the stage of cirrhosis - 60% decompensated. The duration of the B infection prior to malignancy is an average of 18 years. Conclusion: Hepatitis B virus viral etiology is predominant in HCC patients. These results point to the need to develop screening programs, early diagnosis and etiological treatment to prevent malignancy in chronic viral hepatitis.

Key words: liver cancer; hepatocellular carcinoma; chronic hepatitis B; risk factors

Резюме: Въведение: Най-често срещаният първичен рак на черния дроб е хепатоцелуларен карцином (HCC). Всяка година в България се откриват между 450 и 580 нови случая на HCC, като заболяемостта се оценява на 15-16 / 100 000. (1) По-голямата част от пациентите се развиват на базата на подлежащо чернодробно увреждане - над 80% пациенти са диагностицирани с хроничен вирусен хепатит В и/или С. (2). Цел: Целта на това ретроспективно изследване е да се проследят случаите на HCC за период – 2005-2015 г., да се установи демографско и възрастово разпределение и да се идентифицират основните рискови фактори за възникване на HCC. Материал и методи: За целта са проследени 222 пациенти с HCC. Диагнозата се поставя на базата на лабораторни, образни и хистологични изследвания. Резултати: Разпределението на пациентите по пол е 159 мъже срещу 63 жени. Средната възраст при поставяне на диагнозата е 60 години $\pm$ 12. Болшинството от изследваните са с хроничен вирусен хепатит В 40%, а тези с делта антиген са 4. При 79% от пациентите хроничният хепатит е в стадий на цирроза - 60% декомпенсиран. Продължителността на В инфекцията преди появата на злокачественото заболяване е средно 18 години. Заключение: Вирусът на хепатит В е преобладаващ в етиологията при пациенти с HCC. Тези резултати сочат необходимостта от разработване на скринингови програми, ранна диагностика и етиологично лечение за превенция на злокачествени заболявания при хроничен вирусен хепатит.

Ключови думи: рак на черния дроб; хепатоцелуларен карцином; хроничен хепатит В; рискови фактори

31. Банова-Чакърва С., И. Иванова, А. Атанасова, И Коцев. Разпределение на рисковите фактори при пациентите с хепатоцелуларен карцином, преминали през клиниката по гастроентерология, хепатология и хранене на УМБАЛ “Св.Марина“- Варна. Известия на Съюза на учените-Варна, Серия Медицина и екология, ISSN 1310 – 6031, 2017/2, 11-14

Banova-Chakarova S., I. Ivanova, **A. Atanasova**, I. Kotsev. Distribution of risk factors in patients with hepatocellular carcinoma who have gone through the clinic of gastroenterology, hepatology and nutrition in UMHAT St. Marina-Varna

Abstract: Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common histological type of primary liver cancer. Its occurrence is associated with many risk factors - chronic viral hepatitis C and/or B, hepatic cirrhosis with viral and/or non-viral etiology. AIM: The presented retrospective study aims to identify and analyze the risk factors leading to the development of HCC. To assess the role of NASH, diabetes, metabolic syndrome and dietary habits in the pathogenesis of HCC by tracking susceptible populations. Material and methods: For this purpose, 222 patients with HCC were traced. The diagnosis is based on the performed laboratory, imaging and histological examinations. Results: In our cohort, patients with underlying liver cirrhosis were 77% (63% decompensated), followed by chronic viral hepatitis B and / or C 65%. In case of chronic hepatitis, viral replication was investigated - 75% have HBV DNA > 2,000 IU/ ml, 85% > HCV RNA > 300,000 IU / ml. The share of other established liver diseases - Wilson's disease - 1%; hemochromatosis - 0.4%; autoimmune hepatitis - 0.4%. The distribution to additional factors is diabetes mellitus 40%; metabolic syndrome 17%, NASH - 9%. With alcohol abuse 63% of those surveyed, and smokers are 13%. Conclusions: Knowing the risk factors will allow for the development of accurate screening programs, which will increase an early diagnosis of HCCs and thus improve the prognosis for patients.

Key words: hepatocellular carcinoma; risk factors, cirrhosis, chronic hepatitis, diabetes mellitus

Резюме: Въведение: Хепатоцелуларният карцином (HCC) е най-честият хистологичен тип първичен рак на черния дроб. Появата му е свързана с множество рискови фактори – хроничен вирусен хепатит С и/или В, чернодробна цироза с вирусна и/или невирусна етиология. Цел: Представеното ретроспективно проучване има за цел да идентифицира и анализира рисковите фактори, водещи до развитие на HCC. Да се оцени ролята на NASH, диабета, метаболитния синдром и хранителните навици в патогенезата на HCC чрез проследяване на податливи популации. Материал и методи: За целта са проследени 222 пациенти с HCC. Диагнозата се поставя въз основа на проведените лабораторни, образни и хистологични изследвания. Резултати: В нашата кохорта пациентите с подлежаща чернодробна цироза са 77% (63% декомпенсирани), последвани от хроничен вирусен хепатит В и/или С – 65%. При хроничен хепатит е изследвана вирусна репликация - 75% имат HBV ДНК > 2000 IU/ml, 85% > HCV РНК > 300 000 IU/ml. Дел на други установени чернодробни заболявания - болест на Wilson - 1%; хемохроматоза - 0,4%; автоимунен хепатит - 0,4%. Разпределението към допълнителни фактори е захарен диабет 40%; метаболитен синдром 17%, NASH - 9%. С алкохол злоупотребяват 63% от анкетираните, а пушачите са 13%. Заключение: Познаването на рисковите фактори ще позволи разработването на точни скринингови програми, които ще повишат ранната диагностика на HCC и по този начин ще подобрят прогнозата за пациентите.

Ключови думи: хепатоцелуларен карцином; рискови фактори, цирроза, хроничен хепатит, захарен диабет

32. А. Атанасова. Инкретините през погледа на гастроентеролога. Инкретини, мотилитет, контрол на телесното тегло, неалкохолна мастна чернодробна болест и панкреасни заболявания. MEDINFO ISSN1314-0345, 2017/11, 9,42-47

Резюме: Отделените от червата glucose dependent insulintropic polypeptide- GIP и glucagon like peptide-1 GLP-1, наречени инкретини, намират все по-голямо приложение в клиничната практика. Разгледани са ефектите на инкретините върху секрецията и мотилитета на стомашно-чревния тракт, върху патогенезата и еволюцията на неалкохолния стеатохепатит, появата на панкреатити, както и съществуващите съмнения за потенциална възможност от развитие на карцином на панкреаса в хода на лечение с рецепторни агонисти на GLP-1 (GLP-1-RA) и инхибитори на дипептидилпептидаза-4 (DPP-IV-I).

Ключови думи: инкретини, glucose dependent insulintropic polypeptide GIP и glucagon like peptide-1 GLP-1, мотилитет, контрол на теглото, панкреатити, карцином на панкреаса

Abstract: Glucose dependent insulintropic polypeptide-GIP and glucagon like peptide-1 GLP-1 secreted from the gut, called incretins, are increasingly used in clinical practice. The effects of incretins on the secretion and motility of the gastrointestinal tract, on the pathogenesis and evolution of non-alcoholic steatohepatitis, the occurrence of pancreatitis, as well as the existing doubts about the potential possibility of the development of pancreatic carcinoma during treatment with GLP-receptor agonists-1(GLP-1-RA) and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV-I) inhibitors are reviewed.

Key words: incretins, glucose dependent insulintropic polypeptide GIP and glucagon like peptide-1 GLP-1, motility, weight control, pancreatitis, pancreatic carcinoma

33. А. Атанасова, S. Chakarov. Intra-Abdominal (Mesenteric) Desmoid Tumors (Dts) after Kidney Transplantation: A Case Report. (2017) J Gastrointest Disord Liver Func 3(1): 100-103. DOI: 10.15436/2471-0601.17.1545

Abstract: Desmoid tumors are benign neoplasms, but are often unresectable because of their aggressive and local infiltration, compression of surrounding structures and massive involvement of adjacent vital structures. Our aim is to increase awareness of this condition so that clinicians will consider diagnosing it. This will facilitate prompt diagnosis and treatment. This is a case of a 43 year old woman with medical history of Berger's disease, immunosuppressive therapy, a kidney transplant and sporadic mesenteric desmoid tumors

appearing after solid organ transplantation. Eighteen months after the removal of the tumors, she was diagnosed with essential thrombocytosis. No evidences of recurrence after operation.

Резюме: Десмоидните тумори са доброкачествени неоплазми, но често са неоперабилни поради тяхната агресивна и локална инфилтрация, компресия на околните структури и масивно засягане на съседни жизненоважни структури. Нашата цел е да повишим информираността за това състояние, така че клиницистите да обмислят диагностицирането му. Това ще улесни навременната диагностика и лечение. Това е случай на 43-годишна жена с анамнеза за болест на Berger, имunosупресивна терапия, бъбречна трансплантация и спорадични мезентериални дезмоидни тумори, появили се след трансплантация на солиден орган. Осемнадесет месеца след отстраняването на туморите тя е диагностицирана с есенциална тромбоцитоза. Няма данни за рецидив след операция.

34. А Атанасова, А Георгиева, М Георгиева. Семейно планиране при родители с хронична възпалителна болест на червата, кърмене, ваксини и наблюдение на детето. MEDINFO ISSN1314-0345,2017/8,66-72

Резюме: Хроничните възпалителни заболявания на червата – болест на Крон (БК) и язвен колит (ЯК), засягат мъже и жени в детеродна възраст. Медицинските специалисти трябва да са готови за проблемите, свързани със семейното планиране, необходимостта от преоценка на лечението преди концепцията; да имат задълбочени познания за безопасност на основните групи медикаменти (аминосалицилати, антибиотици, кортикостероиди, имunosупресори, биологични медикаменти) по време на бременността, в периода на кърмене и влиянието на съответното лечение върху развитието на детето преди и след раждане, както и адаптирането на имунизационния календар.

Abstract: Inflammatory bowel disease - Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), affects men and women of childbearing age. Medical professionals must be prepared for the problems associated with family planning, the need to re-evaluate treatment before conception; have in-depth knowledge of the safety of the main groups of drugs (aminosalicylates, antibiotics, corticosteroids, immunosuppressants, biological drugs) during pregnancy, lactation and the impact of appropriate treatment on the development of the child before and after birth, as well as the adaptation of immunization calendar.

35. А Атанасова, А Георгиева, М Георгиева. Хронични възпалителни болести на червата и бременност. MEDINFO ISSN1314-0345,2017/12,60-63

Резюме: Бременността е значим проблем за младите жени с хронични възпалителни заболявания на червата (IBD). Основните въпроси, които се дискутират, са нарушена ли е фертилността при пациентките с IBD; какъв е рискът от релапс на заболяването по време на бременност; какво влияние оказва бременността върху развитието на IBD, и от друга страна, как болестта на Крон (БК) или язвен колит (ЯК), от своя страна, оказват влияние върху развитието на бременността и плода. Посочена е честотата на унаследяване на IBD. Разгледани са изследванията и усложненията, които могат да се наблюдават по време на бременност при жени с болест на Крон или язвен колит.

Abstract: Pregnancy is a significant problem for young women with chronic inflammatory bowel disease (IBD). The main issues that are discussed are whether fertility is impaired in patients with IBD; what is the risk of relapse of the disease during pregnancy; what effect pregnancy has on the development of IBD, and on the other hand, how Crohn's disease or ulcerative colitis affect the development of pregnancy and the fetus. The frequency of inheritance of IBD is indicated. Studies and complications that may occur during pregnancy in women with Crohn's disease or ulcerative colitis are discussed.

36. М Георгиева, М Хачмерян, Д Константинова, Й Дянкова, Н Рашева, Кр Колева, А Атанасова, Л Ангелова. Генетично изследване при целиакия (опит на център 3-то ниво в България). Педиатрия. Supplementum за общопрактикуващия лекар. ISSN 0479-7876, 2018/1, 31-33

Резюме: Глутеновата ентеропатия (целиакия Ц.) е комплексно аутоимунно заболяване, което засяга тънките черва на генетично предразположени деца и възрастни и се предизвиква от имунологична свръхчувствителност към приета храна, съдържаща глутен. Според критериите от 2012г. без биопсия може да се приеме диагнозата Ц. при – 1/ Типична клинична картина, 2/ Голямо к-во IgA антитъканна трансглутаминаза, 3/ Потвърдени (+) антиендомизиумни антитела, 4/ HLA DQ2 и/или DQ8 хетеродимер позитивни. Целта на ретроспективното проучване е да се определи HLA генотипиране на деца и възрастни с предполагаема Ц. и родственици 1-ва степен на болни с Ц. Материал и метод. През м. юни 2018г. в Лабораторията по медицинска генетика са изследвани общо 67 души за HLA типизиране. Това са 34 лица > 18год. и 33 лица < 18год., дали информурано съгласие за молекулярно-генетично изследване. Пациентите с предполагаема диагноза Ц. са 38, а родствениците 1-ва степен на пациенти с Ц. – 29.

Резултатите показват връзката между предполагаемата Ц. и определен HLA тип т.е. определена степен на риска. В заключение, според препоръките на европейски и американски гастроентерологични организации, при пациенти с клинична картина за Ц., положителни имунологични резултати, HLA типизирането може да отмени инвазивното изследване – тънкочревна биопсия. При родственици 1-ва степен, които са с клинични симптоми, може да се приложи HLA типизиране и имунологично тестване за приемане или отхвърляне на диагнозата Ц. Всички индивиди, проявяващи клинична симптоми, но имащи недостатъчно увеличени съответни антитела и HLA тип, говорещ за нисък и много нисък риск за Ц., трябва да се биопсират. HLA типизирането на пациенти, суспектни за Ц. може да се извършва в център 3-то ниво в България.

Abstract: Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease CD) is a complex autoimmune disorder, affecting the small intestine of genetically predisposed children and adults. It is caused by immunological hypersensitivity towards food containing gluten. According to the 2012 criteria, it is possible to diagnose the patient without biopsy when: 1) the typical clinical picture is observed, 2) the titer of IgA antitissue transglutaminase is too high, 3) anti-endomysium antibodies are confirmed, 4) HLA DQ2 and/or DQ8 heterodimer are confirmed. The aim of the retrospective study is to determine the HLA genotype of adults and children with probable CD and to determine 1st degree relatives with CD. Materials and methods. In June 2018 the Laboratory of medical genetics tested 67 people for HLA typing. These are 34 subjects > 18 years old and 33 subjects < 18 years old, that have given an informed consent for molecular genetic testing. The patients with probable CD are 38 and the 1st degree relatives of CD patients are 29. The results demonstrate the connection between probable CD and a particular HLA type, i.e. a particular risk level. In conclusion, according to the guidelines of the European and the American Gastroenterology organisations, in patients with clinical picture of CD, positive immunological results, HLA typing can substitute an invasive test – small intestine biopsy. In 1st degree relatives, with clinical symptoms, it is possible to use HLA typing and immunological testing for the confirmation of CD. All individuals, exhibiting clinical symptoms, but with insufficiently increased antibodies and HLA type, indicative of low or very low risk, should be biopsied. The HLA typing of patients with possible CD can be tested in a tertiary centre in Bulgaria.

Abstract: In this article, a retrospective analysis of the incidence of *Clostridium difficile* CDI infection was performed among patients with inflammatory bowel disease (IBD)-ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD). Factors that have a significant impact on the onset of the infection have been considered. We used an immunochromatographic quantitative method for the determination of *Clostridium difficile* Glutamate Dehydrogenase Toxin A, B in the stool.

Key words: CDI, IBD, UC & CD

Резюме: В тази статия е извършен ретроспективен анализ на честотата на инфекция с *Clostridium difficile* CDI сред пациенти с възпалителни заболявания на червата (IBD) - улцерозен колит (УК) и болест на Crohn (БК). Разгледани са фактори, оказващи съществено влияние върху появата на инфекцията. Използвахме имунохроматографски количествен метод за определяне на глутамат дехидрогеназен токсин А, В на *Clostridium difficile* в изпражненията.

Ключови думи: инфекция с *Clostridium difficile*, IBD, УК и БК

38. A Georgieva, A Atanassova, D Dukova, M Mirchev, M Tzaneva, S Chakarov.
Do Not Forget about Tuberculosis- Intestinal Tuberculosis or Crohn's Disease-
A Diagnostic Challenge. Journal of Gastrointestinal Disorders and Liver Funtion.
2019, vol 5, issue 1, pp28-32 ISSN:2471-0601

Abstract: Background & Aims: Very often the differential diagnosis between Crohn's disease and ITB is difficult because the two diseases have similar clinical picture, endoscopic and histological findings, as well as imaging changes. Case report: We present a case of 24-year-old male with intestinal tuberculosis initially suspected to be Crohn's disease. Endoscopy and CT findings suggested probable Crohn's disease and in a differential diagnosis we thought about ITB, but the Mantoux test and T-SPOT. TB test were negative. Due to the chronic cough and subfebrile temperature, an X-ray of the lung was performed, and the finding was very characteristic of lung tuberculosis. It was followed by positive bronchoalveolar lavage fluid (BALF) smear microscopy for *Mycobacterium tuberculosis* (MbT) and by a positive microbiological culture. In the biopsy of the small intestine material, an outbreak is detected of epithelioid cell granuloma with caseous necrosis in the centre, as well as Langhans giant cells – morphological criteria of intestinal tuberculosis. The patient completed 9-month tuberculosis treatment, followed by a microbiologically achieved conversion to bacillus separation. Six months after stopping the tuberculostatic treatment the patient has normal lab tests, and the ileocolonoscopy did not reveal mucosal abnormalities. Conclusion: In case of suspected Crohn's disease in clinical practice, intestinal tuberculosis should always be excluded by a set

of diagnostic methods, even if it is not an immunosuppressed or immunocompromised patient. Abdominal tuberculosis, in particular intestinal (ITB), is still a diagnostic challenge for clinicians.

Резюме: Предистория и цели: Много често диференциалната диагноза между болестта на Crohn и тестинална туберкулоза (ITB) е трудна, тъй като двете заболявания имат сходна клинична картина, ендоскопски и хистологични находки, както и образни промени. Доклад за случай: Представяме случай на 24-годишен мъж с чревна туберкулоза, за която първоначално се подозира, че е болест на Crohn. Находките от ендоскопия и компютърна томография предполагат вероятна болест на Крон и при диференциална диагноза се обмисля възможността за ITB, но теста на Манту и T-SPOT .TB са отрицателни. Поради хроничната кашлица и субфебрилна температура е направена рентгенова снимка на бял дроб, като находката е много характерна за белодробна туберкулоза. След това се установи положителна микроскопия на цитонамазка от бронхоалвеоларен лаваж (BALF) за *Mycobacterium tuberculosis* (MbT) и от положителна микробиологична култура. В биопсията на тънчочревния материал се открива огнище на епителиоидноклетъчен гранулом с казеозна некроза в центъра, както и гигантски клетки на Langhans – морфологични критерии за чревна туберкулоза. Пациентът е завършил 9-месечно лечение с туберкулостатици, последвано от микробиологично постигната конверсия и липса на бацилоносителство. Шест месеца след спиране на туберкулостатичното лечение пациентът е с нормални лабораторни показатели, а при илеоколоноскопията не са открити мукозни аномалии. Заключение: При съмнение за болест на Crohn в клиничната практика винаги трябва да се изключва чревна туберкулоза чрез набор от диагностични методи, дори ако не става въпрос за имunosупресиран или имунокомпрометиран пациент. Абдоминалната туберкулоза, по-специално чревната (ITB), все още е диагностично предизвикателство за клиницистите.

39. А Атанасова, М Георгиева. Храната- тригер и протектор при автоимунни заболявания. Известия на Съюза на учените- Варна, Серия Медицина и екология, ISSN: 1310-5833, 2019/2;24:11-18

Резюме: Храненето, имунната система на лигавицата, чревният микробиом и имуномедираните заболявания са преплетени и си влияят взаимно. Настоящият обзор разглежда връзките между затлъстяването, употребата на сол, глютен, нискокалорийната диета, полиненаситени мастни киселини, зехтин, полифеноли, антиоксиданти, витамин D, пробиотици и имунната система, както и ролята им на пусков механизъм или

превантивен фактор в каскадата на възпалението. Представени са и някои практически аспекти на диетата при автоимунни заболявания.

Abstract: Nutrition, mucosal immune system, intestinal microbiome, and immune-mediated diseases are intertwined and interact with each other. This review examines the connections between obesity, salt consumption, gluten, low-calorie diets, polyunsaturated fatty acids, olive oil, polyphenols, antioxidants, vitamin D, probiotics, and the immune system, and their role as a trigger or protective factor in the inflammatory cascade. Some practical aspects of the diet for autoimmune diseases are also presented as part of the personalised approach.

40. А Атанасова. Пробиотици и някои гастроентерологични болести. INSPIRO ISSN1313-4329,2019/6,т.51,бр.3,28-33

Резюме: Тази обзорна статия разглежда приложението на някои пробиотици (ПБ) и влиянието им върху редица гастроентерологични болести, в основата на които стои промяна в чревната микробиота (МБ). Това е съвкупност от бактерии, вируси (бактериофаги), протозои, еукариоти, населяващи човека отвън и отвътре (кожа, дихателни пътища, гастроинтестинален тракт (ГИТ) и гениталии), както и всички видове връзки помежду им и с околния свят. Едно от най-честите приложения на ПБ, което дава добри резултати, е при диария, причинена от бактерии. Заболявания, пряко свързани с ГИТ, при които се наблюдава дисбактериоза и приложението на ПБ е с различен успех, са множество: *Helicobacter pylori* инфекция; целиакия; интестинална кандидоза; антибиотик-асоциирана диария (ААД); диария при пътуване; диария, причинена от Rotavirus; диария, причинена от храна; обстипация; синдром на дразнимото черво (IBS), хронични възпалителни болести на червата (ХВБЧ); дивертикулит; първичен склерозиращ холангит. Има болести и състояния, които са индиректно свързани с дисбактериоза: алергии; сърдечно-съдови; инфекции на отделителната система; гъбична вагинална инфекция/бактериална вагиноза; захарен диабет; затлъстяване; метаболитен синдром; муковисцидоза; аутизъм; синдром на тънкочеревен бактериален свръхрастеж. Очаква се в бъдеще да се утвърдят индикациите за приложение на ПБ чрез използване на нови молекулни инструменти за анализ на микробиомните, метаболомните, транскриптомните и протеомните характеристики на чревната флора.

Abstract: This review article examines the application of some probiotics (PB) and their impact on a number of gastroenterological diseases, which are based on a change in the intestinal microbiota (IB). It is a collection of bacteria, viruses (bacteriophages), protozoa, eukaryotes inhabiting a person from the outside and inside (skin, respiratory tract, gastrointestinal tract

(GIT) and genitals), as well as all kinds of connections between them and with the surrounding world. One of the most common uses of PB that gives good results is for diarrhea caused by bacteria. Diseases directly related to GIT, in which dysbacteriosis is observed and the application of PB has varying success, are numerous: *Helicobacter pylori* infection; celiac disease; intestinal candidiasis; antibiotic-associated diarrhea (AAD); travel diarrhea; diarrhea caused by Rotavirus; diarrhea caused by food; constipation; irritable bowel syndrome (IBS), chronic inflammatory bowel disease (IBD); diverticulitis. There are diseases and conditions that are indirectly related to dysbacteriosis: allergies; cardiovascular; infections of the excretory system; fungal vaginal infection/bacterial vaginosis; diabetes; obesity; metabolic syndrome; cystic fibrosis; autism; small intestinal bacterial overgrowth syndrome. In the future, it is expected that the indications for PB administration will be confirmed by using new molecular tools to analyze the microbiome, metabolomic, transcriptomic and proteomic characteristics of the intestinal flora.

