

До Председателя на Научното жури
При Медицински Университет - Варна
Назначено със заповед № Р-109-263/ 15.05.2023 г.
На Ректора на Медицински Университет - Варна по процедура
за защита на дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“
във Втора катедра „Вътрешни болести“ на Медицински Университет - Варна
С кандидат **д-р Мирела Радкова Монева - Петрова**
докторант в редовна форма на обучение в докторската програма „Гастроентерология“,
професионално направление 7.1. Медицина, зачислена със заповед № Р – 109-
388/09.10.2020г.

РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р Миглена Димитрова Георгиева, д.м.

Педиатър, детски гастроентеролог
Началник Втора детска клиника
УМБАЛ „Св. Марина“ Варна
Катедра по педиатрия, МФ, МУ Варна
Адрес: Варна 9000,
Бул „Хр. Смирненски“ 1
Катедра педиатрия
GSM 00359899074268 email – mgeorgieva7@yahoo.com

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД НА ТЕМА

ЗАТЛЪСТЯВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ БОЛЕСТИ НА ЧЕРВАТА

На Д-р Мирела Радкова Монева - Петрова

Научен ръководител:

Доц. д-р Антония Йорданова Атанасова, д.м.н.

За присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“ по област висше образование 7. Здравеопазване и спорт 7.1. Медицина и докторска програма „Гастроентерология“.

ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА И НА ДОКТОРАНТА

със заповед №. Р – 109-263/ 15.05.2023 г. Варна на Ректора на Медицински Университет – Варна, на основание чл. 4, ал. 2 от Закона за развитие на академичния състав на Република България, чл. 2, ал. 2 от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав на Република България и Правилника за условията и реда на придобиване на научни степени и заемане на академични степени в Медицински Университет – Варна съм определена за член на научното жури (рецензия) във връзка с процедура за защита на дисертационния труд **„Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата”** на д-р Мирела Радкова Монева - Петрова.

Д-р Мирела Радкова Монева – Петрова е родена на 9 май 1991г. в гр. Варна. Завършва основно и средно образование в гр.Балчик с отличен успех. Завършва специалност „Медицина“ през 2017г. в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна. От 2018г. е специализант по специалност „Гастроентерология“ в Клиника по Вътрешни болести в МБАЛ – гр. Варна към ВМА – София. На 09.10.2020г. е зачислена като докторант в редовна форма на обучение към Втора катедра „Вътрешни болести“ на Медицински университет - Варна.. Подготвя дисертационния труд „Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“ в условия на пандемията от COVID-19. Участва на 07–08 юни 2021г. с доклади на теми: „Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“ и „Метаболитен синдром при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“ в Трета международна конференция „Здравните грижи – принос за качеството на живот“. Участва на 01- 02 април 2022г. с доклад на тема: „INFLUENCE OF OBESITY ON THE COURSE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE“ в Юбилеен симпозиум „10 години „Алумни клуб и приятели“ при Медицински университет – Варна“. Участва на 21 март 2023г. с доклади на теми: „Изследване на микрорибонуклеинова киселина 146a-5p като нов биомаркер за диагностика на затлъстяването при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“ и „Изследване на експресията на микрорибонуклеинова киселина 17-5p при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“ в Юбилейна научна конференция „Традиции и бъдеще в медицинското образование“ на Медицински колеж „Йорданка Филаретова“ гр. София. Д-р Монева – Петрова има интереси в областта на възпалителните болести на червата, ултразвукова и ендоскопска диагностика на гастроинтестиналния тракт. Владее английски и руски

език. Член е на БЛС и Българско дружество по гастроентерология, гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография.

Структура и техническо изпълнение на дисертационния труд

Дисертацията е технически издържана и написана на правилен български език. Трудът на д-р М. Монева - Петрова се състои от 180 стандартни печатни страници, онагледен с 92 фигури и 36 таблици. Библиографската справка съдържа 356 заглавия, от които 5 на кирилица и 351 на латиница.

Като цяло изискванията за структура на дисертационния труд са спазени. Дисертационният труд обхваща 180 страници, както следва: Използвани съкращения - 2 стр.; Въведение - 2 стр.; Литературен обзор - 40 стр.; Цел, задачи и хипотеза - 1 стр.; Собствени проучвания - 1/Материал, методи и статистически анализ - 7 стр. 2/Резултати от собствени проучвания – 78 стр., 3/Дискусия – 12 стр.; Изводи - 2 стр.; Заключение – 2 стр.; Приноси - 1 стр.; Публикации – 2 стр.; Литература - 24 стр.

