

СТАНОВИЩЕ

Във връзка с дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен “ДОКТОР” на тема: **“Кръвни нива на циркулиращи дълговерижни некодиращи рибонуклеинови киселини- LncRNAs при сърдечносъдови заболявания”**

Автор на дисертацията:

Д-р Йорданка Георгиева Донева-Кашлова, редовен докторант в докторска програма „Вътрешни болести“, професионално направление 7.1. Медицина

Научен ръководител:

Доц. д-р Веселин Добрев Вълков, д.м.

Член на Научното жури, изготвил становището -

проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм, УМБАЛ Света Анна, Медицински Университет, гр София

Становището е изготвено според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в МУ-София. Научното жури за публичната защита на дисертационния труд е определено със заповед на Ректора на Медицински Университет — Варна № Р- 109-161/14.03.2025 г.

Представеният комплект материали и документи от д-р Йорданка Донева-Кашлова на хартиен и електронен носител е съобразен с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и с правилата на МУ- Варна от Процедура за придобиване на ОНС “доктор”.

Д-р Йорданка Георгиева Донева-Кашлова е родена на 19.01.1985 год. Завършва Висшето си медицинско образование в МУ- Варна през 2013 год. От 2020 год със заповед на Ректора на МУ- Варна д-р Йорданка Донева-Кашлова е зачислена като редовен докторант по вътрешни болести към Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“ към МУ — Варна. Заповед за зачисляване на Ректора на МУ- Варна (№ Р-109- 74/31.01.2020 год). През 2018г. след успешно полагане на държавен изпит д-р Кашлова придобива специалност Вътрешни болести. През годините 2015 до 2017 и от 2024г насам е хоноруван асистент към Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, МУ-Варна.

От 2021г е зачислена за специализация по „Ендокринология и болести на обмяната“

Д-р Кашлова е изпълнила в срок всички заложи в индивидуалния учебен план задачи и дейности. Успешно е положила изпит за докторантски минимум по специалността и по методология на научното изследване.

С напредъка в технологията за секвениране, геномното инженерство и РНК технологиите за количествен полимеразноверижан анализ непрекъснато се откриват нови lncRNAs (рибонуклеинови киселини, наречени дълги некодиращи рибонуклеинови киселини или long non-coding ribonucleic acids) в различни области на медицината, както и се прави задълбочен анализ върху вече установени такива. Немалък е броят на lncRNAs и значението им за сърдечносъдовата система. Описани са множество lncRNAs, специфично експресирани в сърдечната тъкан и изявени в различна степен при ССЗ. Специфичният им профил на експресия варира в зависимост от динамиката на развитието на заболяването.

Немалък е и броят на проучванията, които демонстрират участието на дълговерижните РНК в патогенезата и патофизиологията на социално-значими заболявания като инфаркт на миокарда и сърдечна недостатъчност.

Така например някои РНК молекули са описани с повишена експресия в ранната фаза на миокарден инфаркт и сърдечна недостатъчност, докато други се асоциират с понижена такава. Установена е и корелация на дълговерижните РНК с различни лабораторни и клинични параметри. Този факт поражда широко поле за дискусия и се поражда възможност за използването им като неинвазивни биомаркери за прецизната диагноза, прогнозата и стратификация на заболяванията в областта на сърдечносъдовата патология. Разработването на нови подходи и задълбоченото анализиране на динамичната регулация на lncRNAs дава възможност за въвеждането и на нови терапевтични стратегии.

Посочените данни мотивират избора на тема от д-р Кашлова - "Кръвни нива на циркулиращи дълговерижни некодиращи рибонуклеинови киселини- lncRNAs при сърдечносъдови заболявания". Литературният обзор като систематика и аналитичност при разглеждане на наличната информация представят докторанта като водещ експерт по проблематиката. Последователно са обхванати същността на класа дълги некодиращи рибонуклеинови киселини (lncRNAs), участието им в патогенезата и развитието на сърдечносъдовите заболявания, потенциала им за диагностика и създаване на нови терапевтични стратегии при тези заболявания. От обзора под формата на заключение са изведени фактически предпоставките за проучването.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно и точно – да изследва и

анализира плазмената експресия на дълговерижните некодирани рибонуклеинови киселини – lncRNA Wisper и lncRNA NRF, при болни със сърдечна недостатъчност и болни с остър миокарден инфаркт със ST елевация.