41. Георгиева М, Атанасова А. Ентеровирусни инфекции. MEDINFO ISSN1313-2466, 2020/02, 18-22

Резюме: Човекът е единственият резервоар за ентеровирусите (EV). Наименованието на тази вирусна група произлиза от мястото на тяхното размножаване след попадане в организма – червата. Носителството на инфекцията представлява опасност за околните от няколко седмици до 1-2 месеца след заразяване. Възприемчивостта е всеобща, но боледуват основно деца и юноши. Епидемиологичната характеристика е различна в зависимост от географската зона и климата, като заболяемостта е най-висока през летните и есенни месеци в районите с умерен климат, докато в тропиците, инфекциите се срещат през цялата година. В обзора са описани таксономията и характеристиките на EV, пътищата на предаване, клиничната картина, диагнозата, лечението и профилактиката.

Abstract: The humans are the only reservoir for enteroviruses (EV). The name of this viral group comes from the place of their reproduction after entering the body - the intestines. The carrier of the infection poses a danger to others from a few weeks to 1-2 months after infection. Susceptibility is common, but mainly affects children and adolescents. Epidemiological characteristics vary depending on the geographical area and climate, such as the incidence is highest in the summer and autumn months in temperate climates, while in the tropics, infections

occur throughout the year. The review describes the taxonomy and characteristics of EV, transmission routes, clinical picture, diagnosis, treatment and prevention.

42. Бойкова-Вълчева П., Ганчева Д., **Атанасова А.** Неалкохолна мастна чернодробна болест при слаби или друга рядка диференциална диагноза – клиничен случай. Известия на съюза на учените – Варна, Серия Медицина и екология, 1‘2020, 25:12-17

Резюме: Въведение: Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е значим обществен здравен проблем, засягащ близо един милиард хора по цял свят. НАМЧБ е най-честата причина за чернодробно увреждане в световен мащаб и представлява чернодробна изява на метаболитния синдром. НАМЧБ е основно свързана със затлъстяването и свързаните му коморбидности, но също така би могла да се наблюдава и при индивиди с нормален или граничен BMI. Това е т. нар. НАМЧБ при слаби и представлява субфенотипна изява на неалкохолната мастна чернодробна болест. Слабите индивиди с НАМЧБ показват по-леки признаци на метаболитния синдром, в сравнение с тези със затлъстяване, но са с по-висока честота на метаболитни промени, като дислипидемия, артериална хипертония, инсулинова резистентност и диабет, в сравнение със здрави контроли. Поставянето на диагнозата на НАМЧБ изисква изключване на вторични причини за чернодробна стеатоза, както и изключване на дневна алкохолна консумация ≥ 30 гр. абсолютен алкохол за мъже и ≥ 20 гр. абсолютен алкохол за жени. Клиничен случай: Представяме клиничен случай на мъж на 29 години, постъпил в клиниката с оглед диагностично уточняване във връзка с ехографски данни за изразена чернодробна стеатоза, съпроводена с лекостепенна хепатоспленомегалия. Липсват данни за известен захарен диабет, ХБ или затлъстяване. Пациентът е с наднормено тегло, но без затлъстяване: ръст 187 см, телесно тегло 108 кг, BMI – 30, коремна обиколка 111 см. От лабораторните изследвания нормална ПКК, CRP, нормални АСАТ, АЛАТ, АФ и билирубин, леко повишен ГГТ, нормална синтетична чернодробна функция. Изследването на липидната обмяна показва повишени нива на LDL холестерол и ниско ниво на HDL холестерол. Проведен е лабораторен хепатологичен скрининг, при който са изключени хронични вирусни хепатити, болест на Уилсън и хемохроматоза, автоимунна чернодробна болест. Неинвазивните скорове за доказване наличие на стеатоза показаха високи стойности. NAFLD fibrosis score: -3.35 и FIB-4 index: 0.52 отхвърлят наличието на значима фиброза. При ехографското изследване данни за изразена чернодробна стеатоза – 3 ст., горнограничен размер на черния дроб и лекостепенна спле-

номегалия. Фиброскан еластографията показва нормална плътност на черния дроб – 4.8 кРа, при CAP – 304 db/m, което доказва наличие на високостепенна стеатоза. Имайки предвид физикалните данни, категоричните резултати от неинвазивните скорове за стеатоза, ехографското изследване, данните от фиброскан еластографията и след изключване на алкохолна консумация и на други по-чести причини за стеатоза, се прие диагноза НАМЧБ при слаби. Направи се и изследване на суха капка кръв за лизозомални ензими, при което се изключи болест на Гоше. Установи се ниско ниво на кисела сфингомиелиназа, което е индикация за Niemann Pick A/B болест, която представлява рядка наследствена автозомно-рецесивна болест, засягаща липидния метаболизъм.

Заклучение: Клиничният случай представя пациент без затлъстяване, с категорични лабораторни, ехографски и фиброскан данни за НАМЧБ. В диференциално диагностичен план установихме данни за рядка наследствена болест – болестта на Niemann Pick, протичаща с нарушение в обмяната на мазнините. Клиничният случай доказва широкия спектър от диференциални диагнози при слаби пациенти с НАМЧБ.

Abstract: Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a socially significant health problem and it affects around a billion people on a global scale. NAFLD is the most common reason for liver damage worldwide and is considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Non-alcoholic fatty liver disease is generally associated with obesity and the related comorbidities, but it can also develop in subjects with a normal body mass index (BMI). This sub-phenotype of NAFLD is called lean NAFLD. Lean subjects with NAFLD have milder features of the metabolic syndrome when compared with obese patients. Nonetheless, they have a higher prevalence of metabolic alterations (e.g., dyslipidemia, arterial hypertension, insulin resistance, and diabetes) compared with healthy controls. The diagnosis of NAFLD requires the exclusion of both secondary causes and of a daily alcohol consumption ≥ 30 g for men and ≥ 20 g for women. Clinical Case: We present the clinical case of a 29-year-old man, who was admitted to the hospital because of diagnostic evaluation of ultrasound findings of severe liver steatosis accompanied with mild hepatosplenomegaly. There was no evidence of diabetes mellitus, hypertensive disease or obesity. The patient was overweight but without obesity: height – 187 cm., weight – 108 kg, BMI – 30, waist circumference – 111 cm. Laboratory examination revealed: normal blood count, normal level of CRP, AST, ALT, AF, total bilirubin, mild elevation of GGT and normal synthetic liver function tests. The lipid profile showed elevated level for LDL cholesterol and low HDL cholesterol. Underlying chronic viral hepatitis, autoimmune liver diseases, Wilson's disease and hemochromatosis were ruled out. The calculated non-invasive scores for steatosis were high. The NAFLD fibrosis score: -3.35 and

FIB-4 index: 0.52, ruled out presence of significant fibrosis. Abdominal ultrasound examination showed liver steatosis grade 3, upper limit of normal size, mild splenomegaly. Liver transient elastography (TE) with fibroscan revealed normal liver stiffness – 4.8 kPa and CAP – 304 db/m that proved the presence of severe steatosis. Based on physical examination data, definite results of non-invasive scores for steatosis, ultrasound examination and fibroscan elastography, and after excluding alcohol consumption and other common causes for steatosis, we established the diagnosis lean non-alcoholic fatty liver disease. We performed an examination for lysosomal enzymes from dried blood that ruled out classic Gaucher disease. Low activity of acid sphingomyelinase was found, which was indicative of Niemann-Pick disease A/B – rare inherited autosomal recessive condition involving lipid metabolism. Conclusion: The clinical case presents a patient without obesity, with definite laboratory, ultrasound and fibroscan data for non-alcoholic fatty liver disease. As a differential diagnosis we found a rare inherited condition – Niemann-Pick disease, characterized by impaired lipid metabolism. Our clinical case proves the broad spectrum of differential diagnoses of patients with NAFLD

43. Сироманов М, Рашева Н, Калева К. **Атанасова А**, Георгиева М. Неалкохолна мастна чернодробна болест и експресия на микроРНКи в детска възраст. Известия на съюза на учените – Варна, Серия Медицина и екология, 2020, 25:24-29

Резюме: С разрастване на епидемията от затлъстяване през последните десетилетия, неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) се превръща във водеща причина за хронично чернодробно заболяване не само сред възрастни, но и сред деца. Към настоящия момент златен стандарт за поставяне на диагнозата НАМЧБ в детската възраст е чернодробната биопсия. Това е инвазивна процедура, асоциирана с потенциални тежки усложнения. Поради това, настоящите усилия са насочени към разработването на нови неинвазивни и достъпни методи за ранна диагностика на чернодробните болести. Сред потенциалните биомаркери са микрорибонуклеиновите киселини – малки молекули, състоящи се от 20-25 нуклеотидни бази, упражняващи своя биологичен ефект като регулатори на протеиновата синтеза. Целта на настоящата статия е да даде кратко описание на функцията на микроРНКите, асоциирани с чернодробния метаболизъм и възможната им употреба в диагностиката на НАМЧБ в детската възраст. Разглеждат се специфични микроРНКи, с доказана връзка в регулацията на чернодробния метаболизъм – микроРНК-122, микроРНК-34а, микроРНК-29а.

Ключови думи: деца, затлъстяване, НАМЧБ, микроРНКи, диагностика

Abstract: With the rise of the obesity epidemic in recent decades, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the leading cause of chronic liver disease, not only in adults but in children as well. At present, the gold standard in diagnosing pediatric NAFLD is liver biopsy –an invasive

procedure associated with potentially severe complications. Therefore, the current efforts are directed towards the development of new non-invasive and accessible methods for the early diagnosis of NAFLD. Among the potential biomarkers are the micro-ribonucleic acids (miRNAs) – small molecules made up of 20-25 nucleotides, which exert their biological effect as regulators of protein synthesis. The aim of the present article is to provide a short description of miRNA function in hepatic metabolism and their possible use in diagnosing pediatric NAFLD.

Keywords: children, obesity, NAFLD, miRNA, diagnostics

44. Atanassova A, Georgieva A. Rare Form of Miliary Tuberculoma/Parenchymal Tuberculosis of the Central Nervous System after Rescue Therapy with Anti-TNF for Acute Severe Ulcerative Colitis. Austin Journal of Clinical Case Reports, 2020, Vol 7(1), 1163-1166

Abstract: A patient with a 10-year history of severe ulcerative pancolitis, nine years of treatment with 5-aminosalicylic acid (5 ASA) and azathioprine (AZA). When the disease had another flare up of acute severe ulcerative colitis (UC), the patient received a screening for preventable infectious diseases and began a rescue therapy with anti-TNF antibody- Infliximab. Following induction therapy, the patient developed hematogenously disseminated pulmonary tuberculosis (TB), cold abscess, TB lymphadenitis. Five years after the successful completion of an anti-TB therapy, the patient has had a single episode of loss consciousness with pelvic incontinence. Magnetic resonance imaging (MRI) proved disseminated/miliary central nervous system (CNS) tuberculoma - parenchymal tuberculosis. The therapeutic challenge of the need for treatment of CNS tuberculosis and severe UC with disease progression were discussed.

Keywords: Tuberculosis; Extrapulmonary; Central nervous system; IBD; Anti TNFa antibody

Резюме: Пациент с 10-годишна история на тежък улцерозен панколит, девет години лечение с 5-аминосалицилова киселина (5-ASA) и азатиоприн (AZA). Когато заболяването отново се обостря – остър тежък улцерозен колит (UC), пациентът получава скрининг за предотвратими инфекциозни заболявания и започва спасителна терапия с анти-TNF антитяло - Infliximab. След индукционната терапия, пациентът развива хематогенно дисеминирана белодробна туберкулоза (ТБ), студен абсцес, туберкулозен лимфаденит. Пет години след успешното завършване на противотуберкулозната терапия, пациентът има единичен епизод на загуба на съзнание с тазова инконтиненция. Магнитен резонанс (ЯМР) доказва дисеминирани/милиарни туберкуломи на централната нервна система (ЦНС) - паренхимна туберкулоза. Беше обсъдено терапевтичното

предизвикателство на необходимостта от лечение на туберкулоза на ЦНС и тежък УК с прогресия на заболяването.

Ключови думи: туберкулоза; извънбелодробна; Централна нервна система; IBD; Антитяло срещу– TNF α

45. М Георгиева, А Атанасова. Биологична терапия при възпалителни заболявания червата в детска възраст. Колекционерско издание.

Медицината през XXI век. MEDINFO ISSN1314-0345, 2021/1,274-278

Резюме: Болестта на Crohn, улцерозният колит и индетерминираният колит са форми на възпалителните заболявания на червата (IBD). Лечението е комплексно, продължително и трудно. Биологичните агенти се използват и при деца с IBD, като в последните години намират все по-широко приложение с цел постигане на дълготрайна ремисия. Прилагането на новите биологични препарати при педиатричните пациенти е ограничено поради закъсняващото одобрение от оторизираните структури.

Abstract: Crohn's disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis are forms of inflammatory bowel disease (IBD). The treatment is complex, long and difficult. Biological agents are also used in children with IBD, and in recent years have become increasingly applied to achieve long-term remission. The use of new biologics in paediatric patients is limited due to the delayed authorization.

46. Atanassova A. Expression of micro-ribonucleic acid 451 when used with chronic inflammatory bowel disease. International Interdisciplinary Virtual Meeting “Alumni Club and Friends” - March, 19-21, 2021, 79-83

Abstract: Introduction: microRNA-451 was first identified more than a decade ago in human pituitary tissue. There is growing evidence of the important role of miR-451 in immune-mediated diseases. Chronic inflammatory bowel disease (IBD) is an example of an immune-mediated disease with unclear pathogenesis and difficult to follow activity due to the diverse clinical picture. Therefore, we aimed to determine the role of miR-451 expression in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Material and Methods: A total of 35 consecutive patients with UC, 35 patients with CD, and a control group of 30 healthy subjects were included. In all of them, the serum expression of miR-451 was examined by reverse transcriptase—quantitative real-time polymerase chain reaction PCR (RT-qPCR). The results were statistically processed with SPSS v. 20.0 for Windows, using variation, variance, comparative, correlation analysis, and ROC curve analysis. Results: Circulating levels of microRNA-451 in patients with IBD are associated with active disease, intestinal localization, vitamin deficiency. Vitamins B12 and D3 and corticosteroid treatment are recommended. Conclusion: Due to the limited number of IBD studies, extensive cohort studies are needed to validate the established results.

Keywords: microRNA-451, Crohn's disease, ulcerative colitis, expression

Абстракт: Въведение: MicroRNA-451 е идентифицирана за първи път преди повече от десетилетие в човешка хипофизна тъкан. Има все повече доказателства за важната роля на miR-451 при имуномедиирани заболявания. Хроничните възпалителни заболявания на червата (IBD) са пример за имуномедиирани заболявания с неясна патогенеза и трудна за проследяване активност поради разнообразната клинична картина. Следователно, ние си поставихме за цел да определим ролята на експресията на miR-451 при пациенти с болест на Crohn (CD) и улцерозен колит (UC). Материали и методи: Включени са общо 35 последователни пациенти с UC, 35 пациенти с CD и контролна група от 30 здрави лица. При всички е изследвана серумната експресия на miR-451 чрез обратна транскриптаза - количествена полимеразна верижна реакция PCR в реално време (RT-qPCR). Резултатите са статистически обработени със SPSS v. 20.0 за Windows, използвайки вариационен, дисперсионен, сравнителен, корелационен анализ и ROC крива. Резултати: Циркулиращите нива на microRNA-451 при пациенти с IBD са свързани с активно заболяване, тънкочревна локализация, витаминен дефицит. Препоръчват се суплиментация с витамини B12 и D3 при лечение с кортикостероиди.

Заклучение: Поради ограничения брой проучвания на IBD са необходими обширни кохортни проучвания за валидиране на установените резултати.

Ключови думи: микроРНК-451, експресия, болест на Crohn, улцерозен колит

47. Монева М., Атанасова А. Метаболитен синдром при пациенти с хроничните възпалителни болести на червата. CONFERENCE PROCEEDINGS: 3RD INTERNATIONAL CONFERENCE: NURSING CARE - A CONTRIBUTION TO THE QUALITY OF LIFE, JUNE 7-8, 2021, Сборник доклади, ISBN 978-619-221-365-7, pp 461-474

Резюме: Въведение: В последните 20-25 години затлъстяването е един от най-обсъжданите проблеми както у нас, така и в световен мащаб. От своя страна нараства и броя на пациентите с хронични възпалителни болести на червата (ХВБЧ). В последните години обаче затлъстяването много често се наблюдава и при млади хора в активна възраст с ХВБЧ. Цел на настоящото изследване е да се направи систематичен обзор на затлъстяването сред пациенти с ХВБЧ, болест на Крон и улцерозен колит. Материал и методи: За периода от 2007г. до 2020 г. в достъпните бази данни Scopus, ScienceDirect, Web of Science, PubMed, UpToDate по ключови думи obesity, IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, BMI и inflammation са открити 5822 публикации. Резултати и обсъждане: За изследвания период са открити 5822 публикации, от които 2015 са обзорни статии, глави от книги и 3807 публикации, в резултати от проведени изследвания, абстракти, постери и други съобщения. Високата степен на коремно затлъстяване при пациенти с ХВБЧ оказва влияние по отношение на клиничния ход на заболяванията и дългосрочен ефект върху качеството на живот на тези пациенти. Според някои автори разпространението на затлъстяването при пациенти с ХВБЧ е между 15% и 40%. Допуска се, че затлъстяването може да играе роля в патогенезата и развитието на ХВБЧ. Заключение В заключение може да се каже, че затлъстяването се превръща в сериозен проблем за пациентите с ХВБЧ. Въпреки малкото публикувани данни се оказва, че повишият индекс на телесна маса има отрицателно въздействие върху протичането и тежестта на заболявания, свързано с редица усложнения.

Ключови думи: затлъстяване, хронични възпалителни болести на червата, болест на Крон, улцерозен колит, възпаление, ИТМ

Abstract: In the last 2-3 decades, the incidence of obesity has been progressively increasing among all age groups, and this problem is one of the most discussed both in Bulgaria and

worldwide. There is also an increase in the number of patients with inflammatory bowel disease (IBD). However, the obesity is becoming more common in young people in active age with IBD. The aim of the present study is to provide a systematic overview of obesity in IBD patients, (Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC)). Material and methods: For the period from 2007 by 2020, 5,822 publications have been found in the accessible databases Scopus, ScienceDirect, Web of Science, PubMed, UpToDate by keywords obesity, IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, BMI and inflammation. Results: 5,822 publications were found during the study period, of which 2,015 were review articles, book chapters and 3,807 publications, as a result of research, abstracts, posters and other communications. The high rate of abdominal obesity in IBD patients has an impact on the clinical course of the disease and a long-term effect on the quality of life of these patients. According to some authors, the prevalence of obesity in IBD patients is between 15% and 40%. It is suggested that obesity may play a role in the pathogenesis and development of IBD. In conclusion, it can be said that obesity is becoming a serious problem for IBD patients. Higher body mass index has a negative impact on the clinical course and severity of CD and UC, and is associated with a number of complications.

Key words: obesity, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, BMI

48. Монева М., Атанасова А. Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. CONFERENCE PROCEEDINGS: 3RD INTERNATIONAL CONFERENCE: NURSING CARE - A CONTRIBUTION TO THE QUALITY OF LIFE, JUNE 7-8, 2021, Сборник доклади ISBN 978-619-221-365-7, pp 454-460

Резюме: Въведение: Метаболитният синдром (METC) представлява съвкупност от фактори, които могат да увеличат риска от сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет тип 2 и рак. Той е глобален проблем, като честотата му непрекъснато се повишава в световен мащаб и зависи от пола, възрастта и расата. В осовата на връзката на METC с възпалителни болести на червата (ХВБЧ) стои възпалението, като в науката продължава да е изследва влиянието на двете болести. Цел на настоящото изследване е да се направи систематичен преглед на научните публикации в областта на проявата на метаболитен синдром при пациенти с ХВБЧ. Материал и методи: За периода от 1998 г. до 2020 г. в достъпните бази данни Scopus, ScienceDirect, Web of Science, PubMed, UpToDate по ключови думи METS, obesity, IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, BMI и inflammation са открити 98 публикации. Резултати и обсъждане: За изследвания период са открити 98 публикации, от които 33 са обзорни статии, глави от книги и 65 публикации, в резултати

от проведени изследвания, абстракти, постери и други съобщения. Метаболитният синдром е един от основните здравни проблеми в световен мащаб и е рисков фактор за развитието на социално значими заболявания. Наличието на METS при пациентите с ХВБЧ се свързва не само с приложението на определени медикаменти като глюкокортикоиди, но неговото присъствие влияе и върху ефекта от прилаганите съвременни медикаменти, постоперативния период и прогнозата при тези пациенти. **Заклучение:** В заключение може да се каже, че метаболитния синдром е предотвратим въпреки бързите темпове с които нараства неговата честота. Ограничаване влиянието на рисковите фактори за неговото развитие би подобрило прогнозата и протичането на ХВБЧ.

Ключови думи: метаболитен синдром, затлъстяване, хронични възпалителни болести на червата, болест на Крон, улцерозен колит, ИТМ, възпаление

Abstract: Metabolic syndrome (METS) is a combination of factors that can increase the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes and cancer. It is a global problem, and its frequency is constantly increasing worldwide, depending on gender, age and race. Inflammation is at the heart of METS relationship with inflammatory bowel disease (IBD), and science continues to study the effects of both diseases. The aim of the present study is to provide a systematic review of scientific publications in the field of metabolic syndrome in IBD patients. For the period from 1998 to 2020, 98 publications were found in the accessible databases Scopus, ScienceDirect, Web of Science, PubMed, UpToDate by keywords: METS, obesity, IBD, Cronh's disease, ulcerative colitis, BMI and inflammation. For the research period, 98 publications were found, of which 33 were review articles, book chapters and 65 publications, as a result of research, abstracts, posters and other communications. Metabolic syndrome is one of the major health problems worldwide, and is a risk factor for the development of socially significant diseases. The presence of METS in IBD patients is associated not only with the use of certain drugs such as glucocorticoids, but its presence also affects the effect of modern drugs, the postoperative period and the prognosis in these patients. In conclusion, it can be said that the metabolic syndrome is preventable despite the rapid rate at which its frequency increases. Limiting the influence of risk factors on its development would improve the prognosis and clinical course of IBD.

