

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.
Ръководител на Първа катедра по вътрешни болести
Медицински университет Варна
Началник на Първа клиника по кардиология с ИКО
при УМБАЛ „Св. Марина“ Варна

на дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“
в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление 7.1. Медицина,
Научна специалност „Вътрешни болести“

на тема:

**„Кръвни нива на циркулиращи дълговерижни некодирани рибонуклеинови
киселини – lncRNAs при сърдечносъдови заболявания“**

на д-р Йорданка Георгиева Донева-Кашлова

редовен докторант към Катедра по пропедевтика на вътрешните болести,
Факултет Медицина при Медицински университет – Варна
с научен ръководител: доц. д-р Веселин Добрев Вълков, дм

Със заповед № Р-109-161/ 14.03.2025г. на Ректора на МУ Варна съм избран за член на научното жури и съответно на основание протокол №: 36/10.03.2025 г. съм определен да подготвя становище по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ с кандидат д-р Йорданка Георгиева Донева-Кашлова.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта:
д-р Йорданка Донева е завършила Медицински университет Варна през 2013 г. От 2013 г. и досега е лекар в Клиника по вътрешни болести към УМБАЛ „Св. Марина“ Варна. През 2013 г. в продължение на 4 месеца работи като гостуващ лекар в Университетската Болница в Рошок, Германия. През 2018 г. придобива специалност Вътрешни болести, а от 2023 г. е специализант по Ендокринология и болести на обмяната. Д-р Донева е хонорован асистент към Катедра по пропедевтика на вътрешните болести при Медицински университет Варна.

Значимост на темата: С развитието на генетиката, биохимията и други свързани с медицината науки се създава възможност за установяване на непознати механизми участващи в патогенезата на множество заболявания. При изучаване на последователността на човешкия транскриптом е открит нов клас рибонуклеинови киселини (РНК), наречени дълги некодирани РНК или long non-coding ribonucleic acids (lncRNAs). Множество проучвания през последните години изследват потенциалната роля на lncRNAs в патогенезата и развитието на сърдечносъдовите заболявания. Решаваща е ролята на тези РНК молекули при различни процеси в сърдечната тъкан като клетъчен растеж и диференциация, пролиферация, апоптоза, клетъчна автофагия и фиброза. Студии провеждат анализи както на клетъчно инвитро ниво, така и ин vivo. При проучвания на животински модели със сърдечно-съдова патология се установява, че lncRNAs участват във физиологията и поддържането на хомеостазата на сърдечно-съдовата система и патогенезата на коронарната атеросклероза. Докладвана е и ролята на lncRNAs в патогенезата на сърдечната недостатъчност, където чрез различни

механизми тези РНК повлияват множество патофизиологични процеси. Някои РНК молекули са описани с повишена експресия в ранната фаза на острия миокарден инфаркт и сърдечната недостатъчност, докато други се асоциират с понижена такава. Установена е и корелация на дълговерижните РНК с различни лабораторни и клинични параметри. Дискутира се ролята на дълговерижните РНК като кандидати за биомаркери при скрининга и диагностиката на сърдечно-съдовите заболявания. Значението на lncRNAs като диагностични биомаркери и терапевтични таргети при сърдечно-съдовите заболявания е актуален научен проблем и изследванията в тази област продължават.

Структура на дисертационния труд: Дисертационният труд на д-р Йорданка Донева е оформен според изискванията на 120 страници и е онагледен с 28 фигури и 21 таблици. Дисертацията включва въведение и литературен обзор (42 страници), цел и задачи (1 страници), материал и метод (8 страници), собствени резултати (26 страници), обсъждане (7 страници) и изводи и приноси (2 страници). Библиографията съдържа общо 299 източника (3 на кирилица), от които 20% са публикувани през последните 5 години. В автореферата са включени 28 фигури и 21 таблици.

Литературен обзор: Литературният обзор е задълбочен анализ на известното до момента в научната литература за дългите не кодиращи РНК и ролята им в патогенезата и развитието на сърдечно-съдовите заболявания. Подробно са разгледани: характеристиката и класификацията на дългите не кодиращи РНК; тяхната биогенеза и механизми на действие. В отделни глави са разгледани различни аспекти на ролята на тези РНК молекули при хомеостазата на сърдечно-съдовата система и в патогенезата на сърдечните заболявания. Представени са наличните към момента данни от проучвания с животински модели и при пациенти, които изследват участието на различни видове дълги не кодиращи РНК молекули в патогенезата на сърдечна недостатъчност. Някои от вариантите на РНК молекулите са потенциални биомаркери, а други РНК молекули се разглеждат като възможни терапевтични таргети. В друга глава са представени известните към момента данни за участието на различни варианти на дългите не кодиращи РНК в патогенезата на коронарната атеросклероза и в частност на острия миокарден инфаркт. В отделни глави са разгледани доказателствата от проучвания, които дават основания дългите не кодиращи РНК да се обсъждат като потенциални биомаркери и съответно терапевтични таргети.

Цел и задачи: Дисертантът формулира основната цел на изследването като логично продължение на направения литературен обзор: да се изследва и анализира плазмената експресия на дълговерижните не кодиращи рибонуклеинови киселини – lncRNA Wisper и lncRNA NRF при болни със сърдечна недостатъчност (CH) и болни с остър миокарден инфаркт със ST елевация (STEMI). За постигането на тази цел са формулирани пет задачи.

