



Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
Факултет „Медицина“
Втора катедра „Вътрешни болести“

Д-Р МИРЕЛА РАДКОВА МОНЕВА – ПЕТРОВА

**ЗАТЛЪСТЯВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ
БОЛЕСТИ НА ЧЕРВАТА**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен „Доктор“

Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление 7.1. Медицина
Докторска програма: „Гастроентерология“

Научен ръководител:

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

Варна, 2023

Дисертационният труд съдържа 178 стандартни страници и е онагледен с 36 таблици и 92 фигури. Литературната справка включва 356 литературни източника, от които 5 на кирилица и 351 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Втора катедра „Вътрешни болести“ при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 26.04.2023 г.

Външни членове:

1. Проф. д-р Ваня Александрова Герова – Нанкова, д.м.
2. Проф. д-р Деян Тонев Желев, д.м.н.
3. Проф. д-р Ивайло Петров Въжаров, д.м.

Резервен външен член:

1. Проф. д-р Красимир Антонов Антонов, д.м.н.

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Миглена Димитрова Георгиева, д.м.
2. Проф. д-р Антон Божидаров Тончев, д.м.н

Резервен вътрешен член:

1. Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, д.м.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 26.07.2023 г. от 11 часа във Факултет по медицина – гр. Варна на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ – Варна и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет – Варна.

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ	6
II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА	8
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	9
IV. РЕЗУЛТАТИ	15
V. ДИСКУСИЯ	97
ИЗВОДИ.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ПРИНОСИ	114
ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	115
УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ.....	116

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БК	Болест на Крон
БМТ	Бяла мастна тъкан
ВМТ	Висцерална мастна тъкан
ГИТ	Гастроинтестинален тракт
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина
ЗД-Т2	Захарен диабет тип 2
иРНК	Информационна рибонуклеинова киселина
ИТМ	Индекс на телесна маса
КМТ	Кафява мастна тъкан
КПСи	Короноподобни структури
МС	Метаболитен синдром
НАМЧБ	Неалкохолна мастна чернодробна болест
ПМТ	Подкожна мастна тъкан
рРНК	Рибозомна рибонуклеинова киселина
ССЗ	Сърдечносъдови заболявания
тРНК	Транспортна рибонуклеинова киселина
ФКП	Фекален калпротектин
ХВБЧ	Хронични възпалителни болести на червата
ЯК	Язвен колит
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс
АJ	Адхезивни връзки
АJС	Апикален съединителен комплекс
АРС	Антиген-представящи клетки
AZA	Азатиоприн
ВАТ	Кафява мастна тъкан
CDEIS	Ендоскопски индекс на тежестта на болестта на Крон
CRP	С-реактивен протеин
СТ	Компютърна томография
DC	Дендритни клетки
FCP	Фекален калпротектин
HDL	High-density lipoprotein
HR	Hazard ratio

IBD	Хронични възпалителни болести на червата
IDF	Международна федерация по диабет
IF	Чревна недостатъчност
IFN-g	Гама-интерферон
IECs	Чревни епителни клетки
IL	Интерлевкин
IPAA	Илео-анална пауч анастомоза
LPS	Липополизахариди
MDP	Мурамил дипептид
miRNAs	Микрорибонуклеинови киселини
MP	6-меркаптопурин
ncRNA	Некодираща рибонуклеинова киселина
NGAL	Неутрофилна желатиназа
NOD2	Нуклеотид-свързващ олигомеризиращ домейн
OR	Odds ratio
pre-RNA	Прекурсорна miRNA
pri-miRNA	Първична miRNA
PRR	Рецептори за разпознаване на образи
RIPK2	Рецепторно взаимодействаща серин/треонин киназа 2
RISC	РНК-индуциран заглушаващ комплекс
RNAi	РНК интерференция
scRNA	Малки цитоплазмени рибонуклеинови киселини
siRNAs	Малки интерфериращи рибонуклеинови киселини
snoRNA	Малки ядръцеви рибонуклеинови киселини
snuRNA	Малки ядрени рибонуклеинови киселини
STAT	Сигнален трансдюсер и активатор на транскрипция
TJ	Тесни връзки
UTR	3'-нетранслираните региони
WAT	Бяла мастна тъкан
human Lipocalin-2/	Липокалин 2
NGAL	
TNF-α	Тумор некрозис фактор алфа

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Същността на етиологията и патогенезата на хроничните възпалителни болести на червата (ХВБЧ) все още не са напълно изяснени. При индивиди с определени генетични мутации в присъствието на един неизвестен пусков механизъм се развива дисбиоза, нарушаване на епителната бариера на гастроинтестиналния тракт (ГИТ), бактериална транслокация, която дразни имунната система, и предизвикват лавинообразно секретиране на проинфламаторни цитокини при намалено и/или липсващо отделяне на антивъзпалителни фактори [148, 241, 277]. Контролът, мониторирането, както и кои фактори влияят на имуномедираното възпаление все още се явяват голямо предизвикателство пред гастроентеролозите [137].

Традиционно много клиницисти 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 появиха данни, че повишената честота на обезитет 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 допринася 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 [241]. Увеличаването на тези възпалителни медиатори може да се отрази в повишени нива на С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин (FCP) [65].