Key words: metabolic syndrome, obesity, inflammatory bowel disease, inflammation

49. S Gancheva, I Ivanova, **A Atanassova**, D Gancheva-Tomova, M Eftimov, K Moneva, M Zhelyazkova-Savova, S Valcheva-Kuzmanova. Effect of Aronia Melanocarpa fruit juice on oxidative stress, energy homeostasis, and liver

function in overweight and healthy-weight individuals. Scripta Scientifica Medica, 2021;53(4):39-46, Medical University of Varna

Abstract: Introduction: Overweight and obesity are disorders of energy metabolism, associated with oxidative stress and chronic low-grade inflammation. *Aronia melanocarpa* fruits are rich in polyphenolic compounds with antioxidant properties. The fruit juice exhibits lipid- lowering, antihyperglycemic, and hepatoprotective activities in experimental settings. Aim: The study aimed to examine the effects of *Aronia melanocarpa* fruit juice on oxidative stress, energy homeostasis, and liver function in overweight and healthy-weight volunteers. Materials and Methods: The study included 11 overweight and 11 healthy-weight individuals. The participants consumed 50 mL of 100% *Aronia melanocarpa* fruit juice 3 times daily for 3 months. Blood samples were obtained at the baseline and the end of the study. Oxidative stress was evaluated by the serum activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT), and the concentration of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS). Energy metabolism and liver function were assessed by standard biochemical tests. C-reactive protein was measured as a non-specific inflammatory marker. Results: The fruit juice increased the activity of SOD and reduced the serum level of TBARS in the overweight group. The CAT activity was insignificantly increased in both groups. Aronia decreased the level of gamma-glutamyl transferase and reduced slightly the C-reactive protein, fasting blood glucose, and glycated hemoglobin levels in the overweight group. The liver function tests and the lipid profile were not affected. Conclusion: *Aronia melanocarpa* fruit juice improved the parameters of oxidative status. The present pilot study confirmed the beneficial effects of Aronia fruits on human metabolic health.

Keywords: Aronia melanocarpa; antioxidant; energy metabolism; liver function; overweight; pilot study

Резюме: Въведение: Наднорменото тегло и затлъстяването са нарушения на енергийния метаболизъм, свързани с оксидативен стрес и хронично нискостепенно възпаление. Плодовете на *Aronia melanocarpa* са богати на полифенолни съединения с антиоксидантни свойства. Плодовият сок проявява липидо-понижаващо, антихипергликемично и хепатопротективно действие в експериментални условия. Цел: Проучването има за цел да изследва ефектите на плодовия сок от *Aronia melanocarpa* върху оксидативния стрес, енергийната хомеостаза и чернодробната функция при доброволци с наднормено тегло и здравословно тегло. Материали и методи: Проучването включва 11 индивида с наднормено тегло и 11 със здравословно тегло. Участниците са консумирали 50 mL 100% плодов сок от *Aronia melanocarpa* 3 пъти дневно в продължение

на 3 месеца. Вzeti са кръвни проби в началото и в края на изследването. Оксидативният стрес беше оценен чрез серумната активност на супероксид дисмутаза (SOD) и каталаза (CAT) и концентрацията на реактивни вещества с тиобарбитурова киселина (TBARS). Енергийният метаболизъм и чернодробната функция са оценени чрез стандартни биохимични тестове. С-реактивният протеин се измерва като неспецифичен възпалителен маркер. Резултати: Плодовият сок повишава активността на SOD и намалява серумното ниво на TBARS в групата с наднормено тегло. Активността на CAT беше незначително повишена и в двете групи. Аронията намалява нивото на гама-глутамил трансфераза и леко намалява С-реактивния протеин, кръвната захар на гладно и нивата на гликирания хемоглобин в групата с наднормено тегло. Чернодробните функционални тестове и липидният профил не са повлияни. Заключение: Плодовият сок от *Aronia melanocarpa* подобрява параметрите на оксидативния статус. Настоящото пилотно проучване потвърди благотворното въздействие на плодовете на аронията върху човешкото метаболитно здраве.

Ключови думи: *Aronia melanocarpa*; антиоксидант; енергиен метаболизъм; чернодробна функция; наднормено тегло; пилотно проучване

50. Atanassova A., Georgieva A., Chervenkov T. Correlation between Vitamin D, Some Circulating Micro RNA with CRP and Faecal Calprotectin in Patients with Crohn's Disease, International Journal of Current Research and Review, 2021, Vol 13 (1), 177-183

Abstract: Introduction: The malabsorption and the inflammation participate in the pathogenesis of Crohn's disease (CD) and influence the vitamin D levels. Serum microRNAs (miRNAs) are secreted during the inflammation in the gastrointestinal tract and therefore could affect the regulatory functions of vitamin D and its signal pathways via negative feedback. Objective: This study aims to assess the relationship between the Vitamin D serum levels and the expression of several circulating miRNAs in patients with CD and to correlate their levels with the activity of the disease. Methods: 15 miRNAs expression was assessed using reverse transcriptase quantitative real-time PCR in 27 consecutive CD patients and then correlated with the serum level of 25(OH)D, C-reactive protein (CRP), faecal calprotectin (FCP) and clinical Crohn's disease assessment index (CDAI). Results: Activity of CD is a risk factor for a decrease in the 25(OH)D serum levels (OR=7.5 (1, 09-51, 52; $p<0.05$). There is a strong inverse correlation between the levels of FCP and 25(OH)D ($r=-0.641$; $p<0.001$). The results indicate

that 25(OH)D deficiency induces the highest risk for a change in the miRNA-96_1 serum expression. Conclusion: The 25(OH)D serum levels and serum expression of miRNA-96_1, miRNA-142-5p_1, miRNA-191_1 and miRNA-199a_1 open an opportunity for optimization of the initial assessment of CD and potential as a prognostic tool.

Key Words: Crohn's disease, Micro-RNA, Vitamin D, CRP, Fecal calprotectin

Резюме: Въведение: Малабсорбцията и възпалението участват в патогенезата на болестта на Crohn (БК) и влияят върху нивата на витамин D. Серумните микроРНК (miRNA) се секретират по време на възпалението в стомашно-чревния тракт и следователно могат да повлияят на регулаторните функции на витамин D и неговите сигнални пътища чрез отрицателна обратна връзка. Цел: Това проучване има за цел да оцени връзката между серумните нива на витамин D и експресията на няколко циркулиращи миРНК при пациенти с БК и да съпостави техните нива с активността на заболяването. Методи: Експресията на 15 miRNAs беше оценена с помощта на обратна транскриптаза количествен PCR в реално време при 27 последователни пациенти с БК и след това корелирана със серумното ниво на 25(OH)D, С-реактивен протеин (CRP), фекален калпротектин (FCP) и клинична болест на Crohn индекс за оценка на заболяването (CDAI). Резултати: Активността на БК е рисков фактор за намаляване на серумните нива на 25(OH)D (OR=7.5 (1, 09-51, 52; p<0.05). Съществува силна обратна корелация между нивата на FCP и 25(OH)D (r=-0.641; p<0.001). Резултатите показват, че дефицитът на 25(OH)D индуцира най-висок риск за промяна в серумната експресия на miRNA-96_1. Заключение: Серумните нива на 25(OH)D и серумната експресия на miRNA-96_1, miRNA-142-5p_1, miRNA-191_1 и miRNA-199a_1 отварят възможност за оптимизиране на първоначалната оценка на CD и потенциала като прогностичен инструмент.

Ключови думи: болест на Crohn, микро-РНК, витамин D, CRP, фекален калпротектин

51. Atanassova A., Georgieva A., Chervenkov T., Konsoulova A. Micro-RNA 155
- On the Crosspoint of Inflammation and Carcinogenesis. International Journal
of Current Research and Review, 2021, Vol 13 (12), 9-15

Abstract: Background: As miR-155 influences a wide spectrum of inflammatory mediators, the study of this miRNA may suggest a new insight over the cancer development mechanisms. This is why the investigation of the miR-155 expression may reveal a potential relation between inflammation and gastrointestinal cancer. The aim of the current study is to assess the miR-155 expression levels in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Materials and Methods: The expression of miR-155 was studied in 70 consecutive patients with a

confirmed diagnosis of IBD: 35 with CD and 35 with UC and 30 healthy controls. Disease activity was evaluated by the clinical symptoms, biochemical inflammatory parameters (CRP, FCP) and validated indices for evaluating IBD activity (CDAI for CD, Montreal Classification, and partial Mayo score for UC). 25(OH)D serum concentrations were measured by a commercial paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay for the quantitative determination of total 25 - hydroxyvitamin D [25(OH) vitamin D] levels use on Access 2 Immunoassay Systems. Serum expression of miR-155 by reverse transcriptase, a real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), was tested in all. Results: The analysis of the results showed that the circulating miR-155 was increased in Crohn-colitis (3.51 ± 5.22) and extensive UC (2.86 ± 5.44). Levels of CDAI above 150 were a risk factor for detection of increased miR-155 expression levels (OR=10,91 (1.194-99,688); $p=0.017$). An increased miR-155 expression was detected in patients, treated with corticosteroids (5.20 ± 8.91 for UC and 3.39 ± 3.10 for CD). There was an inverse proportional moderate correlation with the levels of FCP ($r = -0.344$; $p < 0.05$). Vitamin D deficiency (25(OH)D) led to a 1.24 higher risk for increased serum level of miR-155. Conclusions: The increased expression of miR-155 in patients with IBD is seen in disease localization in the colon, persistent inflammation, severe disease activity, vitamin D deficiency and treatment with corticosteroids.

Key Words: Fecal calprotectin, CRP, Crohn's disease, micro-RNA 155, Ulcerative colitis, Vitamin D

Резюме: Предистория: Тъй като miR-155 влияе върху широк спектър от възпалителни медиатори, изследването на тази miRNA може да предложи нов поглед върху механизмите за развитие на рак. Ето защо изследването на експресията на miR-155 може да разкрие потенциална връзка между възпалението и гастроинтестиналния рак. Целта на настоящото проучване е да се оценят нивата на експресия на miR-155 при пациенти с болест на Crohn (CD) и улцерозен колит (UC). Материали и методи: Експресията на miR-155 е изследвана при 70 последователни пациенти с потвърдена диагноза IBD: 35 с CD и 35 с UC и 30 здрави контроли. Активността на заболяването беше оценена чрез клиничните симптоми, биохимичните възпалителни параметри (CRP, FCP) и валидирани индекси за оценка на активността на IBD (CDAI за CD, Монреалска класификация и частичен резултат на Mayo за UC). Серумните концентрации на 25(OH)D бяха измерени чрез търговски хемилуминесцентен имуноанализ с парамагнитни частици за количествено определяне на общите нива на 25-хидроксивитамин D [25(OH) витамин D] при използване на Access 2 Immunoassay Systems. Серумната експресия на miR-155 чрез обратна транскриптаза, количествена полимеразна верижна реакция в реално време (RT-

qPCR), беше тествана при всички. Резултати: Анализът на резултатите показва, че циркулиращият miR-155 е повишен при Crohn-колит ($3,51 \pm 5,22$) и екстензивен UC ($2,86 \pm 5,44$). Нива на CDAI над 150 са рисков фактор за откриване на повишени нива на експресия на miR-155 (OR=10,91 (1,194-99,688); $p=0,017$). Установена е повишена експресия на miR-155 при пациенти, лекувани с кортикостероиди (5.20 ± 8.91 за UC и 3.39 ± 3.10 за CD). Намерена бе обратно пропорционална умерена корелация с нивата на FCP ($r = -0,344$; $p < 0,05$). Дефицитът на витамин D (25(OH)D) води до 1,24 по-висок риск за повишено серумно ниво на miR-155. Заключение: Повишената експресия на miR-155 при пациенти с IBD се наблюдава при локализиране на заболяването в дебелото черво, персистиращо възпаление, тежка активност на заболяването, дефицит на витамин D и лечение с кортикостероиди.

Ключови думи: фекален калпротектин, CRP, болест на Crohn, микро-РНК 155, улцерозен колит, витамин D

52. S Chakarov, R Georgiev, G Valchev, A Atanasova, M Yordanova, S Mavrodinova, E Kostova. Crohn's Disease: Contemporary Diagnostic Techniques. Варненски медицински форум, т. 11, 2022/12/30, 13-18

Abstract: The diagnosis and follow-up of patients with Crohn's disease are undergoing rapid development and innovation. In recent decades, significant diagnostic advances have been observed in diagnostic imaging. In recent years, the rapid development of new computer technologies and the introduction of new software have increased the informativeness and accuracy of CT, MRI, and ultrasound examinations of the abdomen. The quality of the CT scan is optimized, and at the same time, the ionizing dose to the patient is reduced. One of the ways to reduce the ionizing dose while scanning patients with Crohn's disease is to use a low-dose scanning protocol. With this scanning method, patients receive a much lower ionizing dose than the standard protocol without significantly losing quality. Dual-energy and dual-layer spectral detectors are two other scan protocols and image post-processing techniques that significantly improve image informativeness. New ultrasound machines and the development of the software have greatly improved the informativeness of this harmless study. Shear wave elastography and strain elastography are new research techniques through which we can obtain information about changes in the mesenteric of the affected areas. Development in magnetic resonance techniques is also observed. New magnetic resonance methods such as MR fluoroscopy, dynamic contrast-enhanced MR perfusion (DCE MR), magnetization transfer, and others are examples of this.

Thus, new diagnostic methods give a key role to diagnostic imaging in the detection and follow-up of Crohn's disease.

Keywords: Crohn's disease, CT, MRI, MRI fluoroscopy, abdominal sonography, strain elastography

Резюме: Диагнозата и проследяването на пациенти с болестта на Crohn претърпяват бързо развитие и иновации. През последните десетилетия се наблюдава значителен диагностичен напредък в образната диагностика. През последните години бързото развитие на новите компютърни технологии и въвеждането на нов софтуер повишиха информативността и точността на CT, MRI и ултразвуковото изследване на корема. Оптимизира се качеството на компютърната томография, като същевременно се намалява йонизиращата доза за пациента. Един от начините за намаляване на йонизиращата доза при сканиране на пациенти с болест на Crohn е използването на протокол за сканиране с ниска доза. С този метод на сканиране пациентите получават много по-ниска йонизираща доза от стандартния протокол, без да губят значително качеството. Двуетергийните и двуслойните спектрални детектори са два други протокола за сканиране и техники за последваща обработка на изображения, които значително подобряват информативността на изображението. Новите ултразвукови апарати и развитието на софтуера значително подобриха информативността на това безвредно изследване. Shear wave еластографията и strain еластографията са нови изследователски техники, чрез които можем да получим информация за промените в мезентериума на засегнатите области. Наблюдава се и развитие на магнитно-резонансните техники. Нови магнитно-резонансни методи като MR флуороскопия, динамична контрастно-усилена MR перфузия (DCE MR), трансфер на намагнитване и други са примери за това. По този начин новите диагностични методи дават ключова роля на образната диагностика при откриването и проследяването на болестта на Crohn.

Ключови думи: болест на Crohn, КТ, MR изображение, MRI флуороскопия, абдоминална сонография, стейн еластография

Abstract: Introduction: Necroptosis is a newly discovered form of regulated cell death that occurs when apoptosis is inhibited but extracellular apoptotic stimulation continues. It has morphological characteristics similar to necrosis and powerful immunogenic properties leading to inflammation. Necroptosis is thought to have evolved as a “backup” of apoptosis in cases where pathogens have developed mechanisms to inhibit the apoptotic machine. Apart from being adaptive, recent studies have established it as a major pathogenic component of various disease states—neurodegenerative, cardiovascular, malignant neoplasms, kidney damage, and others. There is growing evidence that necroptosis plays a key role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Aim: The aim of the present study is to review data from the literature on the role of necroptosis in the occurrence of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. Materials and Methods: For the period 2013–2021 in the available databases (Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Access Medicine, PubMed) the following keywords are used in English: necroptosis, death-inducing signal complexes (DISCs), receptor interacting serine/threonine-protein kinase 3 (RIPK3), DAMPs, caspase 8, intestinal inflammation, inflammatory bowel disease. Results: A total of 573 publications were found, of which 273 were review articles, book chapters and 300 publications, as a result of research, abstracts, posters and other communications. Studies of the literature have shown that necroptosis in the intestinal epithelium leads to uncontrolled inflammation with characteristics similar to inflammatory bowel disease in humans.

Keywords: necroptosis, inflammatory bowel disease, intestinal inflammation, RIPK3

Резюме: Въведение: Некроптозата е новооткрита форма на регулирана клетъчна смърт, която възниква, когато апоптозата е инхибирана, но извънклетъчната апоптотична стимулация продължава. Има морфологични характеристики, подобни на некротата и мощни имуногенни свойства, водещи до възпаление. Смята се, че некроптозата се е развила като „резервно копие“ на апоптозата в случаите, когато патогените са разработили механизми за инхибиране на апоптотичната машина. Освен като адаптивен, последните проучвания го установиха като основен патогенен компонент на различни болестни състояния - невродегенеративни, сърдечно-съдови, злокачествени новообразувания, бъбречни увреждания и др. Има все повече доказателства, че некроптозата играе ключова роля в патогенезата на възпалителното заболяване на червата. Цел: Целта на настоящото изследване е да се прегледат данните от литературата за ролята на некроптозата за възникване на чревно възпаление при възпалителни

заболявания на червата. Материали и методи: За периода 2013–2021 г. в наличните бази данни (Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Access Medicine, PubMed) се използват следните ключови думи на английски език: necroptosis, death-inducing signal complexes (DISCs), receptor interacting serine /треонин-протеин киназа 3 (RIPK3), DAMPs, каспаза 8, чревно възпаление, възпалителни заболявания на червата. Резултати: Открити са общо 573 публикации, от които 273 обзорни статии, глави от книги и 300 публикации, в резултат на изследвания, резюмета, постери и други комуникации. Проучванията на литературата показват, че некроптозата в чревния епител води до неконтролирано възпаление с характеристики, подобни на възпалителни заболявания на червата при хора.

Ключови думи: некроптоза, възпалителни заболявания на червата, чревно възпаление, RIPK3

54. Е. Панайотова, А. Атанасова. Експресия на RIPK3 сред група от български пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата. Варненски медицински форум, т. 11, 2022, бр.2, 20-24

Abstract: Aim: The aim of the present study was to determine the expression level of receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) in endoscopically altered areas (intestinal biopsy) in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Materials and Methods: Covered were 170 patients with IBD, 85 with Crohn's disease (CD), 85 with ulcerative colitis (UC), and a control group of 30 patients with functional gastrointestinal disorders. In all, nuclear expression of RIPK3 in intestinal biopsies (H-score) was immunohistochemically examined. Statistical processing of the results was performed via SPSS v. 20.0 using variation, variance, comparative, correlation, ROC curve analyses. Results: In patients with IBD, overexpression of RIPK3 (180.3) was observed in inflamed tissues compared to controls. There was a significant difference in the mean values of RIPK3 expression between patients with CD, UC, and healthy controls. RIPK3 thresholds have been established to distinguish patients with IBD from healthy controls (163.5) and to distinguish patients with CD and UC (185.5). The positive predictive value of the high expression of the marker for the presence of IBD was established—92.9%. Conclusion: RIPK3 expression levels are increased in inflamed tissues in patients with IBD compared to controls. Further research is needed in this area to clarify the role of necroptosis in the development of IBD, which would provide new opportunities for the prediction and treatment of these diseases.

Keywords: IBD; RIPK3; threshold values; prognostic value

Резюме: Цел: Целта на настоящото изследване е да се определи нивото на експресия на рецептор-взаимодействаща протеин киназа 3 (RIPK3) в ендоскопски променени области (чревна биопсия) при пациенти с възпалително заболяване на червата (IBD). Материали и методи: Обхванати са 170 пациенти с IBD, 85 с болест на Crohn (CD), 85 с улцерозен колит (UC) и контролна група от 30 пациенти с функционални гастроинтестинални разстройства. Като цяло, ядрената експресия на RIPK3 в чревни биопсии (H-резултат) беше имунохистохимично изследвана. Статистическата обработка на резултатите беше извършена чрез SPSS v. 20.0, използвайки вариационен, дисперсионен, сравнителен, корелационен, ROC крива анализи. Резултати: При пациенти с IBD се наблюдава свръхекспресия на RIPK3 (180.3) във възпалени тъкани в сравнение с контролите. Има значителна разлика в средните стойности на експресията на RIPK3 между пациенти с CD, UC и здрави контроли. Установени са прагове на RIPK3, за да се разграничат пациентите с IBD от здравите контроли (163,5) и да се разграничат пациентите с CD и UC (185,5). Установена е положителната предсказваща стойност на високата експресия на маркера за наличие на IBD—92,9%. Заключение: нивата на експресия на RIPK3 са повишени във възпалени тъкани при пациенти с IBD в сравнение с контролите. Необходими са допълнителни изследвания в тази област, за да се изясни ролята на некроптозата в развитието на IBD, което би предоставило нови възможности за прогнозиране и лечение на тези заболявания.

Ключови думи: IBD; RIPK3; прагови стойности; прогностична стойност

55. Панайотова Е., Атанасова А. Некроптоза - възпалителен модел на клетъчна смърт. Варненски медицински форум, т. 11, 2022, Online First, 6 страници

Abstract: Introduction: Cell death is a key mechanism involved in the development of any organism and the maintenance of tissue homeostasis throughout life. In recent years, the discovery of new forms of necrosis has challenged the traditional concept of apoptosis and necrosis as the two main modes of cell death. Necroptosis is the best studied form of regulated necrosis. It has morphological characteristics of passive necrosis, but similar to apoptosis is strictly regulated by the intracellular protein platform. As lytic cell death, necroptosis causes rapid destruction of the cell membrane, leading to the release of intracellular molecules that activate the immune response and initiate inflammation. Thus, necroptosis is considered a pro-

inflammatory model of cell death, involving it in the etiology and pathogenesis of many disease states. Aim: The aim of the present study was to review literature data on the role of necroptosis in the development of inflammation. Materials and Methods: For the period 2000–2022 in the available databases (Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Access Medicine, PubMed) the following keywords were used in English: cell death, apoptosis, necrosis, regulated necrosis, necroptosis, DAMPs, inflammation. Results: A total of 5,514 publications were found, of which 2,031 were review articles, book chapters and 3,483 publications, as a result of research, abstracts, posters and other communications. Studies of the literature have shown that necroptosis acts as an inducer of inflammation by releasing DAMPs.

Keywords: necroptosis, inflammation, cell death, necrosis, apoptosis

Резюме: Въведение: Клетъчната смърт е ключов механизъм, участващ в развитието на всеки организъм и поддържането на тъканната хомеостаза през целия живот. През последните години откриването на нови форми на некроза предизвиква традиционната концепция за апоптоза и некроза като два основни начина на клетъчна смърт. Некроптозата е най-добре проучената форма на регулирана некроза. Има морфологични характеристики на пасивна некроза, но подобно на апоптозата е строго регулирана от вътреклетъчната протеинова платформа. Като литична клетъчна смърт, некроптозата причинява бързо разрушаване на клетъчната мембрана, което води до освобождаване на вътреклетъчни молекули, които активират имунния отговор и инициират възпаление. По този начин некроптозата се счита за провъзпалителен модел на клетъчна смърт, включвайки я в етиологията и патогенезата на много болестни състояния. Цел: Целта на настоящото изследване беше да се прегледат литературните данни за ролята на некроптозата в развитието на възпаление. Материали и методи: За периода 2000–2022 г. в наличните бази данни (Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Access Medicine, PubMed) са използвани следните ключови думи на английски език: клетъчна смърт, апоптоза, некроза, регулирана некроза, некроптоза, DAMPs, възпаление. Резултати: Открити са общо 5514 публикации, от които 2031 обзорни статии, глави от книги и 3483 публикации, в резултат на изследвания, резюмета, постери и други комуникации. Проучванията на литературата показват, че некроптозата действа като индуктор на възпаление чрез освобождаване на DAMPs.