За реализирането ѝ е проведено проследяване на достатъчен брой пациенти — над 80, които са разпределени в три групи, както следва: с остър миокарден инфаркт (STEMI); пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA клас III – IV и лица без сърдечносъдови заболявания.

Използвани са богат набор от методи — лабораторни методи: изолиране на РНК от плазма, обратна транскрипция и провеждане на RT-qPCR; ехокардиографски методи за оценяване на лявокамерната фракция на изтласкване по метода на Симпсън, както и статистически методи: дескриптивен анализ, тест на Kolmogorov–Smirnov / тест на Shapiro Wilk, графичен метод, корелационен анализ, pairwise comparison и др.

Основните резултати от работата на д-р Кашлова могат да бъдат обобщени в следните насоки:

- Установени са сигнификантно по-високи нива на експресия на **lncRNA Wisper** при пациентите със сърдечна недостатъчност в сравнение с контролната група. Плазмените нива на експресия на lncRNA Wisper диференцират пациентите със СН спрямо контролната група с 80% сензитивност и 67% специфичност. Получените резултати показват потенциалната роля на изследваната РНК като чувствителен маркер за отграничаването на пациенти със сърдечна недостатъчност от здрави лица.
- Получените резултати показват, че **lncRNA Wisper** се повишава през първите 12 часа от началото на ОМИ. Въпреки че може да бъде биомаркер за миокардна некроза, изглежда, че не следва динамиката на плазмените нива на тропонина, чиято характерна промяна, корелацията му с площта на миокардната некроза, както и надеждността и достъпността на изследването му го правят незаменим биомаркер при ОМИ. lncRNA Wisper на пръв поглед няма предимства за диагностиката на острия миокарден инфаркт, но може да има стойност в друг аспект. Има доказателства, че lncRNA Wisper е регулатор на фиброзата и има роля в активацията на фибробластите. Ако допуснем, че lncRNA Wisper стартира тези процеси на толкова ранен етап от началото на ОМИ, възможно е тя да има стойността на предиктор за развитие на фиброза и нейната степен в хроничната фаза на миокардния инфаркт със съответната клинична изява.

- Експресия на **lncRNA NRF** при миокарден инфаркт- нивата на плазмена експресия на lnc RNA NRF са сигнификантно по-високи при болни с ОМИ. Този резултат корелира с известните данни за участието на lnc RNA NRF в регулацията на некроптозата като основен патофизиологичен процес при ОМИ
- Експресия на **lncRNA NRF** при сърдечна недостатъчност- анализът на плазмените нива на lncRNA NRF при болните със СН показва подчертана тенденция за повишаване, но не достига сигнификантна разлика спрямо контролната група. Възможна причина за това е, че при различните ССЗ преобладава различен вид клетъчна смърт. Така например при миокарден инфаркт преобладава некроза, в реализирането на която пряко участва lnc RNA NRF. При хронична сърдечна недостатъчност водещата форма на клетъчна смърт е апоптозата.

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

По темата на дисертацията кандидата е публикувал две работи, приети и отпечатани в списания "Сърдечно-съдови заболявания, 54, 2023, № 1" и „Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers). 2021 Apr-Jun;27 ”.

Въз основа на тези факти научната активност в периода на изготвяне на труда се оценява като оптимална.

Заклучение:

В заключение представената дисертация от Д-р Йорданка Георгиева Донева-Кашлова съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и надхвърлят изискванията за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР". Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване.

На тези основания предлагам на уважаемите членове на Научното Жури да гласуват положително и предложат на Ректора на МУ Варна да присъди научната и образователна степен „доктор“ по докторска програма кардиология, на Д-р Йорданка Георгиева Донева-Кашлова, Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, МУ — Варна.

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

25.04.2025 г.

проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.

Медицински Университет, София