

Рецензия

върху дисертационен труд на доктор Йорданка Георгиева Донева-Кашлова – докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Вътрешни болести“, зачислена със заповед No.109-74/31-01-2020г.

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“

рецензент проф. д-р Христо Благоев Цеков д.м.н., консултант към
МБАЛ „Св. Анна“, гр. Варна

Тема на дисертационния труд:

„Кръвни нива на циркулиращи дълговерижни некодиращи рибонуклеинови киселини – lnc RNAs при сърдечно съдови заболявания“

Темата на дисертационния труд е актуална, поради факта, че тя допринася за познаване значението на РНК молекулите в контрола на биологичните процеси.

В съвременната кардиология навлязоха редица биомаркери, като индикатори за отклоненията в биологичните процеси – като оксидативния статус и антиоксидативния потенциал. Определят се неврохормоналните промени водещи до влошаване на на Х.С.Н. От друга страна се изследват вътреклетъчните и извънклетъчни ензими, имащи отношение към патогенезата на ЛК дисфункция. Доказа се ролята на натриуретичния пептид, хемоксигеназа-1, металопротеиназа-9, галактин-3 в процесите на камерно

ремоделиране. Влязоха в практиката редица биомаркери за миокардна некроза и апоптоза. За съжаление, въпреки високата си специфичност и сензитивност дават понякога хетерогенни резултати.

Нови проучвания доказват участието на дълговерижните некодирани рибонуклеинови киселини в развитието на апоптозата, фиброзата и сърдечното ремоделиране. Това очертава потенциала на тези молекули както на терапевтични таргети, така и на биомаркери при сърдечно-съдови заболявания.

Цялостните механизми на синтез и регулация на дълговерижните РНК са все още неизяснени. Чрез разнообразни молекулярни механизми те участват в активацията и инхибицията на генната експресия. Веднъж експресиращи, могат да участват в развитието на сърдечно-съдовата патология.

Дълговерижните РНК водят до динамична транскрипция, диференциация и матурация на сърдечните клетки поради експресия на сърдечните гени. Свръхекспресията стимулира пролиферацията на кардиомиоцитите и подобрява сърдечния регенеративен отговор. Молекулата на РНК инхибира апоптозата и регулира сърдечното ремоделиране, повлиявайки специфични генни локуси. Това открива възможностите дълговерижната РНК да бъде биомаркер за ранна диагноза на СН и ОМУ.

Несъмнено от това произтича факта, че темата на дисертацията е съвременна и актуална. Литературният обзор по своята обстойност има характер на монография.

Дисертационният труд е представен в обем от 120 страници и съдържа 28 фигури и 21 таблици. Литературната справка включва 299 заглавия.

Д-р Кашлова си поставя за цел да изследва и анализира плазмената експресия на дълговерижните некодирани РНК при болни със СН и остър МИ със ST елевация.

В проучването са включени три групи:

- Първата е с ОМИ със ST елевация – 37 болни
- Втората – с обострена ХСН – 28 болни
- Третата е контролна група – 15 здрави

Изследванията са правени в рефериращи лаборатории на МУ-София. Диагнозата при изследваните болни е поставена с ехокардиографски методи и стандартен клиничен подход.

За статистически анализ са използвани седем статистически метода. При обработката на данните за статистически сигнификантни са приемани разлики, при които $p \leq 0,05$.

В общата характеристика на болните е оценена и тяхната коморбидност. При болните със СН в 17,9% има ХБН, в 39,3% ЗД. При болните с МИ в 100% ХБ, в 21,6% ХБН и в 75,7% дислипидемия.

При болните със СН, стойностите на lnc RNAs са сигнификантно по-високи в сравнение с контролната група. Това корелира с ниската фракция на изстласкване ($\phi < 40\%$) с най-вероятно по-изразена миокардна фиброза. Потърсена е промяна в експресиите на lnc RNA

при наличието на З.Д. Не е установена сигнификантна корелация. Подобни са резултатите и при останалите придружаващи заболявания, като ХБН и наличието на дислипидемия.

Нивата на експресия на lnc RNA са сигнификантно по-високи сред групата с ОМИ спрямо контролната група. Със сензитивност 80% и специфичност 71%. Както при СН така и при ОМИ не се установява сигнификантна корелация с придружаващите заболявания.

Плазмената екскреция на lnc RNA NRF е повишена както при СН, така и при ОМИ. Средната стойност е най-голяма при МИ, следвана от средните със СН и най-ниска в контролната група. Аналогични са резултатите при коморбидните заболявания. Те не променят общата тенденция.

Описан е голям набор от молекули на дълговерижна РНКи. Оценен е биомаркерния потенциал на пет циркулиращи РНКи. Д-р Кашлова за първи път у нас проучва не кодиращи РНКи. Тяхната динамика се свързва както с некротичните процеси, така и с ексцесивното развитие на фиброза. Разбира се винаги се установява от факти, които е трудно да се обяснят. Защо при възрастни пациенти, при които се очаква миокардната фиброза да е по-изразена, експресията на lnc RNA в по-малка степен в сравнение с по-младите пациенти.

Може би тук е мястото да споменем великия Гьоте, който казва – да изследваме изследваемото, а пред неизследваемото да благовеем смирени.

Въпреки, че Inc RNA да няма предимства пред динамиката на тропонина пред МИ, той има роля в активацията на фибробластите и има стойност на предиктор за развитие на фиброза.

Проучването на д-р Кашлова открива още една възможност за прецизиране на диагнозата, терапевтичния подход и прогнозата при най-тежката сърдечна патология.

Моята критична бележка се отнася до представените болни със СН, като монолитна група. Има различни видове СН. СН със запазени ФИ, със систолна и сегментна дисфункция на лявата камера, с диастолна дисфункция. Това е достатъчно предизвикателство д-р Кашлова да продължи проучванията си в тази насока.

С разработката си д-р Кашлова осъвременява нашите познания, което е основен аргумент за моя положителен вот, който вярвам ще бъде споделен и от останалите членове на Научното жури.

проф. д-р Христо Благоев Цеков д.м.н.

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679