Ключови думи: некроптоза, възпаление, клетъчна смърт, некроза, апоптоза

Abstract: Introduction: Obesity is a complex multifactorial disorder that is characterized by excessive accumulation of white adipose tissue and can lead to the development of metabolic diseases such as type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, and various types of cancer. Aim: The aim of the present study is to provide a systematic review of scientific publications in the field of obesity and the general mechanisms between inflammation and carcinogenesis. Results: For the period from 1999 to 2022, in the accessible databases Scopus, ScienceDirect, Web of Science, PubMed, UpToDate, by keywords: obesity, inflammation and cancer, were found in 58 508 publications, of which 24 406 were review articles, book chapters, and 25 948 publications, research results, abstracts, posters. Adipose tissue is a complex dynamic endocrine system that secretes hormones, cytokines, and circulating microribonucleic acids (miRNAs), which regulate metabolic homeostasis, adipocyte differentiation and hypertrophy, infiltration and polarization of macrophages, metainflammation, insulin resistance and tumor microenvironment. miRNAs can act as both oncomirs and tumor suppressor factors. Conclusion: miRNAs are appropriate markers that can detect adipocyte differentiation, adipogenesis, and hormonal homeostasis disorders associated with metabolic syndrome, obesity, or cancer. Ongoing in-depth analyses in this area are needed.

Keywords: obesity, inflammation, carcinogenesis, miRNAs

Въведение: Затлъстяването е комплексно мултифакторно заболяване, което се характеризира с прекомерно натрупване на бяла мастна тъкан и може да доведе до развитие на метаболитни заболявания като захарен диабет тип 2, неалкохолно мастно чернодробно заболяване, сърдечно-съдови заболявания и различни видове рак. Цел: Целта на настоящото изследване е да предостави систематичен преглед на научните публикации в областта на затлъстяването и общите механизми между възпалението и канцерогенезата. Резултати: За периода от 1999 г. до 2022 г. в достъпните бази данни Scopus, ScienceDirect, Web of Science, PubMed, UpToDate по ключови думи: затлъстяване, възпаление и рак са открити 58 508 публикации, от които 24 406 обзорни статии, глави от книги и 25 948 публикации, резултати от изследвания, резюмета, постери. Адипозната тъкан е сложна динамична ендокринна система, която секретира хормони, цитокини и циркулиращи микрорибонуклеинови киселини (miРНК), които регулират метаболитната хомеостаза, диференциацията и хипертрофията на адипоцитите, инфилтрацията и поляризацията на макрофагите, метавъзпалението,

инсулиновата резистентност и туморната микросреда. miРНК могат да действат както като онкомири, така и като туморни супресорни фактори. Заключение: miРНК са подходящи маркери, които могат да открият диференциация на адипоцити, адипогенеза и нарушения на хормоналната хомеостаза, свързани с метаболитен синдром, затлъстяване или рак. Необходими са постоянни задълбочени анализи в тази област.

Ключови думи: затлъстяване, възпаление, канцерогенеза, miРНК

57. M Moneva, A Atanassova. Influence of obesity on the course of Inflammatory Bowel Diseases. Scripta Scientifica Medica, 2022; 54, suppl.1:44-47, Medical University of Varna

Abstract: One of the leading public health issues of the 21st century is that the prevalence of obesity worldwide has grown to epidemic proportions. The more common inflammatory bowel disease (IBD) suggests that obesity plays a role in the pathogenesis of IBD. Epidemiological data on this issue are still quite contradictory. Similarly, studies examining the impact that obesity may have on the natural history of the disease have yielded inconsistent results. Regardless of its impact on the pathogenesis or natural history of IBD, the growing prevalence of obesity in this population leads to the need for a better understanding of the effect it has on IBD management. The aim of this study is to review scientific publications examining the impact of obesity on the course of inflammatory bowel disease.

Keywords: obesity, inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), body mass index (BMI)

Резюме: Един от водещите проблеми на общественото здраве на 21 век е, че разпространението на затлъстяването в световен мащаб е нараснало до размери на епидемия. Нарастващата честота на възпалителни заболявания на червата (IBD) предполага, че затлъстяването играе роля в патогенезата на IBD. Епидемиологичните данни по този въпрос все още са доста противоречиви. Проучванията, изследващи въздействието, което затлъстяването може да има върху еволюцията на заболяването, са дали противоречиви резултати. Независимо от въздействието на затлъстяването върху патогенезата или естествената история на IBD, нарастващото разпространение на този коморбидитет сред тази популация води до необходимостта от по-добро разбиране на ефекта, който има върху управлението на IBD. Целта на това проучване е да направи преглед на научни публикации, изследващи влиянието на затлъстяването върху хода на възпалителните заболявания на червата.

Ключови думи: затлъстяване, възпалително заболяване на червата (IBD), болест на Crohn (CD), улцерозен колит (UC), индекс на телесна маса (ИТМ)

58. Moneva M, Atanassova A. Anthropometric assessment of obesity among IBD patients. Science & Research, 2022/11, vol 6, pp.34-38 ISSN: 2535-0765

Abstract: The prevalence of obesity in IBD patients is a major research topic, showing a considerable variation in an incidence between 5 and 30%. The aim of the present study was to make an anthropometric assessment of obesity among IBD patients. Materials and methods: 50 IBD patients were studied. For each patient, data on age, gender, abdominal circumference, weight and BMI, smoking habits, and relevant comorbidities were collected. Obesity was diagnosed with a BMI > 30 kg/m². The data were processed statistically using variation, dispersion, correlation and comparative analyses. Results: The percentage of men and women was even, with an average age of 43.26, a minimum age of 18, and a maximum age of 75. No difference in the age of onset was found between US and CD patients. The majority of the studied patients are genetically burdened with diabetes mellitus and hypertensive disease. The disease appears in younger patients having IBD and obesity. In conclusion, our study can lay the foundation of some further research. Because of the epidemiological increase of IBD in the developed countries, the pathogenetic role and influence on the disease outcome played by a diet should not be underestimated and should be further investigated. Planning new clinical trials aiming the evaluation of the clinical, laboratory and endoscopic parameters at baseline and after the changes in BMI may be useful, as this topic is still very poorly studied.

Keywords: IBD, BMI, assessment, obesity

Резюме: Разпространението на затлъстяването при пациенти с IBD е важна изследователска тема, показваща значителни вариации в честотата между 5 и 30%. Целта на настоящото проучване беше да се направи антропометрична оценка на затлъстяването сред пациенти с IBD. Материали и методи: Изследвани са 50 пациенти с IBD. За всеки пациент бяха събрани данни за възраст, пол, коремна обиколка, тегло и ИТМ, навици за пушене и съответните съпътстващи заболявания. Затлъстяването е диагностицирано с ИТМ > 30 kg/m². Данните бяха обработени статистически с помощта на вариационен, дисперсионен, корелационен и сравнителен анализ. Резултати: Процентът на мъжете и жените е равномерен, със средна възраст 43,26 години, минимална възраст 18 и максимална възраст 75 години. Не е открита разлика във възрастта на начало между пациентите с УЗ и CD. Повечето от изследваните пациенти са генетично обременени със захарен диабет и хипертонична болест. Заболяването се проявява при по-млади пациенти с IBD и затлъстяване. В заключение, нашето проучване може да постави основата на някои по-нататъшни изследвания. Поради епидемиологичното нарастване на IBD в развитите страни, патогенетичната роля и влиянието на диетата върху изхода на заболяването не трябва да се подценяват и трябва да бъдат допълнително изследвани. Планирането на нови клинични

изпитвания, насочени към оценка на клиничните, лабораторните и ендоскопските параметри в началото и след промените в ИТМ, може да бъде полезно, тъй като тази тема все още е много слабо проучена.

Ключови думи: IBD, BMI, оценка, затлъстяване

59. А Атанасова. Влияние на затлъстяването върху някои гастроентерологични заболявания. MEDINFO, ISSN 1314-0345, 2022,бр.6, 68-73

Резюме: В световен мащаб се наблюдава нарастване на наднорменото тегло и затлъстяването както и влиянието им върху редица заболявания на стомашно-чревния тракт. Настоящата статия има за задача да систематизира някои потенциалните механизми на влияние на затлъстяването върху най-честите и социално-значими гастроентерологични заболявания като гастроезофагеална рефлуксна болест, Баретов хранопровод, аденокарцином на хранопровода, карцином на стомаха, функционална стомашни нарушения, синдрома на раздразненото черво, дивертикулоза, целиакия, полипи на колона, възпалителни болести на червата, неалкохолна мастна чернодробна болест, жлъчно-каменна болест, панкреатити, колоректален, хепатоцелуларен, панкреасен карцином, техните усложнения и отговора на редица терапевтични стратегии.

Ключови думи: затлъстяване, възпаление, гастроентерологични заболявания, влияние

Abstract: Globally, there is an increase in overweight and obesity and their impact on a number of diseases of the gastrointestinal tract. The purpose of this article is to systematize some potential mechanisms of obesity's influence on the most common and socially significant gastroenterological diseases such as gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, gastric carcinoma, functional gastric disorders, irritable bowel syndrome, diverticulosis, celiac disease, colon polyps, inflammatory bowel diseases, non-alcoholic fatty liver disease, gallstone disease, pancreatitis, colorectal, hepatocellular, pancreatic carcinoma, their complications and the response to a range of therapeutic strategies.

Ключови думи: затлъстяване, увреждане, гастроентерологични заболявания, влияние

60. А Атанасова. Микрорибонуклеиновите киселини-бъдещето на персонализираната терапия в гастроентерологията. Специално издание. Иновативни терапии в медицината и утвърдени във времето лечения. MEDINFO, ISSN 1314-0345, 2023,бр.1, 252-257

Абстракт. В основата на редица заболявания инфекциозни, автоимунни, неопластични стои възпаление. То отключва каскада от отговори чрез редица сигнални пътища, производство на множество про- и противовъзпалителни фактори. Тези фактори от своя страна могат да доведат до развитие и прогресия на различни заболявания. Често съвременните стратегии за лечение на болестите са насочени към симптомите, а не към причините за дадено заболяване и ето защо могат да бъдат недостатъчно ефективни. Микрорибонуклеиновите киселини (miRNAs) се

очертават като ключови генни регулатори за контрол на възпалението. Смята се, че те са „фината настройка“ на сигналните, които регулират правилно разрешаване и предотвратяване на неконтролирано развитие на възпалителни реакции. miRNKs имат значителна роля в контрола на имунната система, с потенциалната полза като нови противовъзпалителни средства за лечение на възпалителни и неопластични заболявания.

Ключови думи: Микрорибонуклеинови киселини, miRNKs, лечение на възпалителни и неопластични заболявания

Abstract. Inflammation is the basis of a number of infectious, autoimmune, and neoplastic diseases. It triggers a cascade of responses through a number of signaling pathways, producing multiple pro- and anti-inflammatory factors. These factors, in turn, can lead to the development and progression of various diseases. Often, current disease treatment strategies target the symptoms rather than the causes of a disease and therefore may be insufficiently effective. Microribonucleic acids (miRNAs) have emerged as key gene regulators for the control of inflammation. They are believed to be the "fine-tuning" of signaling that regulates proper resolution and prevention of uncontrolled development of inflammatory reactions. miRNAs have a significant role in the control of the immune system, with potential utility as novel anti-inflammatory agents for the treatment of inflammatory and neoplastic diseases.

Keywords: Microribonucleic acids, miRNAs, treatment of inflammatory and neoplastic diseases

61. Антония Атанасова. Ще отворят ли JAK- киназните инхибитори вратата към нова ера в лечението на хроничните възпалителни болести на червата. MEDINFO, ISSN 1314-0345, 2023,бр.6,66-69

Абстракт: Язвеният колит (ЯК) и болестта на Crohn (БК) са хронични имуномедиирани възпалителни заболявания на червата, които започват в млада възраст, но оказват огромна тежест върху пациента през целия му живот. Целта на лечението е да се постигне контрол на хронично възпаление чрез индуциране на клинична, биохимична, ендоскопска и морфологична ремисия за да се предотврати на прогресията на двете заболявания. Най-новите лекарствени средства са инхибиторите на янус киназите (JAKi)- малки молекули, които блокират сигналната трансдукция във вътрешността на клетката, като специфично инхибират сигналите от тирозин киназни рецептори. Имат лесно перорално приложение, бързо начало на действие, кратък полуживот и липса на имуногенност в сравнение с биологични антитела, използвани до този момент.

Ключови думи: язвен колит, болест на Крон, инхибитори на янус-киназите, индукция и поддържане на ремисия, хронични възпалителни болести на червата

Abstract: Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are chronic immune-mediated inflammatory bowel diseases that begin at a young age but place a huge burden on the patient throughout his life. The goal of treatment is to achieve control of chronic inflammation by inducing clinical, biochemical, endoscopic and morphological remission to prevent the progression of both diseases. The newest drugs

are Janus kinase inhibitors (JAKi) - small molecules that block signal transduction inside the cell by specifically inhibiting signals from tyrosine kinase receptors. They have easy oral administration, rapid onset of action, short half-life, and lack of immunogenicity compared to biological antibodies used to date.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, Janus kinase inhibitors, induction and maintenance of remission, Inflammatory Bowel Diseases

62. Монева- Петрова М., Атанасова А. Изследване на експресията на микрорибонуклеинова киселина 17-5p при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. сп. Здраве и наука, ISSN1314-3350, година XXIII, 1-2(049-050)/23, 171-175

Резюме. Микрорибонуклеинова киселина 17-5p (miR-17-5p) се счита за един от най-видните представители на клъстера miR-17-92, със съществена регулаторна функция на основните клетъчни процеси. Ролята на експресията на miR-17-5p е широко изследвана при пациенти с онкологични заболявания, докато при пациентите с хронични възпалителни болести на червата и затлъстяване остава не напълно изяснена. Цел: Целта на настоящото проучване е да се изследва експресията на miR-17-5p при пациенти с хронични възпалителни болести на червата и затлъстяване. Материал и методи: Изследвани са антропометричните показатели на 50 пациенти (23 с БК и 27 с ЯК). Серумната експресия на miR-17-5p е оценена с помощта на количествена PCR в реално време с обратна транскриптаза (RT-qPCR). Резултати: Установява се по-висока експресия на miR-17-5p при пациенти с ЯК (съответно 1.27 ± 0.83 за БК и 1.56 ± 1.99 за ЯК), при пациенти с активна болест (1.65) и при пациенти със затлъстяване (1.53). Високата експресия на miR-17-5p се свързва с активна болест и затлъстяване при жени с ЯК (2.10). Заключение: Резултатите от изследването потвърждават, че свръхекспресията на miR-17-5p се свързва с повишена активност и затлъстяване при жени с ЯК.

Ключови думи: miR-17-5p, експресия, хронични възпалителни болести на червата, Болест на Крон, язвен колит

Summary. Microribonucleic acid 17-5p (miR-17-5p) is considered one of the most prominent representatives of the miR-17-92 cluster, with an essential regulatory function of basic cellular processes. The role of miR-17-5p expression has been widely investigated in patients with oncological diseases, while in patients with inflammatory bowel diseases and obesity it remains incompletely understood. The aim of the present study was to investigate the expression of miR-17-5p in patients with inflammatory bowel disease and obesity. Material and methods: The anthropometric parameters of 50 patients (23 with CD and 27 with UC) were studied. Serum expression of miR-17-5p was assessed using reverse transcriptase quantitative real-time PCR (RT-qPCR). Results: A higher expression of miR-17-5p was found in patients with CD (1.27 ± 0.83 for CD and 1.56 ± 1.99 for UC, respectively), in patients with active disease (1.65) and in patients with obesity (1.53). High expression of miR-17-5p is associated

with active disease and obesity in women with UC (2.10). Conclusion: The study results confirm that overexpression of miR-17-5p is associated with increased activity and obesity in women with UC.

Key words: miR-17-5p, expression, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis

63. Монева-Петрова М., Атанасова А. Изследване на микрорибонуклеинова киселина 146a-5p като нов биомаркер за диагностика на затлъстяването при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. сп. Здраве и наука, ISSN1314-3350, година XXIII, 1-2(049-050)/23, 165-170

Резюме. Ключов фактор с нарастващ изследователски интерес е ролята на индекса на телесната маса (ИТМ) и по-специално затлъстяването при развитието на хронични възпалителни болести на червата (IBD). Затлъстяването се свързва с индуциране на множество провъзпалителни медиатори, които се секретират както от адипоцитите така и от възпалените зони при IBD. Влиянието на микрорибонуклеинова киселина 146a-5p (miR-146a-5p) върху възпалителния отговор може да се оцени чрез анализиране на нейната експресия в серум. Тъй като адипоцитите комуникират с други клетки чрез микровезикули по паракринен начин, може да е възможно повишената секреция на miR-146a-5p от възпалени адипоцити да потиска провъзпалителната сигнализация в околните адипоцити, както и в други типове клетки в мастната тъкан. Цел на настоящото проучване е да се изследва експресията на miR-146a-5p като нов биомаркер за диагностика на затлъстяването при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Материал и методи: Изследвани са антропометричните показатели на 50 пациенти (23 с БК и 27 с ЯК). Серумната експресия на miR-146a-5p е оценена с помощта на количествена PCR в реално време с обратна транскриптаза (RT-qPCR). Резултати: Средната серумна експресия на miR-146a-5p е 1.15 ± 0.88 за БК и 1.46 ± 1.38 за ЯК. Установена е умерена зависимост между експресията на микроРНК 146a-5p и ИТМ ($r = 0.330$; $p < 0.05$) и обиколката на талията ($r = 0.324$; $p < 0.05$) при пациентите с БК. Заключение: Резултатите показват, че експресията на miR-146a-5p може да се приеме като диагностичен маркер за затлъстяване при пациентите с IBD.

Ключови думи: miR-146a-5p, експресия, затлъстяване, хронични възпалителни болести на червата

Abstract. A key factor of increasing research interest is the role of body mass index (BMI), and obesity in particular, in the development of inflammatory bowel disease (IBD). Obesity is associated with the induction of multiple proinflammatory mediators that are secreted by both adipocytes and inflamed areas in IBD. The influence of microribonucleic acid 146a-5p (miR-146a-5p) on the inflammatory response can be evaluated by analyzing its expression in serum. Since adipocytes communicate with other cells via microvesicles in a paracrine manner, it may be possible that increased secretion of miR-146a-5p by inflamed adipocytes suppresses proinflammatory signaling in surrounding adipocytes as well as other cell types in adipose tissue. The aim of the present study was to investigate the expression of miR-146a-5p as a new biomarker for the diagnosis of obesity in IBD patients. Material and methods: The anthropometric parameters of 50 patients (23 with CD and 27 with UC) were studied. Serum expression

of miR-146a-5p was assessed using reverse transcriptase quantitative real-time PCR (RT-qPCR). Results: The mean serum expression of miR-146a-5p was 1.15 ± 0.88 for CD and 1.46 ± 1.38 for UC. A moderate correlation was found between microRNA 146a-5p expression and BMI ($r = 0.330$; $p < 0.05$) and waist circumference ($r = 0.324$; $p < 0.05$) in CD patients. Conclusion: The results show that miR-146a-5p expression can be considered as a diagnostic marker for obesity in IBD patients.

Key words: miR-146a-5p, expression, obesity, inflammatory bowel disease

64. А Атанасова, Авг.Георгиева, Е. Панайотова. Ще победим ли киселините през XXI век? MEDINFO ISSN 1314-0345, бр.10, ноември 23,8-10

Резюме: Гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) представлява заболяване, при което рефлуксът на стомашно и/или дуоденално съдържимо причинява киселини и регургитации, по-рядко болка зад гръдната кост и/или в гърдите и дисфагия. Този обзор обсъжда най-честа терапевтична стратегия, причините за липсата на отговор на ИПП, както и приложението на нови медикаменти при нонресподерите на конвенционална лечение.

Ключови думи: ГЕРБ, Неерозивна гастроезофагеална рефлуксна болест, ИПП, лечение

Summary: Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a disease in which the reflux of gastric and/or duodenal contents causes heartburn and regurgitation, less commonly back sternal and/or chest pain, and dysphagia. This review discusses the most common therapeutic strategy, the reasons for non-response to PPIs, and the use of new medications in non-responders to conventional treatment.

Key words: GERD, Nonerosive gastroesophageal reflux disease, PPI, treatment

II. Публикации, представени за придобиване на научната степен „Доктор на науките“ (10)

1. (65) **Атанасова А.** Биомаркери при хронично възпалително заболяване на червата - настояще и бъдеще. Варненски медицински форум, Том 9, № 2 (2020), 7-19

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are complex diseases that require a complex approach in the diagnosis, treatment and monitoring of the effect of the applied therapy. To achieve these goals, in addition to classical invasive endoscopies, various non-invasive biomarkers are applied. A review of the used classical (ESR, C-reactive protein, lactoferrin, fecal calprotectin, M2 pyruvate kinase, myeloperoxidase) and new biomarkers (human beta-defensin-2, matrix metalloproteinases, human nucleic acid (DNA and miRNA)) was done, highlighting their advantages and disadvantages.

Keywords: biomarkers, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, human nucleic acid (DNA and miRNA)

Резюме: Възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ), улцерозен колит (УК) и болест на Крон (БК) са сложни заболявания, изискващи комплексен подход в диагностиката,

лечението и проследяването на ефекта от прилаганата терапия. За постигането на тези цели освен класическите инвазивни ендоскопии се прилагат различни неинвазивни биомаркери. Направен е преглед на използваните класически (СУЕ, С-реактивен протеин, лактоферин, фекален калпротектин, М2 пируват киназа, миелопероксидаза) и нови биомаркери (човешки бета-дефензин-2, матрични металопротеинази, човешка нуклеинова киселина (ДНК и миРНК)). , подчертавайки техните предимства и недостатъци.

Ключови думи: биомаркери, възпалителни заболявания на червата, улцерозен колит, болест на Crohn, човешка нуклеинова киселина (ДНК и миРНК)

2. (66) **Атанасова А.** Влиянието на miRNAs върху регулацията на имунната система при възпалителни заболявания на червата. Варненски медицински форум, Том 9, № 2 (2020), 20- 32

Abstract: This review article presents the role of expression of various micro-RNAs in maintaining intestinal epithelial barrier function, maturation, and differentiation of immune cells that build innate and acquired immunity.

Keywords: inflammatory bowel disease, microRNAs, immune system

Резюме: Тази обзорна статия представя ролята на експресията на различни микро-РНК в поддържането на функцията на чревната епителна бариера, съзряването и диференциацията на имунните клетки, които изграждат вроден и придобит имунитет.