Влиянието на затлъстяването върху ефикасността на терапията, свързана с ХВБЧ, остава не добре проучена област, въпреки че данните от други автоимунни заболявания предполагат, че затлъстяването

води до неоптимален отговор на терапията, бърз клирънс на биологичните агенти и съответно ниски плазмени концентрации. Ето защо се появи 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.

II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА

2.1. Цел

Целта на настоящото изследване е да се оцени затлъстяването при пациенти с хронични възпалителни болести на червата (болест на Крон и язвен колит).

2.2. Задачи

1. Да се изследват някои антропометрични характеристики при пациенти с болест на Крон и язвен колит със затлъстяване.

2. Да се изследва експресията на панел от miRNAs при пациенти с болест на Крон и язвен колит според ИТМ.

3. Да се изследва експресията на human Lipocalin-2/NGAL при пациенти с болест на Крон и язвен колит.

4. Да се оцени възпалението при IBD пациенти със затлъстяване посредством съпоставяне на някои антропометрични показатели, нива на панел от циркулиращи miRNAs и серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL.

5. Да се оценят 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.

2.3. Хипотеза

Експресията на панел от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL може да послужи като надежден неинвазивен маркер за оценка на активността и проведеното лечение при пациенти с БК и ЯК с наднормено тегло и затлъстяване.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Предмет на проучването

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.

3.2. Обект на изследване

Седемдесет и осем 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 г. до 11.2022 г.

3.3. Конкретни проучвания

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.

Използваният материал за изследване на miRNAs е кръвен серум. Кръвният серум е получен чрез венепункция със затворена система BD Vacutainer™ SST™ II Advance 5 ml (Becton Dickinson, САЩ), като след пробовземането кръвта е оставена да се съсери на стайна температура за 30 минути, след което е центрофугирана при 1500×g за 15 минути на стайна температура и серумът е отделен и разпределен на порции от 500 µl и съхранен до извършване на анализа при температура -80° C.

Изолиране на miRNAs бе извършено от 200 µl серум чрез готов търговски набор miRNeasy Serum/Plasma Kit (50), каталожен №217184 (QIAGEN, Германия) според протокола на производителя, като за нормализационен контрол към всяка серумна проба е прибавена 3,5 µl (1,6×10⁸ копия на µl) контролна miRNA *C. elegans* miR-39: miRNeasy Serum/Plasma Spike-In Control, каталожен №219610 (QIAGEN, Герма-

ния), и пробите са елуирани в 25 μl свободна от РНКази вода.

След това всяка от пробите е подложена на обратна транскрипция чрез готов търговски набор miRCURY LNA RT Kit, каталожен №339340 (QIAGEN, Германия) според протокола на производителя от 1,0 μl елуирана miRNA в краен обем 10 μl и инкубация при температура 42° C за 60 минути и инактивиране на ензима при температура 95° C за 5 минути.

След това всяка от пробите е подложена на количествена полимеразна реакция в реално време (RealTime PCR) чрез готов търговски набор miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit (200) и (600), каталожни номера №339345 (200) и №339346 (600) (QIAGEN, Германия) и готови праймери miRCURY LNA miRNA PCR Assay, каталожен номер №339306 (QIAGEN, Германия) според протокола на производителя: 0,1 μl комплементарна ДНК (cDNA) в 10 μl реакции в двукратни повторения за 6 таргетни miRNAs в 96 кладенчеви плаки. Използваните праймери miRCURY LNA miRNA PCR Assay, каталожен №339306 (QIAGEN, Германия) са както следва (в скоби е посочен референтният номер GeneGlobe на QIAGEN): cel-miR-39-3p (YP00203952), hsa-miR-142-3p (YP00204291), hsa-miR-29a-5p (YP00204430), hsa-miR-146a-5p (YP00204688), hsa-miR-17-5p (YP02119304), hsa-miR-155-5p (YP02119311). Използваните температурни параметри са както следва: задържане за 2 минути при 95° C за активиране на ензима; 40 цикъла от 10 секунди при 95° C; 60 секунди при 56° C с флуоресцентно отчитане; анализ на крива на топене за доказване на специфичността на амплификацията: първоначална денатурация за 15 секунди при 95° C и охлаждане до 60° C за 60 секунди и повишаване до 95° C със скорост +0,05° C за секунда и флуоресцентно отчитане. Анализът е извършен на инструмент QuantStudio Dx на фирмата Applied Biosystems (USA) и е отчетен прагов цикъл (Ct) за всяка проба.

