

# РЕЦЕНЗИЯ

**От проф. д-р Миглена Димитрова Георгиева, дм**  
**Педиатър, детски гастроентеролог**  
**Началник Втора детска клиника, УМБАЛ „Св.Марина”**  
**Катедра „Педиатрия” МУ Варна**

определен за вътрешен член на Научното жури и за изготвяне на рецензия със Заповед №Р-109-208/25.05.2022г. на Ректора на Медицински университет-Варна

Относно: Дисертация за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“

Автор: **Д-р Елена Панайотова Панайотова** - Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“на Факултет по Медицина при Медицински университет -Варна

Тема: **„Ролята на некроптозата при възпалителните чревни заболявания“** в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност „Вътрешни болести“

Научен ръководител: **доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, д.м.н.**

Д-р Елена Панайотова завършва Медицински университет – София през 2004 г., като през 2014 г. придобива специалност по „Вътрешни болести“, а през 2020 г. по „Гастроентерология“. През 2005 започва работа в УМБАЛ „Александровска“ - гр. София, а от 2009 г. до момента е лекар в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Преподавателската ѝ кариера в Медицински университет – Варна започва през 2013 г., като хоноруван асистент към Катедрата по Пропедевтика на Вътрешните болести, а от 2017 г е редовен асистент към същата катедра до момента.

Възпалителните заболявания на червата (ВЧЗ), с основни представители болестта на Крон (БК) и язвения колит (ЯК), са група идиопатични заболявания, характеризиращи се с хронично-рецидивиращо възпаление на гастроинтестиналния тракт. Това са болести, които засягат предимно млади хора и имат еволюция през целия живот. Протичат с редуване на периоди на ремисии и релапси, като фазите на активност имат различна продължителност и често водят до локални и системни усложнения. Това влошава качеството на живот на пациентите, налага продължително лечение и е свързано със значителни социално-икономически разходи.

Въпреки интензивните усилията през годините за разбиране на етиологията и патогенезата на ВЧЗ, те все още остават неясни. Това ограничава терапевтичните възможности до степен повлияване на симптомите, поддържане на ремисия и избягване на рецидиви, но не и до дефинитивно излекуване на пациентите.

Натрупаните доказателства през последните години разкриват, че нарушената чревна 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.

Скорешни експериментални изследвания идентифицират нов тип клетъчна смърт в чревния епител, наречена некроптоза, която води до възпаление, с характеристики подобни на възпалителните чревни заболявания. Това е предположило участието ѝ в патогенезата на тези заболявания.

*Структурата* на дисертационния труд представен от д-р Елена Панайотова съответства напълно за представяне за защита - въведение, литературен обзор, цел и задачи, методология на дисертационния труд, резултати, дискусия, изводи и приноси. Той е написан на 166 страници и е онагледен с 16 таблици, 90 фигури и 2 снимки.

*Библиографията* включва 283 литературни източници, от които 9 са на кирилица и 274 на латиница. Библиографията е обширна и добре оформена. Над 10 % от цитираните автори са от последните 5-6 години.

Във *въведението* се подчертава, че данните от литературата за ролята на некроптозата при ВЧЗ при хората са малко. Предвид това възникна необходимостта да се изследва експресията на RIPK3 сред пациентите с ВЧЗ, като първа стъпка в персонализирания подход при стадиране, проследяване и лечение.

*Литературният обзор* представен в дисертационния труд е много задълбочен и обхваща 5 раздела в логическа последователност.

Д-р Панайотова конкретно и аналитично представя най-важните акценти, публикувани в литературата във връзка с некроптозата и възпалителните заболявания на червата. Некроптозата е новооткрита възпалителна форма на регулирана клетъчна смърт, която зависи от активността на RIPK3 и MLKL.

Некроптозата в чревния епител и последващата загуба на целостта на бариерата може да обясни хроничното чревно възпаление, което е в основата на патогенезата на ВЧЗ.

След задълбочения и аналитичен преглед на литературните данни и научните изследвания по разглеждания проблем, д-р Панайотова стига до заключението, че

инхибирането на ключови молекули, участващи в некроптозния път, може да предостави нови възможности за лечение на тези заболявания, като не само намали или потисне симптомите на чревно възпаление, но и възпрепятства основните молекулярни процеси. Ето защо има значение да се изясни ролята на некроптозата сред пациентите с ВЧЗ като първа стъпка в персонализирания подход при пациентите с ВЧЗ.

*Целта* на дисертацията е много ясно и конкретно 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.

За изпълнението на тази цел тя си поставя *5 задачи*, които също в логична последователност отговарят на целта.

В проучването са включени 170 пациента, над 18 годишна възраст с поставена диагноза ВЧЗ (от които 85 пациента с болест на Крон и 85 с язвен колит), както и 30 здрави контроли, преминали през структурите на УМБАЛ „Св. Марина“, ЕАД – Варна за периода от 2011г. – м.06.2020г.

Изследването е ретроспективно, като участниците, включени в изследването са пациенти с поставена диагноза БК и ЯК според критериите на ЕССО. За всеки пациент има налична пълна медицинска документация, както и наличен биопсичен материал. Медицинската документация на всеки болен е подробно прегледана като са събрани анамнестични, клинични, лабораторни, образни, ендоскопски и морфологични данни и са използвани в анализите.

Пациентите включени в контролната група нямат анамнеза за заболявания и не приемат никакви медикаменти. Подбраните пациенти са диагностицирани с функционални стомашно-чревни нарушения, при които липсват клинични, лабораторни, образни, ендоскопски и хистологични данни за гастроинтестинални заболявания, както и данни за възпалителни, онкологични и тежки придружаващи заболявания.