Ключови думи: възпалителни заболявания на червата, микроРНК, имунна система

3. (67) **Atanasova A.** Different faces of inflammation, considered upon the expression of microRNA155. Book of proceedings. Symposium “Alumni Club and Friends” – MU-Varna, 06-08.03.2020, 62-73

Abstract. Introduction: Over 60% of all the genes that code proteins are regulated by miRNA. One miRNA has an average of 200 targets. Disturbed regulation of specific micro-RNAs leads to the development of different diseases in humans: metabolic, cardiovascular, liver, neurodegenerative, immune-mediated diseases, immune dysfunctions, as well as appearance of neoplasms. Aim: The aim of the following article is to conduct a review of micro-RNA expression and its regulatory role over inflammatory processes in central nervous system, in the course of some infectious diseases, in degenerative injuries of the musculoskeletal system and in some immune-mediated diseases. Materials and Methods: For the period 2002 - July 2020 in the accessible science databases (Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Access Medicine, PubMed) the following keywords in English were used: micro-RNA-155, biomarkers, inflammation, central nervous system, musculoskeletal diseases,

immune-mediated diseases, human nucleic acids (DNA and microRNA). Results: MiR-155 is the main pro-inflammatory mediator in CNS whose expression is induced in macrophages and microglia in response to NF- κ B dependent TNF signaling pathway. Targets of miR-155 include pro-inflammatory regulators such as suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1), Src homology-2-domain-containing inositol 5-phosphatase 1 (SHIP1), C/EBP- and IL13R 1. Therefore, miR-155 contributes to induction of neural inflammation. MiR-155 causes inflammation of microglia by a secondary route. Conclusion: Studying the expression of the specified micro-RNA reveals new opportunities for its use as a biomarker for inflammation, means for monitoring the effectiveness of the therapeutic process and maybe in the near future – will serve as a target for the development of contemporary individual anti-inflammatory therapy for a number of diseases.

Keywords: miRNA-155, inflammation, expression, infectious diseases

Резюме: Над 60% от всички гени, които кодират протеини, са регулирани посредством miRNA, като една miRNA има средно 200 мишени. Нарушената регулация на специфични микро-РНК води до различни заболявания при хората: метаболитни нарушения, сърдечно-съдови, чернодробни заболявания, невродегенеративни заболявания, имуномедиирани заболявания, имунна дисфункция, включително и появата на неоплазми. Цел на настоящата статия е да се направи преглед на експресията на микро-РНК-155 и нейната регулаторна роля в процесите на възпалението в централната нервна система, в хода на някои инфекциозни заболявания, при дегенеративни увреди на опорно-ставния апарат и някои имуномедиирани болести. Материал и методи: За периода 2002 – юли 2020 г. в достъпните бази данни (Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Access Medicine, PubMed) са използвани следните ключови думи на английски език: микро-РНК-155, биомаркери, възпаление, централна нервна система, заболявания на опорно-ставния апарат, имуномедиирани болести, човешки нуклеинови киселини (ДНК и микроРНК). Резултати: MiR-155 е основен провъзпалителен медиатор на ЦНС, чиято експресия се индуцира в макрофаги и в микроглия в отговор на NF- κ B-зависим TNF сигнален път. Мишените на miR-155 включват противовъзпалителни регулатори като Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1), Src homology-2-domain- containing inositol 5-phosphatase 1 (SHIP1), C/EBP и IL13R 1. Следователно miR-155 допринася за индукция на невровъзпалението. В рамките на микроглията, miR-155 предизвиква възпаление по вторичен път. Заключение: Изследване експресията на тази микро-РНК разкрива нови възможности за приложението ѝ като биомаркер на възпалението, средство за мониториране ефективността на терапевтичния процес и вероятно в бъдеще ще послужи като мишена за създаване на съвременна индивидуална противовъзпалителна терапия при редица заболявания.

Ключови думи: микро-РНК-155, възпаление, експресия, инфекциозни заболявания

4. (68) **Atanassova A**, Chervenkov T. Role of the Serum Vitamin D Levels and Some Circulating miRNAs in Patients with Ulcerative Colitis. BEST: IJHAMS Journal, 2020/12, ISSN(E): 2454 4728, 1-10

Abstract: The serum levels of Vitamin D and circulating micro-RNAs (miRNAs) are subject of the current research as potential predictive and/or prognostic biomarkers in inflammatory bowel disease field. 15 miRNAs expression was assessed in 27 consecutive UC patients and then correlated with the serum level of 25(OH)D, C-reactive protein (CRP), fecal calprotectin (FCP) and Partial Mayo score. There is an inverse moderate correlation between the disease activity, measured by the partial endoscopic Mayo score and Vitamin D ($r=-0.412$; $p=0.015$). There is an inverse moderate correlation between the levels of Vitamin D and the other biochemical biomarker like FCP ($r=-0.363$; $p<0.05$). The results indicate that six miRNAs have different expression according to the serum Vitamin D levels. The expression of 4 of them: miR-28_1, miR-191_1, miR-451_1 and miR-1228-3p_1 is increased in patients with normal Vitamin D serum levels. The other two miRNAs - miR-96_1 and miR-155_2 have increased expression in Vitamin D deficiency. The results indicate that the Vitamin D deficiency carries the most significant risk for a change in the miR-1228-3p_1 serum expression level. Our results indicate that there is an inverse correlation between the serum levels of Vitamin D and some disease parameters in UC patients: FCP and the partial endoscopic Mayo score. The low Vitamin D levels also correlate with an increased miR-96_1 and miR-155_2 expression. These combined identify a promising diagnostic and treatment management approaches, using the combination of Vitamin D and miRNA levels as potential prognostic for the activity of the disease and predictive for the treatment effect biomarkers, in patients with ulcerative colitis.

Keywords: Ulcerative colitis, micro-RNA, Vitamin D, CRP & Fecal calprotectin

Резюме: Серумните нива на витамин D и циркулиращите микро-РНК (miRNA) са обект на настоящите изследвания като потенциални предсказващи и/или прогностични биомаркери в областта на възпалителните заболявания на червата. Експресията на 15 miRNAs беше оценена при 27 последователни пациенти с УК и след това корелирана със серумното ниво на 25(OH)D, С-реактивен протеин (CRP), фекален калпротектин (FCP) и частичен скор на Mayo. Съществува обратна умерена корелация между активността на заболяването, измерена чрез частичния ендоскопски резултат на Mayo и витамин D ($r=-0,412$; $p=0,015$). Съществува обратна умерена корелация между нивата на витамин D и другия биохимичен биомаркер като FCP ($r=-0,363$; $p<0,05$). Резултатите показват, че шест miРНК имат различна експресия според серумните нива на витамин D. Експресията на 4 от тях: miR-28_1, miR-191_1, miR-451_1 и miR-1228-3p_1 се повишава при пациенти с нормални серумни нива на витамин D. Другите две miRNAs - miR-96_1 и miR-155_2 имат повишена експресия при дефицит на витамин D. Резултатите показват, че дефицитът на витамин D носи най-значимия риск за промяна в серумното ниво на експресия на miR-1228-3p_1. Нашите резултати показват, че има обратна корелация между серумните нива на

витамин D и някои параметри на заболяването при пациенти с УК: FCP и частичен ендоскопски резултат на Mayo. Ниските нива на витамин D също корелират с повишена експресия на miR-96_1 и miR-155_2. Този подход показва, че могат да се използва комбинацията от нива на витамин D и miРНК като потенциални прогностични маркери за активността на заболяването и предсказващи биомаркери за лечебния ефект при пациенти с улцерозен колит.

Ключови думи: улцерозен колит, микро-РНК, витамин D, CRP и фекален калпротектин

5. (69) **Атанасова А.** Изследване на връзката между индекса на телесна маса и някои циркулиращи микроРНК при пациенти с болест на Crohn. Варненски медицински форум, т. 10, 2021, online first, pp.6

Abstract: Introduction: The prevalence of obesity worldwide has seen a steady upward trend in recent years. The prevalence of obesity is also increasing among the inflammatory bowel disease (IBD) population. A number of studies have shown that microRNAs are involved in both the regulation of inflammation and the control of the components that make up the metabolic syndrome, such as cholesterol, fatty acids, and their metabolism. Aim: The aim of the present study was to investigate the relationship between BMI in patients with Crohn's disease (CD) and the serum levels of some circulating microRNAs. Materials and Methods: A total of 35 consecutive Crohn's disease patients (20 active and 15 in remission) and 30 healthy controls were tested for serum expression on a panel of 15 microRNAs. All had their BMI calculated. Results: In the current study, the expression of miR-16_2, miR -28_1, miR -29c_1, miR -96_1 and miR -142-3p_2 was found to correlate positively with overweight and obesity in CD patients, while the expression of miR -144_4 and miR -1228-3p_1 correlated with normal body weight. Conclusion: Contradictory results from the literature and the present study indicate that to establish and validate the expression pattern of the microRNAs in question, it is necessary to conduct large cohort studies with comparative results between patients with IBD and varying degrees of obesity, and healthy overweight controls.

Keywords: microRNAs, obesity, IBD, CD

Резюме: Въведение: През последните години в разпространението на затлъстяването в световен мащаб се наблюдава стабилна възходяща тенденция. Честотата на затлъстяването също се увеличава сред населението с възпалителни заболявания на червата (IBD). Редица проучвания показват, че микроРНКи участват както в регулирането на възпалението, така и в контрола на компонентите, които изграждат метаболитния синдром, като холестерол, мастни киселини и техния метаболизъм. Цел: Целта на настоящото проучване е да се изследва връзката между ИТМ при пациенти с болест на Crohn (CD) и серумните нива на някои циркулиращи микроРНК. Материали и

методи: Общо 35 последователни пациенти с болест на Crohn (20 активни и 15 в ремисия) и 30 здрави контроли бяха тествани за серумна експресия върху панел от 15 микроРНК. На всички беше изчислен ИТМ. Резултати: В настоящото проучване е установено, че експресията на miR-16_2, miR -28_1, miR -29c_1, miR -96_1 и miR -142-3p_2 корелира положително с наднорменото тегло и затлъстяването при пациенти с CD, докато експресията на miR -144_4 и miR -1228-3p_1 корелират с нормалното телесно тегло. Заключение: Противоречивите резултати от литературата и настоящото проучване показват, че за установяване и валидиране на модела на експресия на въпросните микроРНК е необходимо да се проведат големи кохортни проучвания със сравнителни резултати между пациенти с IBD и различни степени на затлъстяване и здрави контроли с наднормено тегло.

Ключови думи: микроРНК, затлъстяване, IBD, болест на Крон

6. (70) **Атанасова А.** Експресията на microRNA-199 - нов потенциален биомаркер за имуномедицирано възпаление. Варненски медицински форум, т. 10, 2021, online first, pp.6

Abstract: The etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) remain undetermined but an interaction between environmental, genetic and immunological factors is most widely accepted. Recent studies examine the expression of miRNAs in peripheral blood and tissues in IBD patients. Our study aims to assess and correlate the serum expression of miR-199 in IBD patients with clinical parameters such as extent, activity, and severity of the disease. A total of 35 patients with ulcerative colitis (UC) and 35 patients with Crohn's disease (CD) were included in the study. Serum miR-199 expression in both IBD diseases was assessed using reverse transcriptase quantitative real-time PCR (RT-qPCR). Circulating miR-199 levels were also correlated with disease extent, activity, and severity indices (CDAI, Montreal classification, Partial Mayo score). Serum expression of miR-199 in the 70 patients was also compared miR-199 serum levels in 30 healthy control subjects. The patients' group showed mean serum miR-199 expression of 2.39 for CD, 1.08 for UC, and 1.26 for the control group with significant difference in the expression between groups. From the current study, we could conclude that there is a significant correlation between increased serum expression of miR-199 and disease activity (UC), extent (CD), and severity (CD and UC).

Keywords: miR-199, ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases

Резюме: Етиологията и патогенезата на възпалителните заболявания на червата (IBD) остават неопределени, но взаимодействието между фактори на околната среда, генетични и имунологични фактори, е най-широко прието. Последните проучвания

изследват експресията на miRNKs в периферната кръв и тъканите при пациенти с IBD. Нашето проучване има за цел да оцени и съпостави серумната експресия на miR-199 при пациенти с IBD с клинични параметри като обхват, активност и тежест на заболяването. В проучването са включени общо 35 пациенти с улцерозен колит (UC) и 35 пациенти с болест на Crohn (CD). Серумната експресия на miR-199 и при двете заболявания на IBD беше оценена с помощта на количествена PCR в реално време (RT-qPCR) с обратна транскриптаза. Циркулиращите нива на miR-199 също са свързани с индексите за обхват, активността и тежестта на заболяването (CDAI, класификация на Монреал, частичен резултат на Mayo). Серумната експресия на miR-199 при 70-те пациенти също беше сравнена със серумните нива на miR-199 при 30 здрави контролни субекта. Групата на пациентите показва средна серумна експресия на miR-199 от 2,39 за CD, 1,08 за UC и 1,26 за контролната група със значителна разлика в експресията между групите. От настоящото проучване бихме могли да заключим, че има значителна корелация между повишената серумна експресия на miR-199 и активността на заболяването (UC), обхвата (CD) и тежестта (CD и UC).

Ключови думи: miR-199, улцерозен колит, болест на Crohn, възпалителни заболявания на червата

7. (71) **Атанасова А., Тенева М.** Експресия на miR-191 - съвременен биомаркер за разграничаване на улцерозен колит от болестта на Crohn. Известия на Съюза на учените - Варна. Серия медицина и екология. 2021, Online First, pp.5

Резюме: Въведение: По литературни данни микроРНК-191 (miR-191) може да се използва като потенциален диагностичен биомаркер, който да послужи за разграничаване на болестта на Крон (БК) и язвения колит (ЯК). Цел: Целта на настоящото проучване е да се оцени серумната експресия на miR-191 при пациенти с хронични възпалителни болести на червата и да се определи ролята на микроРНК за разграничаване на БК от ЯК. Материал и методи: При 70 пациенти с хронични възпалителни болести на червата (ХВБЧ) (35 пациенти с ЯК, 35 пациенти с БК) и 30 здрави контролни субекти е изследвана експресията на miR-191 в серума чрез обратна транскриптаза и количествена PCR в реално време (RT-qPCR). Резултати: Установи се, че miR-191 има повишена експресия при БК, активна болест, тънкочревна локализация и хронично персистираща форма на ЯК и екстраинтестинални прояви. Експресията на тази микроРНК корелира правопрпорционално с фекален калпротектин и CDAI. Заключение: Серумната експресия на miR-191 е значително по-висока при пациентите с БК, в сравнение с пациентите с ЯК. Корелира с локализацията и активността при БК, а при ЯК се установява само връзка с

формата на протичане и екстраинтестиналните прояви. Може да послужи като биомаркер за разграничаване на двете заболявания.

Abstract: Introduction: Literature data shows that miR-191 can be used as a potential diagnostic biomarker to differentiate between Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Aim: The aim of the present study is to evaluate the serum expression of miR-191 in patients with chronic inflammatory bowel disease and to determine the role of microRNAs in distinguishing CD from UC. Materials and Methods: Serum miR-191 expression was tested in 70 patients with inflammatory bowel disease (IBD) (35 with UC, 35 patients with CD) and 30 healthy control subjects through reverse transcriptase and real-time quantitative PCR (RT-qPCR). Results: The results show that miR-191 has increased expression in CD, active disease, small intestinal localization, and chronic persistent form of UC, and extraintestinal manifestations. The correlation analysis shows a positive correlation between the expression of miR-191 and faecal calprotectin and CDAI. Conclusion: The serum expression of miR-191 was significantly higher in patients with CD compared to patients with UC. It correlated with the localization and activity in CD, and in UC there was only a correlation to the form of the course and the extraintestinal manifestations. It can be used to distinguish between the two diseases.

8. (72) **Атанасова А.**, Тенева М. На границата на възпалението и фиброзата - серумна експресия на miR 29 при пациенти с възпалителни чревни заболявания. Известия на Съюза на учените - Варна. Серия медицина и екология. 2021, Online First, pp.6

Резюме: Въведение: Напоследък се проучва експресията на микрорибонуклеиновите киселини (микроРНКи) в периферна кръв и тъкани при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата (ХВБЧ) като биомаркер за диагностика и проследяване на активността. Цел: Целта на това изследване е да оцени корелацията между серумната експресия на микрорибонуклеиновата киселина 29 (miR-29) и различни клинични параметри: активност, тежест и обхват на заболяването при пациенти с ХВБЧ. Материал и методи: При 70 пациенти с ХВБЧ (35 с язвен колит (ЯК), 35 пациенти с болест на Крон (БК)) и 30 здрави контролни субекти е изследвана експресията на miR-29 в серума чрез обратна транскриптаза и количествена PCR в реално време (RT-qPCR). Резултати: Групата на пациентите показва средна експресия на miR-29 в серума от 1.69 за БК, 1.23 за ЯК и 1.07 за контролната група, като има значима разлика в експресията между отделните групи. Заключение: Съществува значима връзка между повишената серумна експресия на miR-29 и активността на заболяването, тежестта и обхвата при пациенти с ЯК.

Abstract: Introduction: Recently, the expression of micro ribonucleic acids (microRNAs) in peripheral blood and tissues in patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD) has been studied as a biomarker for diagnosis and monitoring of activity. Aim: The aim of this study is to evaluate the correlation between serum microribonucleic acid 29 (miR-29) expression and different clinical parameters: activity, severity and extent of disease in IBD patients. Materials and Methods: Serum miR-29 expression was tested in 70 patients with IBD (35 with ulcerative colitis (UC), 35 patients with Crohn's disease (CD)) and 30 healthy control subjects through reverse transcriptase and real-time quantitative

PCR (RT-qPCR). Results: The group of patients showed a mean serum miR-29 expression of 1.69 for CD, 1.23 for UC and 1.07 for the control group with a significant difference in expression between the groups. Conclusion: There is a significant relation between increased serum miR-29 expression and disease activity, severity and extent in patients with UC.

9. (73) **Атанасова А.** Експресия на микрорибонуклеинова киселина 1228 сред пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Варненски медицински форум, 2021, online first, pp.6

Abstract: Introduction: Knowledge in the field of microribonucleic acids (miRNAs) can be used both to reveal the mechanisms of occurrence of inflammatory bowel diseases (IBDs) and to predict the response to a particular treatment. Aim: The aim of this article is to assess the serum expression of miR-1228 in IBD patients. Materials and Methods :A total of 35 patients with ulcerative colitis (UC), 35 patients with Crohn's disease (CD), and a control group of 30 healthy individuals were studied. Serum expression of miR-1228 was tested in all through reverse transcriptase-quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR). Results The expression in CD patients (1.91 ± 2.21) was significantly higher compared to the expression in UC patients (1.15 ± 0.64) and healthy controls (1.14 ± 0.59). In CD patients, increased expression of miR-1228 was observed in cases with active disease, intestinal localization (L1–2.28) and penetrating phenotype (B3–3.92). In UC patients, no difference in miR-1228 expression was observed with regards to the localization and the course of the disease. Serum expression of miR-1228 correlates positively with CRP in UC patients. Conclusion: In the present study, increased expression of miR-1228 was observed in cases with active disease (UC, CD), intestinal localization (CD), and penetrating phenotype (CD), while decreased expression correlated to immunosuppressive (CD) and biological (UC) therapy.

Keywords: miR-1228, Crohn's disease, ulcerative colitis, IBD

Резюме: Въведение: Познанията в областта на микрорибонуклеиновите киселини (miРНК) могат да се използват както за разкриване на механизмите на възникване на възпалителни чревни заболявания (IBD), така и за прогнозиране на отговора към конкретно лечение. Цел: Целта на тази статия е да оцени серумната експресия на miR-1228 при пациенти с IBD. Материали и методи: Изследвани са общо 35 пациенти с улцерозен колит (УК), 35 пациенти с болест на Crohn (БК) и контролна група от 30 здрави индивида. Серумната експресия на miR-1228 беше тествана във всички чрез обратна транскриптаза-количествена полимеразна верижна реакция в реално време (RT-qPCR). Резултати: Експресията при пациенти с БК ($1,91 \pm 2,21$) е значително по-висока в

сравнение с експресията при пациенти с УК ($1,15 \pm 0,64$) и здрави контроли ($1,14 \pm 0,59$). При пациенти с БК се наблюдава повишена експресия на miR-1228 в случаи с активно заболяване, чревна локализация (L1–2.28) и пенетриращ фенотип (B3–3.92). При пациенти с УК не се наблюдава разлика в експресията на miR-1228 по отношение на локализацията и хода на заболяването. Серумната експресия на miR-1228 корелира положително с CRP при пациенти с УК. Заключение: В настоящото проучване се наблюдава повишена експресия на miR-1228 в случаи с активно заболяване (UC, CD), чревна локализация (БК) и пенетриращ фенотип (БК), докато намалената експресия е свързана с имunosупресивна (БК) и биологична (УК) терапия.

Ключови думи: miR-1228, болест на Crohn, улцерозен колит, IBD

10. (74) **Атанасова А.** Серумна експресия на микрорибонуклеинови киселини при пациенти с болест на Крон – специфичен РНК профил. Български медицински журнал, 2021, бр. 1, 33-38, (*Web of Science (CABI)*)

Резюме. Хроничните възпалителни заболявания на червата (ХВБЧ) – болест на Крон (БК) и язвен колит (ЯК), са с свързани с предизвикателства при диагностиката и проследяването на автоимунното възпаление. miRNAs участват в регулирането на много биологични процеси като клетъчен цикъл, епителна бариерна функция и имунни реакции. Тези характеристики на miRNAs ги правят подходящи за неинвазивни биомаркери при мониториране на пациенти с ХВБЧ. Цел на това проучване е да се установи динамиката в серумната експресия на панел от 14 miRNAs при пациенти с БК в различни стадии на заболяването. Материал и методи: Обхванати са 35 последователни пациенти с БК (20 в стадий на активност и 15 в ремисия) и 30 здрави контроли, на които е изследвана серумната експресия на панел от 14 miRNAs. Пациентите са характеризирани според локализация, форма на протичане, тежест и активност според Монреалска класификация, Crohn's Disease Activity Index (CDAI), C-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин (ФКП). Серумната експресия на miRNAs е оценена с обратна транскриптаза – real time количествена верижна полимеразна реакция PCR (RT-qPCR). Резултатите от настоящото изследване показват, че при всички пациенти с БК независимо дали са с активна болест, или с постигната ремисия, има повишена експресия на изследваните miRNAs спрямо здрави контроли. Повишената серумна експресия на miR-96 и miR-16 корелират с повишени нива на CRP, а повишените серумни нива на miR-191, miR-199a и miR-142-3p корелират с друг биомаркер – ФКП. Изводи: Някои от

изследваните miRNAs корелират с основните характеристики на БК – активност, локализация на основния процес и фенотипна изява, и могат да се прилагат като нови обещаващи минимално инвазивни биомаркери за мониториране на имуномедираното възпаление при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата.

Ключови думи: хронични възпалителни заболявания на червата, болест на Крон, микро-РНК, биомаркери

Abstract. Chronic inflammatory bowel diseases (IBD) – Crohn’s disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are associated with challenges in diagnosing and monitoring autoimmune inflammation. miRNAs are involved in the regulation of many biological processes such as the cell cycle, epithelial barrier function, and immune responses. These characteristics of miRNAs make them suitable for non-invasive biomarkers in the monitoring of IBD patients. The aim of this study is to establish the dynamics of serum expression in a panel of 14 miRNAs in patients in different stages of CD. Material and methods: 35 consecutive patients with CD (20 cases with active disease and 15 in remission) and 30 healthy controls were tested for serum expression in a panel of 14 miRNAs. Patients were characterized by: localization, course of the disease, severity and activity, according to the Montreal Classification, Crohn’s Disease Activity Index (CDAI), C-reactive protein (CRP), and fecal calprotectin (FCP). The serum expression of microRNAs was assessed with reverse transcriptase – real-time quantitative polymerase chain reaction PCR (RT-qPCR). The results of the study show that all patients with CD, whether with an active disease or achieved remission, have an increased expression of the tested miRNAs when compared to healthy controls. Increased serum expression of miR-96 and miR-16 correlates with increased levels of CRP, and increased serum levels of miR-191, miR-199a and miR-142-3p correlate with another biomarker – FCP. Conclusion: Some of the studied miRNAs correlate with the main characteristics of CD – activity, localization of the main process and phenotypic expression, and can be used as a new promising minimally invasive biomarkers for monitoring immunomediated inflammation in patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD).