Актуалност на темата на дисертационния труд

Дисертационният труд е посветен на актуален проблем – Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата (ХВБЧ). Съществува ли въобще този проблем? Традиционно много лекари-гастроентеролози свързват ХВБЧ с ниско или поднормено телесно тегло. В последните години се наблюдава една ясно оформяща се тенденция: нарастване честотата на ХВБЧ, а успоредно с това нарастват и наднорменото тегло и затлъстяването сред тези пациенти. В литературата се появяват данни, че увеличаване на честота на затлъстяване сред общата популация увеличава риска от развитие на болест на Крон (БК). От друга страна, около 15–40% от пациентите с ХВБЧ са със затлъстяване. Метавъзпалението е възможно да допринесе за прогресиране на заболяването. Различните клинични проучвания в тази област представят противоречиви данни относно ефекта на затлъстяването върху естествената история и хода на ХВБЧ. Адипоцитната хипертрофия на интраабдоминалната мастна тъкан води до метавъзпаление, което индуцира множество провъзпалителни медиатори, включително тумор некрозис фактор алфа (TNF- α), интерлевкин-6 (IL-6) и лептин и други. Увеличаването на тези възпалителни медиатори може да се отрази в повишени нива на С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин (FCP). Влиянието на затлъстяването върху ефикасността на терапията, свързана с ХВБЧ, остава не добре проучена област, въпреки че данните от други аутоимунни заболявания предполагат, че

затлъстяването води до неоптимален отговор на терапията, бърз клирънс на биологичните агенти и съответно ниски плазмени концентрации. Ето защо се появява необходимостта да се дадат съвременни характеристики на затлъстяването при пациентите с ХВБЧ посредством съпоставяне на класическите методи за оценка и нови биомаркери, както и да се определи активността на болестта, отговорът на конвенционална терапия и новите биологични медикаменти при пациентите с ХВБЧ, които имат наднормено тегло и затлъстяване.

Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

1. Литературният обзор е изграден от 6 части – започвайки от 1/ същността на затлъстяването и метаболитния синдром; 2/ връзката между затлъстяването и ХВБЧ; 3/ същността и ролята в оценката и прогнозата на възпалителния процес на микрорибонуклеиновите киселини (miRNAs); 4/ролята на микрорибонуклеиновите киселини като биомаркери в оценката на възпалителните болести на червата и затлъстяването; 5/ експресия на липокалин 2 при болни с ХВБЧ; 6/ обобщение на литературния обзор. От обобщението на обзора става ясно, че разпространението на затлъстяването при пациенти с ХВБЧ (IBD) е значително и съответно на честотата сред общата популация, противно на общоприетата представа, че тези пациенти имат поднормено тегло. Въпреки че от патофизиологична гледна точка затлъстяването, и по-специално висцералното затлъстяване, изглежда стимулира чревно възпаление, епидемиологичните проучвания, предполагащи затлъстяването в развитието на IBD, са ограничени. Въз основа на фармакокинетичните данни се установява, че затлъстяването стимулира бързия клирънс на биологичните агенти, независимо от дозата на лекарството. Ефектът от затлъстяването върху отговора на терапията остава да бъде проучен. От друга страна miRNAs са широко изследвани при много заболявания поради тяхната диагностична стойност като фактор, който отразява и контролира различни елементи от имуномедианото възпаление. По-нататъшното дефиниране на сложните мрежи от miRNAs и гените, които те регулират, ще имат огромно значение за напредъка в терапията за индукция и поддържане на ремисия. Оправдан е и стремежът на клиницистите в търсене на все по-нови биомаркери, които по един елегантен и безспорен начин да отразяват активността на заболяването (язвен колит (ЯК) или БК), както и ефективността от провежданото лечение като продължение в усилията за персонализиран подход при пациентите с IBD. От друга страна, напоследък успешно се свързват циркулиращите нива на human Lipocalin-2/NGAL като инструмент за мониториране на активност и отговор на лечение при пациентите с имуномедиирани заболявания.

Обзорът е написан задълбочено, малко по-обширен от необходимото. Подчертани са добре нерешените проблеми в тази тема, особено за нашата страна.

2. Целта е ясно формулирана.

3. Поставените **5 задачи** следват целта, като позволяват добро изпълнение на плануваното проучване. Хипотезата е дефинирана добре – експресията на панел от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL може да послужи като сигурен и надежден маркер за оценка на активността и проведеното лечение при пациенти с БК и ЯК с наднормено тегло и затлъстяване.

4. Материал и методи. Проучването включва 78 пациенти с ХВБЧ, разделени на 2 групи, съответно с БК 40 (20 с активна БК и 20 в ремисия) и с ЯК 38 (16 с активен ЯК и 22 в ремисия), преминали през Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна от 02.2021 до 11.2022 г. Изследван е панел от miRNAs (hsa-miR-17-5p, hsa-miR-29a-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-155-5p, cel-miR-39-3p) и human Lipocalin-2/NGAL в серум при пациенти с доказани БК и ЯК в стадий на активност на болестта и в стадий на ремисия, постигната с медикаменти.