Всички клинични, лабораторни, образни, ендоскопски (фиброгастродуоденоскопия, илеоколоноскопия) и морфологични изследвания, както и оперативните интервенции с резекции на сегменти от гастроинтестиналния тракт (инцизионни биопсии), които са използвани за имунохистохимичния анализ са извършени на територията на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна..

Пациентите са подбрани по точно определени критерии за включване и изключване в изследването.

Тези данни са показателни за стремежът на д-р Елена Панайотова не само да се постигнат нови посоки в диагностика, лечението и проследяването, но и да се изведат достоверни научно-обосновани резултати и изводи, които да подпомогнат и усъвършенстват клиничната практика и подхода на лечение при пациентите с възпалителни заболявания на червата.

Посочените статистически методи позволяват да се онагледят детайлно поставените задачи.

Получените *резултати* по отделните задачи потвърждават задълбочения анализ на клиничния материал. Въпреки спецификата на обработване на този клиничен материал, д-р Панайотова много ясно го представя в таблици и фигури. Докторантът разглежда своите резултати и обсъждане по всяка отделна задача, което дава много точна оценка на клиничния материал като го съпоставя с наличните резултати на други автори, извършили подобни изследвания сред различни групи от пациенти.

*Дискусията* е насочена и компетентна. Проявява уменията на д-р Панайотова да анализира собствените си резултати в контекста на известните в литературните данни, като съпоставя резултати си с резултатите от международните и национални бази данни.

Твърде оскъдните публикации и информации в литературата показват, че нейното проучване се явява навреме, давайки възможност да се приложи нов показател за определяне на диагнозата и прогнозата при възпалителните заболявания на червата.

В литературата съществуват малко данни за ролята на RIPK3 при ВЧЗ, които са ограничени до единични изследвания при пациенти с ВЧЗ, като резултатите от тези изследвания са насочени предимно в доказването на връзката между експресията на маркера за некроптоза и наличието на възпалителна активност.

Поради липсата на валидирани стойности на експресията на маркера за некроптоза и по-добрата оценка на прогностичната роля на маркера са определени праговите стойности за разграничаване на пациентите с ВЧЗ от здрави контроли, както и на пациентите с БК и ЯК. Тези резултати служат като ориентир за посоката и интензитета на експресията според разглежданите характеристики и показатели в изследваните групи. Така според установените прагови стойности се доказва, че пациентите с ВЧЗ имат повишена експресия спрямо здравите контроли, а пациентите с ЯК се характеризират със свръхекспресия на маркера спрямо пациентите с БК. Така RIPK3 може да се използва като маркер за разграничаването на БК от ЯК и като прогностичен маркер за развитие на тежка болест и прогресия.

Въз основа на получените резултати са формулирани *11 извода*, които следват логически поставените цел и задачи на проучването. Сред тях се открояват следните:

1. Експресията на RIPK3 се различава съществено при пациентите с БК и ЯК и здрави контроли, като най-висока експресия на маркера се установява при пациентите с ЯК.
2. Високата експресия на RIPK3 при пациентите с БК се свързва с възрастта при дебют до 16 г (A1), повишеният брой на хоспитализациите, засягането на горен ГИТ в комбинация с колонно (L2) или илеално засягане (L1), стриктуриращата с фистулизираща форма на заболяването (B2+B3), съпътстваща перианална болест, клиничната активност на заболяването (CDAI > 220), честите релапси, наличието на хематохезия, висока ендоскопска и хистологична активност, спиране на конвенционалното и биологично лечение.
3. Високата експресия на RIPK3 при пациентите с ЯК се свързва с дебют, начало на заболяването над 40 годишна възраст, редки релапси, наличието на хематохезия, тежката активност на болестта, оценена чрез Монреалската класификация и общия Мауо скор, изразена ендоскопска и хистологична активност.
4. Повишената експресия на RIPK3 при пациентите с БК е прогностичен фактор за предвиждане на честотата на релапсите, клинична изява с хематохезия, настъпването на интестинални усложнения, придружаващи заболявания и бъдещи оперативни интервенции.
5. Повишената експресия на RIPK3 при пациентите с ЯК 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.
6. При пациентите с ВЧЗ високата експресия на маркера за некроптоза (RIPK3) се свързва с тежка болест, изявена клинична, ендоскопска и хистологична активност, липса на отговор към провежданото лечение и лоша прогноза, свързано с усложнения и оперативни интервенции.

Представените от д-р Панайотова *приноси* са дадени много точно и коректно и са определени като приноси с теоретичен, практико-приложен и оригинален характер.

Д-р Елена Панайотова представя *5 публикации* в периодични издания, 3 от които са пълнотекстови и 2 резюмета. Във всички публикации тя е първи автор. Публикациите отразяват различни аспекти от получените резултати и направените обзори на литературата, изследващи асоциацията между некроптозата и възпалителните болести на червата.

Авторефератът е написан на 86 страници и представя напълно дисертационния труд.

В заключение отново искам да подчертая своята висока оценка за клиничната и научно-изследователска дейност представена в дисертационния труд на д-р Панайотова и убедено ще гласувам с „ДА“ за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ на д-р Елена Панайотова Панайотова.

2.06.2022г.

Гр. Варна

Подпис:

Проф. д-р Миглена Георгиева, дм

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long tail, positioned to the right of the printed name.