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn’s disease, miRNA, biomarkers

III.Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „професор“

75. А. Георгиева, И. Коцев, А. Атанасова. Тютюнопушене и болест на Крон. Варненски медицински форум, т.5, 2016, приложение 4, 371-374

Резюме: Редица изследвания в областта на възпалителните заболявания на червата (IBD) проучват тютюнопушенето като рисков фактор както за настъпването на болестта, а също и за развитие на усложненията. Последните проучвания доказват, че лицата с болестта на Крон (БК), които пушат, имат по-тежко протичане на болестта, което влошава качеството им на живот. Целта на настоящото изследване е да се проучи честотата на тютюнопушенето сред пациентите с БК. За период от 5 години са изследвани ретроспективно 140 пациенти с БК. Резултатите са обработени с помощта на статистическата програма SPSS v.20, като са използвани количествени и качествени методи (t – коефициент на Student, χ^2). Средната възраст на пациентите с БК в нашата извадка е 40,8 години $\pm 13,6$ (SD). Минималната възраст е 18 години, а максималната е 82 години. Приблизително половината от изследваните пациенти (47.1%) са активни пушачи, а 36.8% са бивши. Доказа се наличието на сигнификантна разлика между пациентите активни пушачи или бивши такива, които имат по-тежко протичане на болестта, и непушачите, при които над 50% са в ремисия. Също така в нашето изследване жените, които са както активни, така и бивши пушачи, имат по-тежко протичане на заболяването. По отношение на обхвата на заболяването при пушачите преобладават пациентите с илеоколонна локализация (40.0 %), при бившите пушачи – тези с тънкочревно засягане (40.0%), а при непушачите – тези с дебелочревно засягане (54.5%). Резултатите от нашето изследване потвърждават тези на други автори, които определят жените пушачи като рискова група, но опровергават други като например преобладаването на пациентите с тънкочревно засягане.

Ключови думи: тютюнопушене, болест на Крон, тежест на заболяването, обхват, рискови фактори

Avgustina Georgieva, Iskren Kotzev, **Antonia Atanassova**. Smoking and Crohn's disease

Abstract: Numerous studies in the field of inflammatory bowel disease (IBD) examine smoking as a risk factor for the onset of a disease, as well as the development of complications resulting from it. Recent studies have shown that smokers with Crohn's disease (CD) are at risk for developing a severe disease, which deteriorates their quality of life. The aim of this study was to examine the incidence of smoking among patients with CD. For a period of 5 years 140 patients with CD were studied retrospectively. The results were processed with a statistical program SPSS v 20 using quantitative and qualitative methods (t -Student factor, χ^2). The average age of our patients with CD was 40.8 years ± 3.6 (SD). The youngest patient was 18 years old and the oldest was 82 years old. Approximately half of the patients (47.1%) were current smokers and 36.8 % were former smokers. We found that patients who were current smokers or quitters had a much higher risk for developing a severe disease than non-smokers. Also, our study showed that women, both current and former smokers, had more severe diseases compared to men. With regard to the extent of the disease, in current smokers prevail patients with ileocolic localization (40.0%), in former smokers - patients with small intestine involvement (40.0%) and in non-smokers - those with colonic involvement (54.5%). The results from our study

confirmed those of other authors, who identify female smokers as a risk group, but refute others, reporting the prevalence of patients with small intestine involvement.

Keywords: smoking, Crohn's disease, disease severity, extent, risk factors

76. А. Георгиева, И. Коцев, А. Атанасова. Зависимост между броя на хоспитализациите и тежестта на заболяването при пациентите с болест на Крон. Варненски медицински форум, т.5, 2016, приложение 4, 375-378

Резюме: Често хоспитализациите при пациентите с болестта на Крон (БК) се свързват с извънредни ситуации като тежки чревни обструкции или обостряне състоянието на пациента. Редица проучвания показват, че половината от хоспитализациите при пациентите с БК се дължат именно на спешни състояния. Целта на нашето изследване е да проследим дали броя на болничните пролежавания при пациентите с БК са свързани с тежестта на заболяването. За период от 5 години са изследвани ретроспективно 140 пациенти с БК. Резултатите са обработени с помощта на статистическата програма SPSS v.20, като са използвани количествени и качествени методи (t – коефициент на Student, χ^2). Средният брой хоспитализации на изследваните пациенти е $2,1 \pm 1,7$ (SD), като минималните са 1, а максималните са 10. Най-голяма честота имат пациентите с първа (50%) и втора (22.1%) хоспитализация. Не беше намерена зависимост между индекса на BEST (CDAI – Crohn Disease Activity Index) и броя на хоспитализациите при изследваните пациенти, но интерес представлява резултатът, че пациентите с умерено тежка болест стигат до 9 хоспитализации. По отношение на обхвата на заболяването най-голяма е честотата на пациентите с тънкочревна локализация (34%), следвани от тези с дебелочревна локализация (33%). Съществена разлика беше намерена по отношение броя на хоспитализациите при пациентите с екстраинтестинални прояви на болестта. Можем да кажем, че наличието на този вид прояви на болестта води до повече хоспитализации, в сравнение с пациентите с интестинални усложнения. Въз основа на получените резултати можем да заключим, че броят на хоспитализациите при пациентите с БК не е свързан толкова с тежестта на заболяването, колкото със съпътстващите екстраинтестинални прояви на заболяването.

Ключови думи: хоспитализация, болест на Крон, усложнения, тежест, обхват

Avgustina Georgieva, Iskren Kotzev, **Antonia Atanassova**. Correlation between the number of hospitalizations and the severity of the disease in patients with Crohn's disease

Abstract: Often hospitalizations of patients with Crohn's disease (CD) are associated with emergencies, such as intestinal obstructions or disease exacerbation. Several studies show that half of the hospitalizations of patients with CD were due to emergencies. The aim of our retrospective study is to

track whether the number of hospitalized with CD is associated with the disease severity. For a period of 5 years 140 patients with CD were studied retrospectively. The results were processed with a statistical program SPSS v. 20 using quantitative and qualitative methods (t-Student factor, χ^2). The average number of hospitalizations of followed patients was 2.1 ± 1.7 (SD), the minimum was 1 and the maximum was 10. There was a higher incidence of patients with a first (50%) and a second (22.1%) hospitalization. No correlation was found between the index of BEST (CDAI - Crohn Disease Activity Index) and the number of hospitalizations in the studied patients, but it is interesting to note that patients with moderate disease severity reached 9 hospitalizations. In regard to the extent of the disease, the frequency of patients with small intestine localization was the highest (34%), followed by those with colonic localization (33%). A significant difference was found in the number of hospitalizations of patients with extraintestinal manifestations of the disease. We can say that the existence of such manifestations leads to twice the number of hospitalizations, compared to patients with intestinal complications. Based on the results, we can conclude, that the number of hospitalizations of patients with CD was not so much related to the disease severity, as to the accompanying extraintestinal manifestations of the disease.

Keywords: hospitalization, Crohn`s disease, complications, severity, extent

77. А. Георгиева, И. Коцев, **А. Атанасова**. Инвалидност при пациентите с болест на Крон. Варненски медицински форум, т.5, 2016, приложение 4, 379-3824.

Резюме: Болестта на Крон (БК) се характеризира с хронично рецидивиращо протичане, с различна интензивност и продължителност на тласъците на болестта. Поради това при тези пациенти често се налага болнично лечение, което води до отсъствие от работа и временна нетрудоспособност. Целта на настоящото изследване е да се проучи как БК оказва влияние при инвалидизиране на пациентите. За период от 5 години са изследвани ретроспективно 140 пациенти с БК. Резултатите са обработени с помощта на статистическата програма SPSS v.20, като са използвани количествени и качествени методи (t – коефициент на Student, χ^2). В нашата извадка, пациентите, които са освидетелствани за трайна или намалена неработоспособност от съответната Териториална експертна лекарска комисия (ТЕЛК) и/или Национална експертна лекарска комисия (НЕЛК), са 34 (24.3%), като преобладават жените (61.8%). Интересен е фактът, че от освидетелстваните лица само 3.0% са тежка активност на заболяването. Средната стойност на активността на БК, определена по индекса на BEST (CDAI– Crohn Disease Activity Index) на освидетелстваните лица, е 230.9 ± 115.5 (SD), като не беше доказана съществена разлика спрямо неосвидетелстваните лица. Не беше намерена сигнификантна разлика в обхвата на заболяването и инвалидизирането на пациентите. Малко над 1/3 от пациентите (38.2%) имат интестинални

усложнения, свързани с болестта, а 29.4% са с екстраинтестинални такива. Резултатите от нашето изследване показват, че тежестта на заболяването и наличието на усложнения не са пряко свързани с инвалидизирането на пациентите. Обхватът на заболяването не може да бъде приет за водещ мотив за инвалидизиране на болните. Друг факт, който ни води на мисълта, че инвалидизацията се дължи на други причини, е това, че само 3.0 % от изследваната група са с тежка форма на протичане на болестта.

Ключови думи: Териториална експертна лекарска комисия (ТЕЛК), болест на Крон, тежест на заболяването, обхват, нетрудоспособност

Avgustina Georgieva, Iskren Kotzev, **Antonia Atanassova**. DISABILITY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

Abstract: Crohn's disease (CD) is characterized by chronic, relapsing course, with varying intensity and duration of the bouts of the disease. Therefore, these patients often require hospitalization, leading to absence from work and temporary disability. The aim of this study is to examine how CD affects the disability of patients. For a period of 5 years 140 patients with CD were studied retrospectively. The results were processed with a statistical program SPSS v. 20 using quantitative and qualitative methods (t-Student factor, χ^2). In our sample, the patients who were assessed to suffer from permanent or reduced disability by the Territorial Expert Medical Commission (TEMC) and/ or the National Expert Medical Commission (NEMC) were 34 (24.3%), predominantly women (61.8%). Interesting was the fact that from the attested for disability persons only 3.0% have a severe disease. The average value of the activity of CD, determined by the index of BEST (CDAI - Crohn Disease Activity Index) of attested for disability persons was 230.9 ± 115.5 (SD) and no significant difference was detected in comparison to non-attested for disability patients. No significant difference in the extent of disease and disability of the patients was found. Slightly more than 1/3 of the patients (38.2%) had intestinal complications associated with the disease and 29.4% had extraintestinal manifestations. The results of our study showed that the severity of the disease and the presence of complications were not directly related to the disability of the patients. The extent of the disease could not be accepted as a leading reason for the disability of the patients. Another fact which lead us to believe that disability is due to other reasons was that only 3.0% of the study group had a severe disease.

Keywords: Territorial Expert Medical Commission (TEMC), Crohn's disease, severity, extent

78. **Атанасова А.,** А. Георгиева, В. Великова. Закъсняваме ли с поставянето на диагнозата при пациентите с язвен колит и болест на Крон. Известия на Съюза на учените-Варна, Серия Медицина и екология, 2016/2, том XXI, 14-17

Резюме: Възпалителните заболявания на червата зачестяват все повече в световен мащаб. Въпреки това съществува интервал от появата на симптомите до момента на поставяне на диагнозата. Поставихме си за цел да изследваме този интервал от време между появата на оплакванията и диагностицирането при пациенти с язвен колит (ЯК) и болест на Крон (БК). Ретроспективно са изследвани данните на 305 пациента: 160 (52,50 %) с язвен колит и 145 (47,50 %) с болест на Крон, като е използвана информация от наличната медицинска документация. Резултатите са обработени с помощта на статистическата програма SPSS v 20. Средната продължителност на диагностичния интервал при всички пациенти е 50,4 мес. (0-432 мес.), като беше намерена сигнификантна разлика между пациентите с БК и ЯК (съответно $64,3 \pm 78$ мес. срещу $37,7 \pm 40,8$ мес.; $p < 0,001$). Средната продължителност на диагностичния интервал при мъжете е приблизително 1,2 пъти по-голям в полза на БК, а при жените е 2,3 пъти по-голям, отново при пациентите с БК. Резултатите от нашето изследване потвърждават тези на други автори относно късното диагностициране на заболяванията, като най-изявена е разликата при диагностицирането на БК.

Ключови думи: Язвен Колит, Болест на Крон, диагноза, начало на оплакванията

A. Atanassova, A. Georgieva, V. Velikova Are we Late in Diagnosing Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease?

Abstract: The Inflammatory bowel diseases are becoming more common worldwide. However, there is an interval from the onset of symptoms until the time of determining the diagnosis. We aimed to explore this interval of time, between the occurrence of complaints and diagnosis in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). We studied retrospectively the data of 305 patients: 160 (52, 50 %) with ulcerative colitis and 145 (47, 50 %) with Crohn's disease, using the information from available medical documentation. The results were processed using a statistical program SPSS v 20. The average length of diagnostic interval for all patients is 50.4 months.(0-432 months). A significant difference between patients with CD and UC was found (respectively $64,3 \pm 78$ months, against $37,7 \pm 40,8$ months; $p < 0.00$). The average length of the diagnostic interval in men is approximately 1.2 times higher in favor of CD, and in women was 2.3 times higher, again in patients with CD. The results of our study confirm those of other authors about diagnosis delay of diseases, as the most prominent is the difference in diagnostic of CD.

Keywords: Ulcerative Colitis, Crohn's disease, diagnosis, onset of complaints

79. Георгиева А., И. Коцев, А. Атанасова. Тютюнопушенето и апендектомията като рискови фактори за болестта на Крон. Известия на Съюза на учените- Варна, Серия Медицина и екология, 2016/2, том XXI, 18-22

Резюме: Редица проучвания показват, че пушачите са по-склонни да развият Болест на Крон (БК), отколкото тези, които никога не са пушили, като тютюнопушенето увеличава вероятността

от развитие на БК, но създава и по-висок риск от поява на усложнения, по-голяма вероятност от оперативна намеса и е независим рисков фактор за рецидивирание на болестта след оперативно лечение. Данните за ефектът на апендектомията като рисков фактор за развитие на БК са противоречиви. Ние си поставихме за цел да проучим влиянието на тези фактори за развитието и протичането на БК. За период от 5 години е извършен ретроспективен анализ на данните на 141 пациента с БК. Резултатите са обработени с помощта на статистическата програма SPSS v 20 като са използвани количествени и качествени методи (OR, t-коефициент на Student, χ^2). От изследваните пациенти при 77 има анамнеза дали са употребявали тютюневи изделия, а при 70-та извършена апендектомия. При останалите 64 липсва такава информация. От тези 77 пациенти с данни за тютюнопушене, 37 (48,00 %) са активни пушачи, 30 (39,00 %) са бивши пушачи и 10 са непушачите. Данни за извършена апендектомия преди поставяне на диагнозата има за 21 (70) пациента. Резултатите от изследването на индекса за активност на БК показват, че пациентите които са активни пушачи и бивши такива имат значително по-висока степен на активност на заболяването в сравнение с непушачите ($p < 0,05$). От друга страна активността на БК при пациентите с предшестваща апендектомия е сигнификантно по-ниска в сравнение с пациентите, които нямат подобна операция. Резултатите от нашето изследване доказват, подобно на други автори, че тютюнопушенето е рисков фактор при БК, за чести тласъци на заболяването и развитие на усложнения. Що се отнася до апендектомията, нашите данни не подкрепят тезата, че тя се явява фактор за поява на болестта.

Ключови думи: тютюнопушене, Болест на Крон, рискови фактори, апендектомия

A.Georgieva, I. Kotzev, A. Atanassova. Cigarette smoking and appendectomy as risk factors for Crohn's disease

Abstract: Several studies have shown that smokers are more prone to developing Crohn's disease (CD) than those who have never smoked, as a smoking increases the risk of developing CD, but creates a higher risk of complications, a greater probability for surgery and is an independent risk factor for recurrence of the disease after surgery. Concerning about the effects of appendectomy as a risk factor for the development of CD, the data is contradictory. The aim of our retrospective study is to investigate the influence of these factors on the development and course of the disease. For a period of 5 years the data of 140 patients with CD was studied retrospectively. The results were processed using a statistical program SPSS v 20 using quantitative and qualitative methods (OR, t-Student factor, χ^2). From all studied patients, at 77 there is a data about tobacco use and at 70 whether has been performed or not. For the others 64 patients such information is missing. Of these 77 patients with smoking history, 37 (48.10 %) were current smokers, 30 (39,00 %) are former smokers and 10 are non-smokers. There is data for 21 (70) patients for performed appendectomy. Results of our study show that patients, both current and former smokers have a much higher score of Crohn's disease activity index (CDAI) compared to nonsmokers ($p < 0.05$). On the other hand disease activity in patients with previous appendectomy was significantly lower than patients who have not had such an operation. Results of our

study show similar data to other authors, that smoking is a risk factor for CD, frequent disease exacerbations and as well as the development of complications resulting from it. As regards to, our data do not support the thesis that it is a factor in the occurrence of CD.

Keywords: smoking, Crohn's disease, risk factors, appendectomy

IV. Публикации, отпечатани в научни списания и сборници, издавани у нас и в чужбина

80. Atanassova A, Velikova V. Evaluation of quality of life and pain in patients with ulcerative colitis using IBD-Q, SF-36 and EQ-5D- first step of personalization of treatment. United European Gastroenterology Journal, 2016/10, 4(5S), pp 252-253 (IF 3.7)

Abstract: Introduction: In the last few years it was proven that the inflammatory bowel diseases (IBD) influence the quality of life (QL) of patients. Taken into account the clinical and endoscopic activity has proven insufficient. More often observation through patient report outcomes and evaluation of QL through different questionnaires are being used. Aims & Methods: The aim was to evaluate the QL in patients with ulcerative colitis (UC) via - IBDQ, SF-36 and EQ-5D, and the influence of pain on this evaluation. Material and method. This covers 74 patients with UC, 41.9% men and 58.10% women, average age 43.9 $\pm$ 12. All patients answered IBDQ, SF-36 and EQ-5D. We analyzed the overall evaluation of QL, the factors that influence the formation and the evaluation of pain/discomfort according the questionnaires used. Results: The average QL evaluation according to IBDQ is 151.95 $\pm$ 44.15. The minimal evaluation that our patients give is 52 and the maximal 222. 37.8% of patients gave evaluation of 170 (typical of remission).

PO276: **Table 1:** Severity of the disease and QL (IBDQ).

Severity	Total QL	Emotional state	Questions concerning the disease	Social aspects of life	General questions
In remission	176.23 $\pm$ 38.39	61.23 $\pm$ 16.39	59.13 $\pm$ 12.25	29.42 $\pm$ 6.55	26.45 $\pm$ 6.02
Mild	159.28 $\pm$ 36.12	55.85 $\pm$ 15.23	52.14 $\pm$ 13.26	26.14 $\pm$ 7.42	25.14 $\pm$ 4.55
Moderate	137.85 $\pm$ 32.93	46.23 $\pm$ 14.54	46.54 $\pm$ 9.01	22.62 $\pm$ 8.11	22.46 $\pm$ 5.78
Severe	109.94 $\pm$ 34.93	40.87 $\pm$ 13.07	36.56 $\pm$ 12.56	16.50 $\pm$ 7.77	16.00 $\pm$ 5.74
Severity	General health	Physical functioning	Physical role functioning	Intensity of pain	General health dimension
In remission	54.55 $\pm$ 5.35	26.48 $\pm$ 4.03	7.69 $\pm$ 2.26	3.89 $\pm$ 1.85	16.48 $\pm$ 2.27
Mild	53.93 $\pm$ 4.65	25.50 $\pm$ 4.83	5.93 $\pm$ 1.73	5.07 $\pm$ 2.52	17.42 $\pm$ 2.21
Moderate	52.44 $\pm$ 4.18	25.00 $\pm$ 3.90	6.00 $\pm$ 1.65	4.44 $\pm$ 1.58	17.00 $\pm$ 2.23
Severe	53.06 $\pm$ 5.43	23.33 $\pm$ 4.83	4.80 $\pm$ 2.26	6.73 $\pm$ 2.57	18.20 $\pm$ 2.45
Severity	General mental state	Vitality	Social functioning	Emotional role functioning	Mental health
In remission	45.58 $\pm$ 3.50	17.89 $\pm$ 7.06	6.31 $\pm$ 1.03	5.58 $\pm$ 1.78	19.65 $\pm$ 2.62
Mild	45.14 $\pm$ 5.43	22.21 $\pm$ 9.05	5.93 $\pm$ 0.99	4.85 $\pm$ 1.40	19.57 $\pm$ 2.84
Moderate	44.11 $\pm$ 2.47	24.11 $\pm$ 9.64	5.77 $\pm$ 0.83	4.66 $\pm$ 1.41	19.33 $\pm$ 1.41
Severe	44.20 $\pm$ 4.17	17.89 $\pm$ 7.06	5.60 $\pm$ 0.82	3.80 $\pm$ 1.15	19.93 $\pm$ 2.08

The factor, that the most influences negatively all the used questionnaires for evaluation of QL - IBDQ, SF-36 and EQ-5D, is pain intensity ($p < 0.001$).

Conclusion: The intensity of pain, the duration and severity of UC are the main factors that influence the QL negatively. The use of questionnaires to evaluate the QL is useful in everyday practice, as they improve the complex idea on the development of UC and its effect and treatment on the patients and can help with the personalization of the UC treatment.

Резюме: Въведение: През последните няколко години е доказано, че възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ) влияят върху качеството на живот (КЖ) на пациентите. Като се има предвид

клиничната и ендоскопската активност се оказват недостатъчни за да отразят достоверно тази част от болестта. По-често се използва наблюдение чрез докладване на резултатите от пациентите и оценка на QL чрез различни въпросници. Цели и методи: Целта е да се оцени QL при пациенти с улцерозен колит (UC) чрез - IBDQ, SF-36 и EQ-5D и влиянието на болката върху това оценка. Материал и метод. Това обхваща 74 пациенти с UC, 41,9% мъже и 58,10% жени, средна възраст 43,912 години. Всички пациенти отговарят на IBDQ, SF-36 и EQ-5D. Анализирахме общата оценка на QL, факторите, които влияят върху формирането и оценката на болката/дискомфорта според използваните въпросници. Резултати: Средната оценка на QL по IBDQ е 151.95 ± 44.15 . Минималната оценка, която нашите пациенти дават, е 52, а максималната 222.37, като 8% от пациентите дават оценка 170 (типично за ремисия). Заключение: Интензитетът на болката, продължителността и тежестта на UC са основните фактори, които влияят отрицателно на QL. Използването на въпросници за оценка на QL е полезно в ежедневната практика, тъй като те подобряват комплексната представа за развитието на UC и неговия ефект и лечение върху пациентите и могат да помогнат при персонализирането на лечението на UC.

PO276: Table 1: Severity of the disease and QL (IBDQ).

