

# СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Деян Тонев Желев, д.м.н.,  
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“ на Д-р Мирела Радкова Монева - Петрова, докторант редовна форма на обучение към Втора катедра „Вътрешни болести“ на МУ – Варна, област висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина, докторска програма „Гастроентерология“.

**Тема на дисертацията:** „Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“

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

Със заповед № Р-109-263/15.05.2023г. 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 Мирела Монева - Петрова завършва медицина в МУ – Варна през 2017г. Професионалното си развитие като лекар започва през 2017г. в отделение по нервни болести на МБАЛ „Добрич“, а от февруари 2018г. е лекар в ЦСМП гр. Варна, Филиал - гр. Долни Чифлик. От 01.10.2018г. д-р Монева - Петрова е специализант по „Гастроентерология“ в Клиника по вътрешни болести на МБАЛ гр. Варна към ВМА – София, а от 09.10.2020г. е зачислена за докторант в редовна форма на обучение по докторска програма „Гастроентерология“ към Втора катедра „Вътрешни болести“ на МУ – Варна.

Д-р Монева - Петрова се стреми да надгражда своите знания и клинични умения. Преминала е курс на обучение по „Медицинско осигуряване при бедствия и кризи с голям брой пострадали“, както и теоретично обучение – Основен курс по следните пет модула на обучение: „Долна гастроинтестинална ендоскопия – РРС с биопсии“; „Горна гастроинтестинална ендоскопия – ФГС с биопсия“; „Долна гастроинтестинална ендоскопия – ФСС с биопсия“; „Долна гастроинтестинална ендоскопия – ФКС с биопсия“; „Ентероскопия/ капсулна ендоскопия“. Преминала е също и практическо обучение по модул „Спешна медицина“. Владее английски и руски език.

## 2. Актуалност на проблема

Възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ) са сред научните предизвикателства на съвременната медицина. Въпреки прогреса в познанието ни, все още етиологията и редица аспекти от патогенезата на ВЧЗ остават неизвестни. В последните години нараства изследователският интерес за ролята на затлъстяването при протичането и лечението на ВЧЗ. Нови проучвания показваха, че наднорменото тегло увеличава риска за развитие на болест на Крон (БК). Адипоцитната хипертрофия на интраабдоминалната мастна тъкан води до метавъзпаление, което индуцира множество провъзпалителни медиатори, включително тумор некрозис фактор алфа (TNF- $\alpha$ ), интерлевкин-6 (IL-6) и лептин. Метавъзпалението е възможно да допринася за прогресиране на ВЧЗ, но данните за ефекта на затлъстяването върху протичането на ВЧЗ са оскъдни и твърде противоречиви. Това се отнася и за проучванията на влиянието на затлъстяването върху терапевтичния отговор. Именно на тези актуални и значими клинични проблеми е посветен представеният дисертационен труд. Той се явява първото, задълбочено проучване по този въпрос в нашата страна.

## 3. Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертацията е в обем 180 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 оцени затлъстяването при пациенти с хронични възпалителни болести на червата (болест на Крон и язвен колит). Логично са изведени 5 конкретни и изпълними **задачи**, които са пряко свързани с постигане на поставената цел.

**Материал и методи:** Проучени са общо 78 болни с ВЧЗ, преминали през Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна от 02.2021г. до 11.2022г. Болните са разделени в две групи: с БК 40 (20 с активна БК и 20 в ремисия) и с ЯК 38 (16 с активен ЯК и 22 в ремисия). Извършено е комплексно и прецизно характеризиране на пациентите посредством подходящо подбрани съвременни методи за изследване – клинични, лабораторни, образни ендоскопски и морфологични. Всяка от групите е детайлизирана по пол, възраст, активност на болестта и прилаганото лечение, както и наличие на интестинални усложнения и екстраинтестинални прояви. При всички участници е изследвано нивото на серумната експресия на miRNAs: hsa-miR-17-5p, hsa-miR-29a-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-155-5p и контрола cel-miR-39-3p и human Lipocalin-2/NGAL. Подробно са описани конкретните работни протоколи, както и вида на използваните китове с цитирани каталожни номера. Изследван е също липиден профил и са извършени антропометрични изследвания.

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 прагови стойности на miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL при лица с нормално телесно тегло, те са изчислени от авторката за нуждите на проведеното от нея проучване. Д-р Монева - Петрова установява, че експресията на панела от разглежданите miRNAs според антропометричните показатели за оценка на затлъстяването се различава при пациентите с БК и ЯК. Свърхекспресията на hsa-miR-17-5p се свързва с ЯК, активността на заболяването, както и със затлъстяване и възраст на пациента над 40 г. Понижената експресия на hsa-miR-29a-5p пък се свързва с ЯК и постигната ремисия, затлъстяване и мъжки пол. Авторката наблюдава понижена експресия на hsa-miR-142-3p при пациенти с БК, възраст над 40 г. и мъжки пол, както и свърхекспресия на hsa-miR-155-5p при пациенти с БК и постигната ремисия, затлъстяване и женски пол. Понижената експресия на human Lipocalin-2/NGAL при ЯК се свързва със затлъстяването. Д-р Монева – Петрова показва, че обезитетът при болни с ВЧЗ на лечение с биологични медикаменти е рисков фактор за непостигане на ремисия, оценена чрез експресията на hsa-miR-29a-5p и hsa-miR-155-5p. Освен това затлъстяването при пациентите с БК е рисков фактор за непостигане на ремисия, оценена чрез експресията на hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p. При пациенти с ЯК на биологично лечение, ИТМ над 25 kg/m<sup>2</sup> и Mayo score под 2 са предпоставка за постигане на ремисия, оценена чрез серумната експресия на hsa-miR-17-5p, hsa-miR-29a-5p, hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p. В допълнение оценката на затлъстяването и активността на двете заболявания при конвенционална терапия с 5-ASA, имunosупресори и/или кортикостероиди не показва съществена корелация с изследвания панел miRNAs и нивото на human Lipocalin-2/NGAL.

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

Дисертационният труд завършва с 14 **извода**, които са логично следствие на резултатите. Приемам направените изводи и изведените приноси. За първи път у нас се извършва антропометрична характеристика на пациентите с ВЧЗ и затлъстяване и е изследван панел от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL за оценка на болните с ВЧЗ със затлъстяване като е описана експресията на тези показатели спрямо прилаганата терапия и ИТМ у български пациенти с ВЧЗ.

Във връзка с дисертационния труд е разработен научно-изследователски проект, който е приет и финансиран от Фонд „Наука“ към Медицински университет – Варна. Реализирани са общо 4 публикации: 2 - на български и 2 – на английски език. Част от резултатите са представени на национални и международни научни форуми. 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 Мирела Монева - Петрова 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 приноси. Част от резултатите са пионерски за нашата страна. 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 Мирела Радкова Монева - Петрова образователната и научната степен „доктор“.

30.06.2023г.

София

  
.....  
/проф. д-р Деян Желев, д.м.н./