Подробно са описани конкретните проучвания, методите, приложени за реализиране на целта и задачите на изследването, статистическите методики.

Обхванатият контингент от пациенти е повече от достатъчен за получаване на надеждни резултати, които са анализирани с подходящо подбрани статистически методи и са онагледени с таблици и фигури.

5. Резултати и дискусия

Подробно са представени резултатите от автора:

1/ характеризирани са изследваните групи и са определени праговите стойности на miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL

2/ определени са антропометричните характеристики на пациенти с БК и ЯК със затлъстяване

3/ изследвана е експресията на панел от miRNAs при пациенти с БК и ЯК според ИТМ

4/ изследвана е експресията на human Lipocalin-2/NGAL при пациенти с БК и ЯК

5/ направена е оценка на възпалението при ХВБЧ при болни със затлъстяване, посредством съпоставяне на някои антропометрични показатели, нива на панел от циркулиращи miRNAs и серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL.

6/ направена е оценка на циркулиращите нива на панела от изследвани miRNAs и серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL според активността на БК и ЯК и провежданото конвенционално или биологично лечение.

Прави изключително впечатление детайлното представяне на резултатите, започвайки от антропометричните данни, преминавайки през нивата на miRNA's и **human Lipocalin-2/NGAL** при различни клинични и терапевтични дадености, перефекционизмът на статистическите методи.

Дискусията е насочена и компетентна, следвайки по точки базата получени резултати. Проличава умението на д-р М. Монева - Петрова да анализира собствените си резултати в контекста на известните в литературата данни. **Авторът съпоставя резултати си с резултатите от международната база данни. Особено добро впечатление правят последните 4 фигури, показващи посоката на експресия на изследваните маркери, спрямо пациентите с нормален ИТМ. В края на дискусията няма оформено заключение.**

6. Изводи

Въз основа на получените резултати са формулирани 14 извода, които следват логически поставените цел и задачи на проучването.

7. Заключение

Дисертантът прави генералното заключение, че използването на класическите антропометрични оценъчни скали не са достатъчни да предадат сложната клинична картина на наднорменото тегло и затлъстяването при тези пациенти, нито могат да разкрият многообразното въздействие върху фенотипната изява на БК и ЯК, активността на двете заболявания, както и влиянието върху класическите оценъчни скали като CDAI, Mayo индекса и/или неинвазивни биомаркери за оценка на постигнатата ремисия и провежданото лечение.

Приложението на подбран панел от miRNAs, които участват както в контрола на имунната система, бариерната епителна функция при ЯК и БК, както и нивата на human Lipocalin-2/NGAL, променящи се в хода на активност и ремисия на двете заболявания при различни терапевтични режими, се оказват иновативни, полезни модалности, които разкриват нови перспективи в персонализираната терапия и мониторирането при тези болести. Като първо проучване в тази област настоящото изследване дава моментната картина на експресията от подбраните miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL и корелацията им с класическите антропометрични оценъчни скали, липиден статус, CRP, FCP, CDAI и Mayo score.

8. Научните приноси са оформени в 3 и групи: научни приноси с теоретичен характер, приноси с практико-приложен характер и приноси с оригинален характер, а именно - за пръв път в България е изследван панел от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL за оценка на IBD пациенти със затлъстяване; за пръв път в България е описана експресията на изследваните miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL спрямо прилаганата терапия и ИТМ при пациенти с IBD.

9. Библиографията е обширна, добре оформена, като присъстват малко българските автори, вероятно поради иновативността на темата на дисертацията

10. Публикациите и участията са достатъчни.

Автореферат

Представеният автореферат е с обем 116 стр. и отразява съдържанието на дисертацията.

Заключение

Представената ми за оценка дисертация показва добри професионални качества на д-р Мирела Радкова Монева - Петрова и уменията и да извършва научно проучване, както и да прави адекватен анализ на получените резултати и да извежда съответните изводи. Трудът е лично дело на дисертанта и е плод на няколко години труд.

Дисертационният труд отговаря на качествените и количествените критерии за придобиване на образователната и научна степен „Доктор”, според правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и академични длъжности на МУ Варна, както и Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за прилагането му.

Препоръчвам на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на Д-р Мирела Радкова Монева - Петрова на образователната и научна степен „Доктор”.

16.06.2023г.

г. Варна

С уважение:

Проф. д-р Миглена Георгиева, д.м.