Severity	Total QL	Emotional state	Questions concerning the disease	Social aspects of life	General questions
In remission	176.23 ± 38.39	61.23 ± 16.39	59.13 ± 12.25	29.42 ± 6.55	26.45 ± 6.02
Mild	159.28 ± 36.12	55.85 ± 15.23	52.14 ± 13.26	26.14 ± 7.42	25.14 ± 4.55
Moderate	137.85 ± 32.93	46.23 ± 14.54	46.54 ± 9.01	22.62 ± 8.11	22.46 ± 5.78
Severe	109.94 ± 34.93	40.87 ± 13.07	36.56 ± 12.56	16.50 ± 7.77	16.00 ± 5.74
Severity	General health	Physical functioning	Physical role functioning	Intensity of pain	General health dimension
In remission	54.55 ± 5.35	26.48 ± 4.03	7.69 ± 2.26	3.89 ± 1.85	16.48 ± 2.27
Mild	53.93 ± 4.65	25.50 ± 4.83	5.93 ± 1.73	5.07 ± 2.52	17.42 ± 2.21
Moderate	52.44 ± 4.18	25.00 ± 3.90	6.00 ± 1.65	4.44 ± 1.58	17.00 ± 2.23
Severe	53.06 ± 5.43	23.33 ± 4.83	4.80 ± 2.26	6.73 ± 2.57	18.20 ± 2.45
Severity	General mental state	Vitality	Social functioning	Emotional role functioning	Mental health
In remission	45.58 ± 3.50	17.89 ± 7.06	6.31 ± 1.03	5.58 ± 1.78	19.65 ± 2.62
Mild	45.14 ± 5.43	22.21 ± 9.05	5.93 ± 0.99	4.85 ± 1.40	19.57 ± 2.84
Moderate	44.11 ± 2.47	24.11 ± 9.64	5.77 ± 0.83	4.66 ± 1.41	19.33 ± 1.41
Severe	44.20 ± 4.17	17.89 ± 7.06	5.60 ± 0.82	3.80 ± 1.15	19.93 ± 2.08

The factor, that the most influences negatively all the used questionnaires for evaluation of QL - IBDQ, SF-36 and EQ-5D, is pain intensity ($p < 0.001$).

81. Atanassova A, Georgieva A. Clostridium difficile infection and IBD patients in one clinical center. United European Gastroenterology Journal.2017/12, 5, Issue A161-A836, p352, (IF 3.5)

Abstract: Introduction: The prevalence of Clostridium difficile infection (CDI) in patients suffering from inflammatory bowel disease (IBD) has increased rapidly over the past several decades. However, the exact global epidemiology remains unclear because of insufficient data from developing countries. Aims & Methods: The goal of our study is to examine the incidence of CDI in patients with IBD. A retrospective, observational study evaluating IBD patients in a referral center was performed to evaluate the incidence of Clostridium difficile. Diagnosis was confirmed with stool toxin analysis. Demographic information, diagnosis, anatomic location, IBD therapy, antibiotic exposure, hospitalizations, and surgeries were recorded. For a period of 3 years 202 IBD patients were studied, 105 of which have UC and 97 - Chron's disease (CD). We used the Clostridium difficile Glutamate Dehydrogenase + Toxin A + B based on the principle of quantitative immunochromatographic assay for the determination

of Clostridium difficile Glutamat Dehydrogenase, Toxin A and Toxin B in stool samples. Results: The results show that all patients with a positive CDI test have a clinical picture, which resembles a relapse of the disease ($p < 0.05$). There's a tendency towards growth in the incidence of IBD patients who are CDI positive. Their number in 2016 is significantly higher than that in 2014. In 2014 it was 5.90% with CD and 12.50% with UC, whereas in 2016 - 12.20% with CD and 27.80% with UC ($p < 0.05$). The results show that the incidence of CDI patients with UC is significantly higher than in patients with CD, respectively 18.1% to 9.30% ($p < 0.05$). There is a strong correlation between CDI incidence in patients with IBD and the severity of their disease. Patients positive for CDI have a much more severe course of the disease, UC (46.40%) and CD (24.20%) ($p < 0.05$). Conclusion: There is an increase in incidence of CDI, and patients with UC are more affected by it. The results of our study are confirmed by other authors as well. A significant part of patients with CDI have a severe disease that needs extra prospective researches to determine the incidence and influence of the infection amongst patients with IBD, who receive different therapy regimes and also to understand how the CDI affects the evolution of the disease.

Резюме: Въведение: Разпространението на инфекцията с Clostridium difficile (CDI) при пациенти, страдащи от възпалително заболяване на червата (IBD), се е увеличило бързо през последните няколко десетилетия. Въпреки това, точната глобална епидемиология остава неясна поради недостатъчни данни от развиващите се страни. Цели и методи: Целта на нашето проучване е да изследва честотата на хоспитализирани пациенти с CDI с IBD. Беше проведено ретроспективно, наблюдателно проучване, оценяващо пациенти с IBD в референтен център, за да се оцени честотата на Clostridium difficile. Диагнозата е потвърдена с анализ на токсини в изпражненията. Бяха записани демографска информация, диагноза, анатомично местоположение, IBD терапия, експозиция на антибиотици, хоспитализации и операции. За период от 3 години са изследвани 202 пациенти с IBD, 105 от които са с UC и 97 - с болест на Chron (CD). Използвахме Clostridium difficile глутамат дехидрогеназа + токсин А + В на базата на принципа на количествения имунохроматографски анализ за определяне на Clostridium difficile глутамат дехидрогеназа, токсин А и токсин В проби от изпражнения. Резултати: Резултатите показват, че всички пациенти с положителен CDI тест имат клинична картина, което наподобява рецидив на заболяването ($p < 0.05$). Има тенденция към нарастване на случаите на пациенти с IBD, които са CDI положителни. Техният брой през 2016 г. е значително по-висок от този през 2014 г. През 2014 г. той е 5,90% с КБ и 12,50% с УК, докато през 2016 г. - 12,20% с БК и 27,80% с УК ($p < 0,05$). Резултатите показват, че честотата на пациентите с CDI и UC е значително по-висока, отколкото при пациентите с CD, съответно 18,1% до 9,30% ($p < 0,05$). Съществува силна връзка между честотата на CDI при пациенти с IBD и тежестта на тяхното заболяване. Пациентите, позитивни за CDI, имат много по-тежко протичане на заболяването, UC (46.40%) и CD (24.20%) ($p < 0.05$). Заключение: Има увеличение на честотата на CDI и пациентите с UC са по-засегнати от него. Резултатите от нашето изследване се потвърждават и от други автори. Значителна част от пациентите с CDI имат тежко заболяване, което се нуждае от допълнителни проспективни

изследвания, за да се определи честотата и влиянието на инфекцията сред пациентите с IBD, които получават различни режими на лечение, както и да се разбере как CDI влияе върху развитието на заболяването.

82. Dinnar Yahya, **Antoniya Atanasova**, Monika Yaneva, Samuela Krasteva, Petya Petrova.

Psoas Abscess as a Complication of Crohn's Disease-a Case Report. Scripta Scientifica Vox Studentium, 2017, 1

Abstract. Introduction: Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease well-known for its serious complications and variable prognosis. We hereby present a recent clinical case as an example of such one. Materials and Methods: A 27-year-old Caucasian man with a short previous history of Crohn's ileocolitis presented with right lower abdominal and hip pain radiating to the knee joint, inability to extend both hip and knee joints and limping as a consequence of these symptoms. The immediately performed magnetic resonance imaging showed that the patient has a right retroperitoneal psoas abscess, adjacent to the pathologically changed parts of the ileum, caecum and colon, later confirmed by computed tomography and ultrasound of the abdomen and the pelvis. Results: Following the administration of combination of antibiotics and CT-guided percutaneous drainage of the abscess with a pigtail catheter, the patient's symptoms significantly improved. Other than that, all possible causes for this complication in the differential diagnosis were excluded. As his general condition was stable and gradually improving, surgical resection was not seen as necessary. The patient seemed eligible for initiation of bioterapy with infliximab in addition to the continuous treatment with mesalazine and Enterol. Conclusion: We aim to emphasize that the cause for such serious condition as a retroperitoneal abscess of the psoas muscle nowadays is most likely to be associated with a chronic inflammatory disease of the nearest structures as in Crohn's disease. It should be among the first diagnoses to be excluded by thorough history and examination, laboratory tests, imaging and multiple biopsies. If confirmed, the complication should be treated with caution and complete collaboration between gastroenterology, radiology and general surgery specialists. Also, conservative treatment appears to be useful not only for induction, but also for avoiding surgical approach.

Keywords: psoas abscess, Crohn's disease, complication

Резюме. Въведение: Болестта на Crohn е хронично възпалително заболяване на червата, известно със своите сериозни усложнения и променлива прогноза. С настоящото представяме скорошен пример за такъв клиничен случай. Материали и методи: 27-годишен мъж от бяла раса с кратка предишна анамнеза за илеоколит - болест на Crohn, представена с болка в долната част на корема и тазобедрената става, излъчваща се към колянната става, невъзможност за разтягане на тазобедрените и коленните стави и накуцване като следствие от тези симптоми. Незабавно направеният ядрено-магнитен резонанс показва, че пациентът има десен ретроперитонеален псоас абсцес, съседен на патологично променените части на илеума, цекума и дебелото черво,

потвърден по-късно с компютърна томография и ехография на корема и таза. Резултати: След прилагане на комбинация от антибиотици и СТ-контролирано перкутанно дрениране на абсцеса с катетър с пигтейл, симптомите на пациента значително се подобриха. Освен това при диференциалната диагноза бяха изключени всички възможни причини за това усложнение. Тъй като общото му състояние е стабилно и постепенно се подобрява, хирургическата резекция не се счита за необходима. Пациентът изглежда подходящ за започване на биологична терапия с инфликсимаб в допълнение към непрекъснатото лечение с месалазин и ентерол. Заключение: Целта ни е да подчертаем, че причината за такова сериозно състояние като ретроперитонеален абсцес на мускулус психоас в наши дни най-вероятно е свързано с хронично възпалително заболяване на най-близките структури, както е при болестта на Crohn. То трябва да бъде сред първите диагнози, които трябва да бъдат изключени чрез задълбочена анамнеза и преглед, лабораторни изследвания, образна диагностика и множество биопсии. Ако се потвърди, усложнението трябва да се третира с повишено внимание и пълно сътрудничество между специалистите по гастроентерология, радиология и обща хирургия. Също така, консервативното лечение изглежда полезно не само за индукция на ремисия, но и за избягване на хирургически подход.

Ключови думи: психоас абсцес, болест на Crohn, усложнение

83. Antonia Atanassova, Avgustina Georgieva. Incidence of preventable diseases in IBD patients candidates for biological treatment. Symposium 210. Crossing New Borders in IBD: Thoughts and demands- From Mechanisms to treatment. April 20-21,2018, Lisbon, Portugal. Abstract book,17

Abstract: The ECCO consensus recommends screening patients for preventable infections before initiating the biological therapy. The aim was to study the incidence of some preventable diseases in IBD patients candidates for biological therapy in one reference centre and during this treatment. 310 IBD patients, 146 of which (47.09%) were screened for biological therapy- 85/CD (58.20%) and 61/UC (41.80%). All patients were serologically tested for hepatitis B, C and D, and for Anti- HIV ½ Ag/Ab. A TB skin test (TST) was done, as well as IGRA tests (Quanti FERON®-TB Gold (QFT-GIT) and SPOT®.TB test (T-Spot). In 14/146 (9.6 %) we have a positive TST in a biologic therapy screening. Four (2.7%) are with a positive T-Spot (3/CD and 1/UC) and one UC patient has a positive QFT- GIT. 109/146 (74.7%) were eligible for biological therapy. In the course of the biological therapy and the follow up with clinical data for TB 12 patients had it. Five had a positive IGRA test- 4/CD and 1/UC. During the screening 8 patients (5.6%) had HBsAg(+)/ Anti HBcTotal(+). Five receive HBV treatment. Three were not treated due to an undetectable viral replication through PCR for HBV DNA. A total of 16 patients are with Anti HBcTotal (+)/ HBsAg (-) – 12/CD and 4/UC, all are with a negative PCR for HBV DNA. Three patients were HCV positive – 1/CD and 2/UC. All 146 of the screened patients are

with negative HIV results. In order to optimize the safety of IBD patients, studies on the early diagnosis of LTb and viral hepatitis should be continued. We need to monitor for preventable infections at the beginning and during the course of the biological therapy.

Key words: preventable infections, screening, biological treatment

Антония Атанасова, Августина Георгиева. Честота на предотвратими заболявания при пациенти с IBD, кандидати за биологично лечение.

Резюме: Консенсусът на ECCO препоръчва скрининг на пациентите за предотвратими инфекции преди започване на биологична терапия. Целта на това проучване беше да се изясни честотата на някои предотвратими заболявания при пациенти с IBD, кандидати за биологична терапия в един референтен център и по време на това лечение. 310 пациенти с IBD, 146 от които (47,09%) са скринирани за биологична терапия - 85/CD (58,20%) и 61/UC (41,80%). Всички пациенти са серологично тествани за хепатит B, C и D и за Anti-HIV 1/2 Ag/Ab. Направен е ТБ кожен тест (TST), както и IGRA тестове (QuantiFERON®-TB Gold (QFT-GIT) и SPOT®.TB тест (T-Spot). При 14/146 (9,6 %) имаме положителен TST при скрининг за биологична терапия. Четирима (2,7%) са с положителен T-Spot (3/CD и 1/UC) и един пациент с UC има положителен QFT-GIT. 109/146 (74,7%) отговарят на условията за биологична терапия. В хода на биологичната терапия и проследяването с клинични данни за туберкулоза са 12 болни. Петима са с положителен IGRA тест - 4/CD и 1/UC. По време на скрининга 8 пациенти (5,6%) са с HBsAg(+)/ Anti HBcTotal(+). Пет получават лечение за HBV. Трима не са били лекувани поради неоткриваема вирусна репликация чрез PCR за HBV ДНК. Общо 16 пациенти са с Anti HBcTotal (+)/ HBsAg (-) – 12/CD и 4/UC, всички са с отрицателен PCR за HBV DNA. Трима пациенти са HCV позитивни – 1/CD и 2/UC. Всички 146 прегледани пациенти са с отрицателни резултати за ХИВ. За да се оптимизира безопасността на пациентите с IBD, трябва да продължат проучванията за ранна диагностика на ЛТВ и вирусен хепатит. Трябва да наблюдаваме за предотвратими инфекции в началото и по време на биологичната терапия.

Ключови думи: предотвратими инфекции, скрининг, биологично лечение

84. Avgustina Georgieva, **Antonia Atanassova**, Daniela Gerova, Monika Todorova. Association of vitamin D levels with disease activity in IBD patients. 1-st European Conference of Young Gastroenterologists. Challenges in Clinical Gastroenterology and Hepatology. December 6-9, 2018, Croatia, Abstract book, 77

Abstract: Inflammatory bowel diseases are chronic, relapsing, debilitating autoimmune diseases. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D are more common in patients with IBD than in the general population [1] and is associated with disease activity. [2] The aim was to evaluate the correlation between serum 25(OH)D concentrations (measured by a commercial paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay) and IBD activity in 40 UC and 54 CD patients. Vitamin D levels were graded as: deficiency (≤ 50 nmol/L) and insufficiency ($50 \leq 75$ nmol/L). Patients are divided into those

with active disease (72,34% (n=68)) and remission (27,65% (n=26)). Disease activity was evaluated by clinical symptom, biochemical inflammation parameters (CRP, fecal calprotectin (FCP)) and validated indices for evaluating IBD activity (CDAI for CD, Montreal Classification for UC, and partial Mayo score). Results: The median serum level of IBD patients in remission 25OHD was: CD (48.47 ±17.09), UC (45.36±17.08) (p=0.807), while those with severe activity the median serum level of 25OHD was: CD (27.72 ±11.69), UC (41.94 ±13.69) (p=0.129). We did not find a significant difference between low 25(OH) D serum levels and endoscopic Mayo score in UC (p=0,314). In CD patients, disease activity, evaluated by CDAI, was inversely correlated with 25OHD levels (Pearson correlation- $r=-0,355$, $p=0,008$). Of all patients in remission, 58,33% had vitamin D values ≤ 50 nmol/L, with median serum level of 25(OH)D: CD (48.47 ±17.09), UC (45.36±17.08) (p=0.807). There is a significant difference between elevated CRP values and low 25(OH)D levels- CD (p=0.003), UC (p=0.033). Conclusion: In study suggested that there is an association between low vitamin D serum levels and disease activity in a relatively small number of IBD patients in a short period of time.

Резюме: Възпалителните заболявания на червата са хронични, рецидивиращи, инвалидизиращи аутоимунни заболявания. Ниските серумни нива на 25-хидроксивитамин D са по-чести при пациенти с IBD, отколкото в общата популация [1] и се свързват с активността на заболяването. [2] Целта беше да се оцени корелацията между серумните концентрации на 25(OH)D (измерени чрез търговски хемилуминесцентен имуноанализ с парамагнитни частици) и активността на IBD при 40 пациенти с UC и 54 CD. Нивата на витамин D се класифицират като: дефицит (≤ 50 nmol/L) и недостатъчност ($50 \leq 75$ nmol/L). Пациентите са разделени на такива с активно заболяване (72,34% (n=68)) и в ремисия (27,65% (n=26)). Активността на заболяването беше оценена чрез клинични симптоми, биохимични параметри на възпаление (CRP, фекален калпротектин (FCP)) и валидирани индекси за оценка на активността на IBD (CDAI за CD, Монреалска класификация за UC и частичен резултат на Mayo). Резултати: Средното серумно ниво на пациенти с IBD в ремисия 25OHD е: CD (48,47 ±17,09), UC (45,36±17,08) (p=0,807), докато тези с тежка активност средното серумно ниво на 25OHD е: CD (27,72 ±17,08 ± 11.69), UC (41.94 ±13.69) (p=0.129). Не открихме значима разлика между ниските серумни нива на 25(OH) D и ендоскопския Mayo скор при UC (p=0,314). При пациенти с CD, активността на заболяването, оценена чрез CDAI, е обратно пропорционална на нивата на 25OHD (Pearson correlation- $r=-0,355$, $p=0,008$). От всички пациенти в ремисия 58,33% са имали стойности на витамин D ≤ 50 nmol/L, със средно серумно ниво 25(OH)D: CD (48,47 ±17,09), UC (45,36±17,08) (p=0,807). Има значителна разлика между повишените стойности на CRP и ниските нива на 25(OH)D - CD (p=0,003), UC (p=0,033). Заключение: При сравнително малък брой пациенти с IBD за кратък период от време, проучването предполага, че има връзка между ниските серумни нива на витамин D и заболяването активност.

85. Avgustina Georgieva, **Antonia Atanasova**, Daniela Geroва, Monika Todorova. Vitamin D levels in IBD patients in different treatment regiments. 1-st European Conference of Young Gastroenterologists. Challenges in Clinical Gastroenterology and Hepatology. December 6-9, 2018, Croatia, Abstract book, 182

Abstract: Individuals with inflammatory bowel disease (IBD) and are at risk for a variety of nutritional deficiencies because of decreased nutrient intake or absorption and/or increased losses. [1] The aim of this study is to monitor Vitamin D levels in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) in various therapeutic regimens. Serum 25-hydroxyvitamin D (25 OH D) status was measured in 94 consecutive patients with a confirmed IBD diagnosis, 54 with CD and 40 with UC by a commercial paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay for the quantitative determination of total 25-hydroxyvitamin D [25(OH) vitamin D] levels. Serum 25(OH)D $\leq$ 50 nmol/L was considered as Vitamin D deficiency and $50 \leq 25(OH)D < 75$ nmol/L as Vitamin D insufficiency. Results: Almost 95 % of IBD patients have insufficiency (29.8 %, n=28) or deficiency (64.9 %, n=61) vitamin D levels. In IBD patients who are being treated with 5ASA, there is a correlation between being in remission and 25 (OH) D deficiency ($\rho=0.405$, $P<0.05$ Spearman rank correlation), as well as in these with moderate activity of the disease and 25-hydroxyvitamin D deficiency ($\rho=0.429$, $P<0.05$ Spearman rank correlation). Vitamin D levels in both CD and UC is unrelated to the use of immunosuppressive therapy (AZA/CSs). UC patients who undergo biological treatment, there is a correlation between Vitamin D deficiency and severe disease activity ($p = 0.463$, $P < 0.05$ Spearman rank correlation), whereas in patients with CD there is no correlation. Conclusions: Low 25(OH) D levels are not related to the immunosuppressive treatment performed among IBD patients. Regardless of the type of treatment, the latest ECCO guidelines require a systematic monitoring of 25-hydroxyvitamin D levels.

Резюме: Индивиди с възпалително заболяване на червата (IBD) и са изложени на риск от различни хранителни дефицити поради намален прием или усвояване на хранителни вещества и/или увеличени загуби. [1] Целта на това проучване е да се наблюдават нивата на витамин D при пациенти с болест на Crohn (CD) и улцерозен колит (UC) при различни терапевтични схеми. Състоянието на серумния 25-хидроксивитамин D (25 OH D) беше измерено при 94 последователни пациенти с потвърдена диагноза IBD, 54 с CD и 40 с UC чрез търговски хемилуминесцентен имуноанализ с парамагнитни частици за количествено определяне на общия 25-хидроксивитамин D [25(OH) витамин D] нива. Серум 25(OH)D $\leq$ 50 nmol/L се счита за дефицит на витамин D, а $50 \leq 25(OH)D < 75$ nmol/L като недостатъчност на витамин D. Резултати: Почти 95% от пациентите с IBD имат недостатъчност (29,8%, n=28) или дефицит (64,9%, n=61) на витамин D. При пациенти с IBD, които се лекуват с 5-ASA, има корелация между това, че са в ремисия и дефицит на 25- (OH) D ($\rho=0,405$, $P<0,05$ корелация на Spearman rank), както и при тези с умерена активност на заболяването и дефицит на 25-хидроксивитамин D ($\rho=0,429$, $P<0,05$ рангова корелация на Spearman). Нивата на витамин D както при CD, така и при UC не са свързани с употребата на имunosупресивна терапия (AZA/CSs). Пациенти с UC, които са

подложени на биологично лечение, има корелация между дефицита на витамин D и тежката активност на заболяването ($p = 0,463$, $P < 0,05$ корелация на Spearman), докато при пациенти с CD няма корелация. Заключение: Ниските нива на 25(OH) D не са свързани с имunosупресивното лечение, проведено сред пациенти с IBD. Независимо от вида на лечението, най-новите насоки на ЕССО изискват системно проследяване на нивата на 25-хидроксивитамин D.

