

## СТ А Н О В И Щ Е

От проф. д-р Деян Тонев Желев, дмн,  
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“,  
Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ, София

**Относно:** дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“  
по Докторска програма „Вътрешни болести“

на **Д-р Елена Панайотова Панайотова**, докторант редовна форма на обучение по докторска програма ”Вътрешни болести”, професионално направление 7.1 Медицина към Катедрата по Пропедевтика на Вътрешните болести, МФ, МУ – Варна

**Тема на дисертацията:** „Ролята на некроптозата при възпалителните чревни заболявания“  
**Научен ръководител:** Доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, дмн

Със заповед № Р-109-208/25.05.2022г. на Ректора на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна съм включен в **научно жури** и след решение на неговото първо заседание съм определен да изготвя **становище** за горепосочения дисертационен труд. Представените документи съответстват на ЗРАСРБ и на Правилника за развитието на академичния състав на МУ – Варна.

### 1. Биографични данни и професионално развитие на докторантката

Д-р Елена Панайотова завършва медицина в МУ – София през 2004г. Професионалното си развитие като лекар д-р Панайотова започва през 2005г. в УМБАЛ „Александровска“ - гр. София, а от 2009г. е назначена като лекар-ординатор към клиника по Вътрешни болести на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, където работи и понастоящем. Д-р Панайотова е придобила две клинични специалности - **вътрешни болести (2014г.)** и **гастроентерология (2020г.)**. Преподавателската ѝ кариера в Медицински университет – Варна започва през 2013г., като хоноруван асистент към Катедрата по Пропедевтика на Вътрешните болести, а от 2017г. е редовен асистент към същата катедра. Д-р Елена Панайотова непрекъснато надгражда своите знания и клинични умения. Последователно придобива квалификация за извършване на абдоминална ехография I-во ниво, доплерова ехография II-ниво, както и правоспособност за извършване на конвенционална ендоскопия (I-во ниво) и интервенционална ендоскопия (II-ро ниво). Реализирала е над 10 научни публикации и множество участия на семинари и конференции в областта на Вътрешните болести и Гастроентерологията. Членува в Българското дружество по гастроентерология, гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография. Владее английски и руски език.

### 2. Актуалност на проблема

Възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ) са сред научните предизвикателства на съвременната медицина. Те се характеризират с рецидивиращото възпаление на чревната лигавица, което може да засегне различни части на гастроинтестиналния тракт. Клинично протичат с редуване на периоди на обостряне и ремисии. По време на активност често настъпват тежки локални и системни усложнения. Голямото социално и икономическо значение на проблема се определя от влошеното качеството на живот на пациентите, засягане на млади лица, развитие на инвалидизация в активна възраст, необходимост от продължително лечение и чести хоспитализации, които консумират съществен публичен ресурс. Въпреки прогреса в познанието ни, все още етиологията и редица аспекти от патогенезата на ВЧЗ остават неизвестни. Натрупаните доказателства през последните години показваха, че нарушената бариерна функция, като първичен дефект, е ключов фактор за развитие на ВЧЗ. За да се осигури структурна цялост и стабилност на бариерата е необходимо клетъчната смърт на чревните епителни клетки да бъде строго регулирана. Скорошни експериментални изследвания идентифицираха нов тип клетъчна смърт в чревния епител, известна като некроптоза. Последната води до възпаление, с характеристики подобни на ВЧЗ. Това предполага участието ѝ в патогенезата на ВЧЗ. Именно на този актуален и значим, но все още неизяснен проблем е посветен представеният дисертационен труд. Той се явява първото задълбочено проучване по този въпрос в нашата страна, в което са изследвани български пациенти с ВЧЗ.

### 3. Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертацията е в обем от 166 страници. Тя е правилно и класически структурирана и съдържа следните части: въведение; литературен обзор; цел, задачи и хипотеза; материал и методи; резултати; обсъждане; изводи и книгопис.

Литературният обзор е изчерпателен и пълен. Дава цялостна характеристика на разглеждания проблем. Съдържанието му е добре фокусирано върху целта и задачите на дисертацията. Извършен е задълбочен анализ на най-значимите проучвания по темата от последните години. Ясно са очертани водещите тенденции, които са мотивирали разработването на дисертационния труд.

Целта е правилно и ясно формулирана: да се изследва наличието на некроптоза при болни с възпалителни чревни заболявания (болест на Крон и язвен колит), като се определи нивото на експресия на маркера за некроптоза – RIPK3 в чревната лигавица и връзката му с клинично-патологичните показатели при пациенти с възпалителни чревни заболявания. Логично са изведени 5 конкретни и изпълними задачи, които са пряко свързани с постигане на поставената цел.