Д-р Донева предлага следната работна хипотеза: lncRNA Wisper и lncRNA NRF са с повишени нива на експресия в кръвната плазма на пациенти със CH и пациенти със STEMI. Плазмената експресия на lncRNA Wisper и lncRNA NRF не се влияе от фактори като пол, възраст и придружаващи заболявания (захарен диабет, дислипидемия, хронична бъбречна недостатъчност).

Материал и метод: За решаване на поставените задачи в проучването са включени: 65 пациенти - 37 с остър миокарден инфаркт със ST елевация (STEMI) и 28 със сърдечна

недостатъчност. Контролната група включва 15 участници без сърдечно-съдови заболявания.

Анализът на плазмената експресия на дълговерижните РНКи – lncRNA Wisper и lncRNA NRF чрез RT-qPCR е осъществен в колаборация с Катедра „Физиология и патофизиология“ към Медицински университет София. Много детайлно са представени всички етапи на изследването: изолиране на РНК от плазма, обратна транскрипция, провеждане на RT-qPCR, секвенция на използваните праймери.

При всички участници е оценена лявокамерната фракция на изтласкване по метода на Симпсън, съгласно действащите препоръки за оценка на сърдечните кухини, предложени и описани от European Association of Cardiovascular Imaging към Европейското дружество по Кардиология.

За интерпретация на данните са използвани съвременни статистически методи.

Резултати и обсъждане: Като най-значими от намерените резултати следва да се отбележат следните:

- Плазмената експресия на lncRNA Wisper се повишава значимо при болните със СН III-IV ф.кл. NYHA в сравнение с контролната група.
- Плазмената експресия на lncRNA Wisper се повишава значимо при болните със STEMI до 12-и час от началото на инфаркта, сравнени с контролната група.
- При болните със СН с повишаване на възрастта плазмената експресия на lncRNA Wisper сигнификантно намалява.
- Плазмената експресия на lncRNA Wisper корелира сигнификантно с кръвните нива на HMGB1 при пациенти със STEMI, но не следва динамиката на Troponin I при тези болни, както и тази на маркера за некроптоза RIPK3.
- Плазмената експресия на lncRNA NRF се повишава значимо при болните със STEMI до 12ти час от началото на инфаркта, сравнени с контролната група. При болните със СН плазмената експресия на lncRNA NRF не достига сигнификантна разлика спрямо контролната група.
- Фактори като пол и придружаващи заболявания (диабет, дислипидемия, хронична бъбречна недостатъчност) не повлияват плазмената експресия на двете изследвани дълговерижни РНК.

На базата на получените резултати и направения анализ д-р Донева подчертава, че настоящото проучване анализира плазмената експресия на две сравнително нови и малко проучени дълговерижни РНК молекули. Установява се, че плазмената експресия на изследваните lncRNAs не само се променя при сърдечните заболявания, но има и специфични характеристики. lncRNA Wisper, която е свързана с активиране на фибробластите, е вероятен ранен предиктор за фиброза и е сигнификантно повишена при болните с остър миокарден инфаркт и пациентите със СН. lncRNA NRF, регулираща некрозата, се експресира в значително по-голяма степен при пациентите със STEMI и наличие на остра миокардна увреда в сравнение с пациентите със СН. Тези резултати показват нуждата от провеждане на големи изследвания с по-голям брой участници, които да докажат стойността на дълговерижните РНК молекули като биомаркери в клиничната практика.

Приноси: От предложените приноси за най-съществени приемам:

1. Приноси с научно-теоретичен характер
- За първи път в България се изследва експресията на lncRNA Wisper и lncRNA NRF в човешка плазма на болни с остър миокарден инфаркт и болни със СН и резултатите са сравнени с контролна група.

- Установено е, че плазмената експресия на lncRNA Wisper се повишава при сърдечна недостатъчност, както и при остър миокарден инфаркт
- За първи път в България се докладва потенциалната предиктивна стойност на lncRNA Wisper за развитието на фиброза при пациентите със СН
- За първи път в България се докладва за наличието на сигнификантна корелация между плазмената експресия на lncRNA Wisper и HMGB1.
- 2. Приноси с научно-практичен характер
 - Докладва се стойността на lncRNA Wisper като биомаркер за миокардна фиброза, който не се повлиява от допълнителни фактори като пол и най-честия коморбидитет придружаващ сърдечните заболявания.
 - Установява се потенциала на lncRNA NRF като биомаркер за остра миокардна некроза

Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд: Във връзка с дисертационния труд д-р Донева представя две публикации, една от които в реферирано списание. Научната активност е достатъчна според изискванията, но считам, че дисертантът има потенциал и материал по темата, който позволява по-голям брой публикации и участия в научни форуми.

Критични бележки:

1. Предвид използването на множество абривиатури е по-добре в секцията „Използвани съкращения“ те да бъдат подредени по азбучен ред, което би улеснило бързото намиране на значението на съответно съкращение.
2. Някои от използваните абривиатури не са въведени в секцията „Използвани съкращения“

Заклучение: Проведеното от д-р Йорданка Донева научно изследване третира интересен и малко изследван проблем в областта на кардиологията. Резултатите от проучването показват нуждата от провеждане на по-големи изследвания, които да докажат още по-убедително стойността на дълговерижните РНК молекули като потенциални биомаркери, а може би и като терапевтични таргети в клиничната практика. Дисертационният труд на д-р Донева отговаря напълно на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Това ми дава основание да предложа на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на научната степен „Доктор“ на д-р Йорданка Донева.

Варна, 02.04.2025

Д-р Атанас Киряков

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