86. И. Иванова, Д. Дукова, П. Бойкова, С. Банова, Д. Ганчева, А. Атанасова, М. Мирчев, И. Коцев. Ролята на транзиентната еластография в комплексната оценка на пациентите с хронични вирусни хепатити. Diagnostic and therapeutic ultrasound. Bulgaria. Vol.27, № 2, 2019, стр 27

Резюме: Настоящото проучване обобщава петгодишния опит в приложението на ултразвуковата (УЗ) еластография с FibroScan при хронично компенсирано чернодробно заболяване. От общо 1325 регистрирани изследвания в периода 2014-2018 година анализирахме 208 нелекувани пациенти, при които чернодробната болест е оценена с преглед, лабораторни изследвания, УЗ, чернодробна биопсия и транзиентна еластография (ТЕ). Включиха се 131 мъже и 77 жени, на средна възраст 48 години с хронични хепатити с етиология: HBV ($n=81$), HCV ($n=119$), HBV+HCV ($n=4$) и HBV +HDV($n=4$). Чернодробният биопсичен материал е оценен според METAVIR класификационната система и фиброзният индекс е сравнен със средната чернодробна твърдост (LS) в kPa. Допълнително, горна ендоскопия за оценка на проявите на портална хипертония е извършена при 34 пациенти (16 %). В таблицата са съпоставени фиброзният стадий (според METAVIR) с APRI, FIB-4 и LS (престапени като средна стойност и 95% CI)

METAVIR индекс за фиброза	APRI	FIB-4	LS, kPa
F0($n=24$)	0.5(0.4-0.6)	0.8(0.6-1.0)	6.2(4.6-7.8)
F1($n=46$)	0.5(0.4-0.5)	1.0(0.8-1.2)	6.7(5.9-7.5)
F2($n=56$)	0.7(0.5-1.0)	1.2(1.0-1,5)	7.2(6.3-8.0)
F3 ($n=49$)	1.0(0.7-1.2)	2.0(1.6-2.5)	11.0(9.4-12.6)
F4 ($n=33$)	1.2(0.9-1.6)	2.9(2.4-3.4)	22.4(19.3-25.4)

Праг за LS< 10 kPa, за APRI <0.5 и за FIB-4 < 1.45 изключват F4 стадий съответно при 100%, при 85% и при 91%. При LS > 15kPa цирозата се потвърждава с инвазивни изследвания в 60 %. При пациенти с фалшивопозитивни данни от ТЕ за цироза се установяват повлияващи фактори като хемосидероза, алкохол, висока възпалителна активност и перисинусоидална фиброза. Стадирането на хроничните вирусни хепатити изисква комплекс от неинвазивни методи, които да бъдат обобщени при познаването на етиологията и кофакторите за чернодробното увреждане. ТЕ има отлична точност за изключване на цироза.

Abstract: The present study summarizes the five-year experience in the application of ultrasound (US) elastography with FibroScan in chronic compensated liver disease. From a total of 1325 registered

studies in the period 2014-2018, we analyzed 208 untreated patients in whom liver disease was assessed by physical examination, laboratory tests, US, liver biopsy and transient elastography (TE). 131 men and 77 women, average age 48 years, with chronic hepatitis: HBV (n=81), HCV (n=119), HBV+ HCV (n=4) and HBV +HDV (n=4) were enrolled. Liver biopsy material was assessed according to the METAVIR classification system and fibrosis index was compared with mean liver stiffness (LS) in kPa. Additionally, upper endoscopy to evaluate manifestations of portal hypertension was performed in 34 patients (16%). Fibrosis stage (according to METAVIR) с APRI, FIB-4 and LS are compared in the table (presented as mean value and 95% CI)

METAVIR fibrosis index	APRI	FIB-4	LS, kPa
F0(n=24)	0.5(0.4-0.6)	0.8(0.6-1.0)	6.2(4.6-7.8)
F1(n=46)	0.5(0.4-0.5)	1.0(0.8-1.2)	6.7(5.9-7.5)
F2(n=56)	0.7(0.5-1.0)	1.2(1.0-1,5)	7.2(6.3-8.0)
F3 (n=49)	1.0(0.7-1.2)	2.0(1.6-2.5)	11.0(9.4-12.6)
F4 (n=33)	1.2(0.9-1.6)	2.9(2.4-3.4)	22.4(19.3-25.4)

Thresholds for LS < 10 kPa, for APRI <0.5 and for FIB-4 < 1.45 excluded F4 stage at 100%, at 85% and at 91%, respectively. At LS > 15kPa, cirrhosis is confirmed by invasive tests in 60%. Contributing factors such as hemosiderosis, alcohol, high inflammatory activity, and perisinusoidal fibrosis were found in patients with false-positive TE results for cirrhosis. The staging of chronic viral hepatitis requires a complex of non-invasive methods, which are summarized in the knowledge of the etiology and cofactors of liver damage. TE has excellent accuracy for excluding cirrhosis.

87. Е. Панайотова, А.Атанасова. Ролята на RIPK3 експресията в чревната лигавица при възпалителните чревни заболявания. Четвърта национална конференция с международно участие „Иновации в общественото здраве“ 17-18. 09.2020 г., София, Сборник резюмета, стр.70

Резюме. Въведение: Ключов компонент в поддържането на чревната хомеостаза е строгият контрол на клетъчната смърт на чревните епителни клетки. В допълнение към апоптозата и некрозата, скорошни проучвания описват нов вид клетъчна смърт в чревния епител, наречена некроптоза (1). Некроптозата е форма на клетъчна смърт, която се наблюдава при екстрацелуларна апоптотична стимулация в клетки, в които апоптозата е потисната (2). Тя показва морфологични характеристики подобно на некрозата, но за разлика от нея е строго регулирана от вътреклетъчна протеинова платформа. RIPK3 протеинът (рецептор взаимодействащата серин/треонин-протеин киназа 3) е идентифициран като ключова молекула необходима за изпълнение на некроптозния път (3). Цел: Целта на настоящото изследване е да се направи преглед на данните от литературата за ролята на RIPK3 във възникването на чревно възпаление при възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ). Материал и методи: За периода 2013 – 2020 г. в достъпните бази данни (Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Access Medicine, PubMed) са използвани следните ключови думи на английски език: некроптоза, рецептор

взаимодействаща серин/треонин-протеин киназа 3 (RIP3), възпаление и ВЧЗ. Резултати: Активирането на некроптозата в чревни клетъчни линии води до възпаление в резултат на загуба на мембранна цялост и освобождаване на вътреклетъчно съдържимо. Повишената тъканна експресия на RIPK3 корелира с чувствителността на клетките да претърпяват некроптоза (4). В лабораторно създадени модели на чревни възпалителни заболявания RIPK3-некроптозата предизвиква възпаление с характеристики подобни на ВЧЗ при хората (4,5). Заключение: RIPK3-некроптозата мощно допринася за увреждане на чревния епител, което води до нарушаване на бариерните функции, въвличайки я в етиологията и патогенезата на ВЧЗ. Контролирането на ключови молекули, участващи в пътя на некроптозата, може да предостави нови възможности за лечение на тези заболявания.

Elena Panayotova, **Antonia Atanassova**. The role of RIPK3 expression in the intestinal epithelium in IBD

Abstract: Background: A key component in maintaining intestinal homeostasis is the strict control of cell death of intestinal epithelial cells. In addition to apoptosis and necrosis, recent studies have described a new type of cell death in the intestinal epithelium called necroptosis (1). Necroptosis is a form of cell death that is observed under extracellular apoptotic stimulation in cells in which apoptosis is inhibited (2). It shows morphological features similar to necrosis, but in contrast it is strictly regulated by an intracellular protein platform. The RIPK3 protein (receptor-interacting serine / threonine-protein kinase 3) has been identified as a key molecule required for the necroptosis pathway (3). Aim: The aim of the present study was to review the literature data for the role of RIPK3 in the development of intestinal inflammation in Inflammatory Bowel Disease (IBD). Material and methods: For the period 2013 - 2020 in the available databases (Scopus, ScienceDirect, Web of Science, Access Medicine, PubMed) the following keywords are used in English necroptosis, receptor-interacting protein kinase-3 (RIPK3), inflammation and IBD. Results: Activation of necroptosis in the intestinal cell lines leads to inflammation as a result of loss of membrane integrity and release of intracellular contents. Increased expression of RIPK3 in tissue correlates with the sensitivity of cells to undergo necroptosis (4). In laboratory-designed models of inflammatory bowel disease, RIPK3 necroptosis induces inflammation with IBD -like characteristics in humans (4,5). Conclusion: RIPK3-necroptosis mightly contributes to damage of the intestinal epithelium, which leads to disruption of barrier functions, implicated it in the etiology and pathogenesis of IBD. Controlling key molecules involved in the necroptosis pathway may provide new opportunities for treating these diseases.

88. Silvia Gancheva, Irina Ivanova, **Antonia Atanassova**, Diana Gancheva-Tomova, Miroslav Eftimov, Klementina Moneva, Maria Zhelyazkova-Savova, Stefka Valcheva-Kuzmanova. Aronia melanocarpa fruit juice antioxidant activity in overweight individuals. 5th International Symposium on Phytochemical in Medicine and Food (5ISPMF). August 25-September 01, 2021, Nanchang, China, Abstracts Book

Abstract: Overweight and obesity are disorders of energy metabolism, associated with an increased generation of reactive oxygen species resulting in depletion of the antioxidant defence system [1]. The fruits of *Aronia melanocarpa* (black chokeberry) are rich in polyphenolic compounds with antioxidant properties [2,3]. The aim of this study was to examine the effects of *Aronia melanocarpa* fruit juice on oxidative stress, energy homeostasis, and liver function in overweight and healthy-weight individuals. The study included 22 participants: 11 overweight and 11 healthy-weight. The participants consumed 50 mL of 100% *Aronia melanocarpa* fruit juice 3 times daily for 3 months. Blood samples were obtained at the baseline and the end of the study. Oxidative stress was evaluated by the serum concentration of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) which represent the level of lipid peroxidation, and the activity of main antioxidant defence enzymes – superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT). Standard biochemical tests were performed for assessment of energy metabolism and liver function, and C-reactive protein was measured as a non-specific inflammatory marker. The fruit juice reduced the serum level of TBARS and increased the activity of SOD in the overweight group. The CAT activity was insignificantly increased in both groups. *Aronia* juice decreased the level of gamma-glutamyl transferase and slightly reduced the C-reactive protein, fasting blood glucose, and glycated hemoglobin levels in the overweight group. The liver function tests and the lipid profile were not affected. The current pilot clinical study demonstrated the positive effects of *Aronia melanocarpa* fruit juice on parameters of oxidative status and metabolic health. Our study warrants the conduction of a larger clinical investigation, allowing achieving more convincing and generalizable results.

Резюме: Наднорменото тегло и затлъстяването са нарушения на енергийния метаболизъм, свързани с повишено генериране на реактивни кислородни радикали, което води до изчерпване на антиоксидантната защитна система [1]. Плодовете на *Aronia melanocarpa* (черна арония) са богати на полифенолни съединения с антиоксидантни свойства [2,3]. Целта на това проучване е да се проучат ефектите на плодовия сок от *Aronia melanocarpa* върху оксидативния стрес, енергийната хомеостаза и чернодробната функция при индивиди с наднормено и здравословно тегло. Проучването включва 22 участници: 11 с наднормено тегло и 11 със здравословно тегло. Участниците са консумирали 50 ml 100% плодов сок от *Aronia melanocarpa* 3 пъти дневно в продължение на 3 месеца. Вzeti са кръвни проби в началото и в края на изследването. Оксидативният стрес се оценява чрез серумната концентрация на реактивни субстанции с тиобарбитурова киселина (TBARS), които представляват нивото на липидна пероксидация, и активността на основните антиоксидантни защитни ензими – супероксид дисмутаза (SOD) и каталаза (CAT). Проведени са стандартни биохимични тестове за оценка на енергийния метаболизъм и чернодробната функция, а C-реактивният протеин е измерен като неспецифичен възпалителен маркер. Плодовият сок намалява серумното ниво на TBARS и повишава активността на SOD в групата с наднормено тегло. Активността на CAT беше незначително повишена и в двете групи. Сокът от арония намалява нивото на гама-глутамил трансфераза и леко намалява C-реактивния протеин, кръвната захар на гладно и нивата на гликирания

хемоглобин в групата с наднормено тегло. Чернодробните функционални тестове и липидният профил не са повлияни. Настоящото пилотно клинично проучване демонстрира положителните ефекти на плодovия сок от *Aronia melanocarpa* върху параметрите на оксидативния статус и метаболитното здраве. Нашето проучване налага провеждането на по-голямо клинично изследване, което позволява постигането на по-убедителни и обобщаващи резултати.

89. Antonia Atanassova (Varna, BG), Avgustina Georgieva (Varna, BG). Correlation between serum vitamin D levels and the expression of some extracellular microRNAs in IBD patients. Symposium 230. State-of-the-art management of IBD & Current realities and future horizons. November 25-26, 2022, Frankfurt, Germany. Abstract book, 4

Abstract: The pathophysiology of IBD is still unclear. Vitamin D and its receptor support the integrity of the epithelial barrier of the intestines as they suppress the apoptosis of the epithelial cells and thus regulate the inflammation processes. Recent studies examine the extracellular and tissues expression of miRNAs in IBD patients and their impact on the evaluation of clinical presentation of IBD patients. Aim: To study and evaluate the serum levels of vitamin D and the expression of some extracellular miRNAs in IBD patients. Material and methods: Vitamin D (25(OH)D) status was measured in 50 IBD patients (27 CD pts and 23 UC pts) by a commercial paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay for quantitative determination of total vitamin D levels use on Access 2 Immunoassay Systems. Disease activity was evaluated by clinical symptoms, CRP, FCP, CDAI and endoscopic Mayo score. The extracellular expression of miRNAs was examined: *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 and controls: *Hs_RNU6-2_11; Ce_miR-39_1 with reverse transcriptase quantitative real time PCR. Results: There is a significant difference ($p=0.007$) between the serum vitamin D levels in patients with activity ($39.83 \text{ nmol/L} \pm 15.32 \text{ nmol/L}$) and those in remission ($54.19 \text{ nmol/L} \pm 18.54 \text{ nmol/L}$). There is an inverse proportional correlation between serum vitamin D levels and the levels of CRP and FCP. The expression of miRNA-28_1 and miRNA-1228-3p_1 is increased in patients with normal vitamin D levels. All others miRNAs have a higher expression in vitamin D deficiency. Conclusion: The vitamin D deficit has a high prevalence among IBD patients. There is a correlation between the serum expression of different miRNAs and the vitamin D levels in IBD patients.

Резюме: Патofизиологията на IBD все още е неясна. Витамин D и неговият рецептор поддържат целостта на епителната бариера на червата, като потискат апоптозата на епителните клетки и по този начин регулират възпалителните процеси. Последните проучвания изследват екстрацелуларната и тъканната експресия на miРНК при пациенти с IBD и тяхното въздействие върху оценката на клиничното представяне на пациенти с IBD. Цел: Да се изследват и оценят серумните нива на витамин D и експресията на някои извънклетъчни miРНК при пациенти с IBD. Материали и методи: Серумните нива на витамин D (25(OH)D) са измерени при 50 пациенти с IBD (27 CD точки и 23 UC точки) чрез комерсиален хемилуминесцентен имуноанализ с

парамагнитни частици за количествено определяне на общите нива на витамин D при използване на системи за имуноанализ на Access 2 . Активността на заболяването се оценява чрез клинични симптоми, CRP, FCP, CDAI и ендоскопски скор по Mayo. Екстрацелуларната експресия на miRNAs беше изследвана: *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 контроли: *Hs_RNU6-2_11; Ce_miR-39_1 с обратна транскриптаза количествена PCR в реално време. Резултати: Има значима разлика ($p=0,007$) между серумните нива на витамин D при пациенти с активност ($39,83 \text{ nmol/L} \pm 15,32 \text{ nmol/L}$) и тези в ремисия ($54,19 \text{ nmol/L} \pm 18,54 \text{ nmol/L}$). Има обратно пропорционална корелация между серумните нива на витамин D и нивата на CRP и FCP. Експресията на miRNA-28_1 и miRNA-1228-3p_1 се повишава при пациенти с нормални нива на витамин D. Всички останали miRNAs имат по-висока експресия при дефицит на витамин D. Заключение: Дефицитът на витамин D има високо разпространение сред пациентите с IBD. Съществува корелация между серумната експресия на различни miRNAs и нивата на витамин D при пациенти с IBD.

90. Antonia Atanassova (Varna, BG), Avgustina Georgieva (Varna, BG). Extracellular expression of some miRNAs in patients with ulcerative colitis. Symposium 230. State-of-the-art management of IBD & Current realities and future horizons. November 25-26, 2022, Frankfurt, Germany. Abstract book, 24

Abstract: Microribonucleic acids (miRNAs) are increasingly used as non-invasive biomarkers from diagnosis to monitoring the course of various diseases, including IBD. miRNAs are small 21-24 nucleotide double-stranded RNA molecules, which are non-coding proteins but play a significant role in ulcerative colitis (UC). The aim of the study is to evaluate the serum expression of some miRNAs in UC patients. MATERIAL AND METHODS: 35 UC patients (20 with active UC and 15 in remission) and 30 healthy volunteers participated in the study. The extracellular expression of miRNAs was examined in all participants: *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 and controls: *Hs_RNU6-2_11; Ce_miR-39_1 with reverse transcriptase quantitative real time PCR. Results. There was a decreased miR-199_a expression in UC patients with proctitis, getting close to the established threshold for healthy controls, also a decreased expression of miR-96_1 in patients with left-sided colitis (E2) and an overexpression of miR-155 in extensive colonic involvement (E3). A decreased expression of miR-16 and miR-142-5p was noted during the 5-ASA therapy. Both miR-16 and miR-142-5p are overexpressed in an active disease. The corticosteroids treatment led to an overexpression of miR-142-3p and miR-155_2. In the present study, those miRNAs are associated with an active disease. Azathioprine treatment results were associated with a decreased expression of miR-96_1 expression below the threshold determined in healthy subjects. During the biologic therapy, the values of miR-

1228-3p_1 approached the threshold for healthy individuals. Conclusions. The extracellular expression of some miRNAs in UC patients can be used as a new non-invasive biomarker to assess the disease activity, extension and response to the treatment.

Резюме: Микрорибонуклеиновите киселини (miRNAs) се използват все повече като неинвазивни биомаркери от диагнозата до проследяването на хода на различни заболявания, включително IBD. miRNAs са малки 21-24 нуклеотидни двойноверижни РНК молекули, които са некодиращи протеини, но играят значителна роля при улцерозен колит (UC). Целта на изследването е да се оцени серумната експресия на някои miRNAs при пациенти с UC. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: В изследването са участвали 35 пациенти с UC (20 с активен UC и 15 в ремисия) и 30 здрави доброволци. Екстрацелуларната експресия на miRNAs беше изследвана при всички участници: *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 контроли: *Hs_RNU6-2_11; Ce_miR-39_1 с обратна транскриптаза количествена PCR в реално време. Резултати. Установена бе намалена експресия на miR-199_a при пациенти с UC с проктит, доближавайки се до установения праг за здрави контроли, също така- намалена експресия на miR-96_1 при пациенти с лявостранен колит (E2) и свръхекспресия на miR-155 в обширно засягане на дебелото черво (E3). По време на терапията с 5-ASA се наблюдава намалена експресия на miR-16 и miR-142-5p. Както miR-16, така и miR-142-5p са свръхекспресирани при активно заболяване. Лечението с кортикостероиди доведе до свръхекспресия на miR-142-3p и miR-155_2. В настоящото изследване тези две miRNAs са свързани с активно заболяване. Резултатите от лечението с азатиоприн са свързани с намалена експресия на експресия на miR-96_1 под прага, определен при здрави индивиди. По време на биологичната терапия стойностите на miR-1228-3p_1 се доближават до прага за здрави индивиди. Заключение. Екстрацелуларната експресия на някои miRNAs при пациенти с UC може да се използва като нов неинвазивен биомаркер за оценка на активността на заболяването, обхвата и отговора на лечението.

91. Avgustina Georgieva (Varna, BG), **Antonia Atanassova** (Varna, BG). Extracellular expression of some miRNAs in Crohn's disease patients. Symposium 230. State- of the-art management of IBD & Current realities and future horizons. November 25-26,2022, Frankfurt, Germany. Abstract book, 39

Abstract:Inflammatory bowel disease (IBD) is a complex disease with unclear pathogenesis. IBD is based on chronic inflammation and altered immune responses. Microribonucleic acids (miRNAs) are small 21-24 nucleotide double-stranded RNA molecules, which are non-coding proteins but play a significant role in each stage of inflammation. The aim of the study is to evaluate the serum expression of some miRNAs in CD patients. MATERIAL AND METHODS: 35 CD patients (20 with active CD and 15 in remission) and 30 healthy volunteers aged 18 to 42 years participated in the study. The

extracellular/ serum expression of miRNAs was examined in all participants: *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 and controls: *Hs_RNU6-2_11; Ce_miR-39_1 with reverse transcriptase quantitative real time PCR. Results. Due to the lack of validated cut-off values of miRNAs, cut-off values were determined in healthy controls, which served as a guide in the direction of expression. The overexpression of six miRNAs (miR-16, miR-29c, miR-96, miR-142-3p, miR-191, and miR-451) is associated with CD activity. The expression of miR-28 in patients with CD is distinguished as a specific marker of achieved remission. Its increased expression correlates with decreased levels of CRP, FCP, remission achieved by CDAI, normal serum iron levels, vitamin B₁₂ and vitamin D. The intestinal localisation is associated with increased expression of four miRNAs (miR-28, miR-142-5p, miR-191 and miR-199a). There is an overexpression of miR-96 in extensive localization of disease activity in CD patients. Patients with a penetrating phenotype overexpress miR-142-3p, miR-142-5p and miR-1228-3p. Conclusions. The extracellular expression of some miRNAs in CD patients can be used as a new non-invasive biomarker to assess the inflammation, disease activity and phenotype manifestation in CD patients.

Резюме: Възпалителните болести на червата (ВЗЧ) са комплексни заболявания с неясна патогенеза. IBD се основава на хронично възпаление и променен имунен отговор. Микрорибонуклеиновите киселини (miRNAs) са малки 21-24 нуклеотидни двойноверижни РНК молекули, които са некодиращи протеини, но играят значителна роля във всеки етап на възпаление. Целта на изследването е да се оцени серумната експресия на някои miRNAs при CD пациенти. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: В проучването са участвали 35 пациенти с CD (20 с активна CD и 15 в ремисия) и 30 здрави доброволци на възраст от 18 до 42 години. Екстрацелуларната/серумната експресия на miRNAs бе изследвана при всички участници: *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 контроли: *Hs_RNU6-2_11; Ce_miR-39_1 с обратна транскриптаза количествена PCR в реално време. Резултати. Поради липсата на валидирани гранични стойности на miRNAs, граничните стойности бяха определени при здрави контроли, което да послужи като ръководство праговата стойност и посоката на експресия. Свърхекспресията на шест miRNA (miR-16, miR-29c, miR-96, miR-142-3p, miR-191 и miR-451) е свързана с активността на CD. Експресията на miR-28 при пациенти с CD се отличава като специфичен маркер за постигната ремисия. Нейната (miR-28) повишена експресия корелира с понижени нива на CRP, FCP, ремисия, оцената чрез CDAI, нормални серумни нива на желязо, витамин B₁₂ и витамин D. Чревната локализация е свързана с повишена експресия на четири miRNAs (miR-28, miR-142-5p, miR-191 и miR-199a). Има свърхекспресия на miR-96 при екстензивна локализация на болестната активност при пациенти с CD. Пациенти с пенетриращ

фенотип, свръхекспресират miR-142-3p, miR-142-5p и miR-1228-3p. Изводи. Екстрацелуларната експресия на някои miRNAs при пациенти с CD може да се използва като нов неинвазивен биомаркер за оценка на възпалението, активността на заболяването, както и фенотипната изява при пациенти с CD.