Материал и методи: Проучени са общо 200 лица – 30 здрави контроли и 170 пациенти с ВЧЗ, преминали през структурите на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна за периода от 2011г. – м.юни 2020г. Болните са разделени в две групи: с болест на Крон (БК) – 85 пациента и с язвен колит (ЯК) – 85 болни. Изследването е ретроспективно. Диагнозите БК и ЯК са поставени според критериите на ЕССО. За всеки пациент е издирена пълна медицинска документация, както и наличен биопсичен материал. Подбраните болни и здрави контроли отговарят на строги и правилно дефинирани включващи и изключващи критерии. Извършено е комплексно и прецизно охарактеризиране на пациентите посредством подходящо подбрани съвременни методи за изследване – клинични, лабораторни, образни ендоскопски и морфологични. За хистологичните изследвания са използвани готови парафинови блокчета от хистотеката на Клиниката по обща и клинична патология на УМБАЛ „Света Марина“ като е извършена повторна оценка на биопсиите, взети от пациентите с ВЧЗ и контролните лица и са анализирани подробно хистологичните промени в участъците с възпалителна активност. Експресията на RIPK3 като маркер за некроптоза е определена чрез имунохистохимия. Точно е описан конкретния лабораторен протокол, както и вида на използваните китове с цитирани каталожни номера.

Данните са обработени с адекватни и надеждни статистически методи, гарантиращи достоверност на получените резултати и направените заключения.

Резултатите от собствените проучвания са детайлно представени и подходящо онагледени с таблици и фигури. Поради липсата на валидирани стойности на експресията на RIPK3, авторката е определила праговите стойности за разграничаване на пациентите с ВЧЗ от здрави контроли, както и на пациентите с БК и ЯК. Д-р Панайотова установява, че пациентите с ВЧЗ имат повишена експресия спрямо здравите контроли, а при ЯК се наблюдава свръхекспресия на маркера. Различават се различни профили на пациентите с БК и ЯК относно експресията на RIPK3. При БК високата експресия на маркера за некроптоза корелира с младата възраст при дебют (<16г), повишеният брой хоспитализации, екстензивният обхват (горен ГИТ с илеум/колон), стриктурираща с фистулираща форма на заболяването (B2+B3), наличието на перианална болест, умерена и тежка клинична активност (CDAI >220), чести релапси, наличие на ендоскопска и хистологична активност. При пациентите с ЯК повишената експресия на RIPK3 корелира с начало на заболяването над 40г, тежката клинична и хистологична активност и наличие на хематохезия. Авторката установява, че повишената експресия на RIPK3 при пациентите с БК е прогностичен фактор за предвиждане на честотата на релапсите, клинична изява с хематохезия, настъпване на интестинални усложнения, придружаващи заболявания и необходимост от бъдещи оперативни интервенции. При пациентите с ЯК пък повишената експресия на RIPK3 е прогностичен фактор, който предвижда клинична изява с хематохезия, повишена честотата на диарични изхождания, бъдещи оперативни интервенции, висока честотата на инфекции и висока активност на болестта. Д-р Панайотова показва, че при пациентите с ВЧЗ високата експресия на RIPK3 се свързва с тежка болест, изявена клинична, ендоскопска и хистологична активност, липса на отговор към провежданото лечение и лоша прогноза, свързана с усложнения и оперативни интервенции.

В раздел „Дискусия“ резултатите са обсъдени и съпоставени с наличните в медицинската литература данни. Д-р Панайотова борави свободно и умело с научните факти, като показва висока осведоменост и компетентност по въпроса.

Дисертационният труд завършва с 11 извода, които са логично следствие на резултатите. Приемам направените изводи и изведените приноси. Особено ценни са 4 от приносите, които са с подчертан оригинален характер. За първи път в национален и световен мащаб е изследвана ролята на експресията на RIPK3 като маркер за разграничаване на пациентите с ВЧЗ; доказана е зависимост между експресията на този маркер и клиничната и ендоскопска активност на пациентите с ВЧЗ; оценена е експресията на RIPK3 като прогностичен маркер за развитие на тежка болест и прогресия. За първи път у нас е извършено изследване на ядрената експресия на RIPK3 при пациенти с ВЧЗ.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани общо 5 публикации: 4 - на български и 1 – на английски език. Част от резултатите са представени на 2 национални научни форуми, единият от които е с международно участие. Във всички горепосочени научни разработки докторантката е първи автор, което показва водещата ѝ роля при реализиране на изследванията и получените резултати, които са нейно дело.

#### 4. Заключение

Дисертационният труд на д-р Елена Панайотова е добре планирано научно изследване, посветено на актуален гастроентерологичен проблем. Проучени са достатъчен брой пациенти. Използвани са съвременни и адекватни на целта и задачите методи на изследване, което е предпоставка за достоверност на данните. Получените резултати са добре обобщени и анализирани. Те водят до важни изводи и значими оригинални приноси. Дисертацията се явява първото задълбочено проучване у нас за ролята на некроптозата върху ВЧЗ, оценена чрез определяне на експресията на RIPK3 при пациенти с ВЧЗ. Част от получените резултати и изводи са оригинални и пионерски не само за нашата страна, но и в международен аспект. Те безспорно обогатяват научните ни познания в тази интересна и все още недостатъчно проучена област.

Дисертационният труд отговаря напълно на изискванията за придобиване на образователна и научна степен „доктор“, залегнали в ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ – Варна.

Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да присъдят на д-р Елена Панайотова Панайотова образователната и научната степен „доктор“.

30.05.2022г.  
С о ф и я

.....  
/проф. д-р Деян Желев, дмн/