Използваните праймери miRCURY LNA miRNA PCR Assay (100), каталожен №218300 (QIAGEN, Германия) са както следва (в скоби е посочено името и референтният номер):

- hsa-miR-17-5p (MIMAT0000070:5'CAAAGUGCUUACAGUGC AGGUAG; GeneGlobe ID – YP02119304),
- hsa-miR-29a-5p (MIMAT0004503:5'ACUGAUUUCUUUUGGU GUUCAG; GeneGlobe ID – YP00204430),
- hsa-miR-146a-5p (MIMAT0000449:5'UGAGAACUGAAUCCA UGGGUU; GeneGlobe ID – YP00204688),
- hsa-miR-142-3p (MIMAT0000434:5'UGUAGUGUUUCCUACU UUAUGGA; GeneGlobe ID – YP00204291),
- hsa-miR-155-5p (MIMAT0000646:5'UUA AUGCUAAUCGUGA UAGGGGUU; GeneGlobe ID – YP02119311),
- cel-miR-39-3p (MIMAT0000010: 5'UCACCGGGUGUAAAUCAGCUUG; GeneGlobe ID – YP00203952).

Използваните температурни параметри са както следва: задържа-не за 15 минути при 95° C за активиране на ензима; 40 цикъла от 15 секунди при 94° C; 30 секунди при 70° C с флуоресцентно отчитане; анализ на крива на топене за доказване на специфичността на амплификацията: първоначална денатурация за 15 секунди при 95° C и охлаждане до 55° C за 60 секунди и повишаване до 95° C със скорост +0.05° C за секунда и флуоресцентно отчитане. Анализът е извършен на инструмент QuantStudio Dx на фирмата Applied Biosystems (USA) и е отчетен прагов цикъл (Ct) за всяка проба.

Пробите от всички участници IBD пациенти и здрави доброволци са получили идентификационен номер, който не съдържа чувствителни данни за пациента.

За постигане на научно-изследователската цел и за решаване на предварително формулираните задачи са проучени и анализирани данните от пациенти с IBD, на които са извършени изследвания по стандартния клиничен подход: анамнеза на болестта и съпътстващите заболявания, физикален преглед, абдоминална ехоскопия, КТ ентенография или МР-ентенография (за пациенти с БК и при началото на IBD), илеоколоноскопия, с оглед оценка на ендоскопската активност и морфологично изследване. Въз основа на тези данни е поставена диагнозата БК или ЯК и тези пациенти получават терапия с месала-

зин, кортикостероиди, азатиоприн или биологично лечение.

50 IBD пациенти са изследвани проспективно в период на активност или ремисия за нива на серумна 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.

На всички 78 IBD пациенти е изследвано проспективно в период на активност или ремисия за нива на серумна експресия на human Lipocalin-2/NGAL.

Нивата на human Lipocalin-2/NGAL са определени в кръвен серум чрез готов тестов набор human Lipocalin-2/NGAL ELISA Kit, каталожен номер RD191102200R, на фирмата BioVendor, Чешка република, с чувствителност (праг на откриване) 0,02 ng/ml и линеен обхват 0,3–10 ng/ml. Материалът за изследване е серум, взет със затворена система за отделяне на серум с гел Vacutainer SST II Advance на фирмата Beckton Dickinson. След венепункцията кръвта е оставена за 30 минути на стайна температура, за да се осъществи кръвосъсирването, и след това серумът е отделен чрез центрофугиране за 15 минути при 1 500×g и е съхранен при температура –80° C до извършването на анализа. Анализът на human Lipocalin-2/NGAL е осъществен според протокола на производителя, като е спазена препоръката за 30-кратно разреждане на серумите. Концентрацията на human Lipocalin-2/NGAL в ng/ml е изчислена на базата на съответните стандарти чрез 5 параметрична логистична нелинейна регресия чрез софтуер GraphPad Prism, версия 9.5.1 на фирмата GraphPad Software.

Всяка група от изследваните пациенти е детайлизирана по пол, възраст, активност на болестта и прилаганото лечение, наличие на интестинални усложнения (ИУ – субилеус, илеус, фистулизация, абсцедиране, стеноза) и екстраинтестинални прояви (ЕИП – артропатия, стеатоза, хепатит, холелитиаза, желязодефицитна анемия, дефицит на В12, малабсорбция, еритема нодозум, пиодерма гангренозум, афтозен стоматит, очни прояви). При всички пациенти заболяването е доказано чрез клинични, ендоскопски, образни (трансверзални – абдоминална ехоскопия и/или КТ ентерография, МР-ентерография) и морфологични критерии. Разпределението според локализация (L/E) е

извършено чрез Монреалската класификация. Оценка на активността при пациентите с БК е извършена чрез Crohn's Disease Activity Index (CDAI), при пациентите с ЯК чрез Монреалската класификация за тежест (severity, S) и Partial Mayo score (ендоскопски Mayo score).

3.4. Методи, приложени за реализиране на целта и задачите на изследването

3.4.1. Клинико-лабораторни изследвания

Извършено бе количествено измерване на ниво на серумна 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 при IBD пациенти с болест на Крон в активност и ремисия и при язвен колит в активност и ремисия.

Изследване на липидния профил: триглицериди, общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, VLDL-холестерол.

3.4.2. Антропометрични измервания

- ИТМ
- Обиколка на талията
- Съотношение обиколка на талия/ръст
- Измерване на кожна гънка с калиперомер

ИТМ. Методология: ИТМ представлява отношението на телесното тегло (kg) към ръста (m^2). $ИТМ = \frac{\text{телесната маса (kg)}}{\text{ръст (m)}^2}$. Изчислението му изисква измерване на телесното тегло с точност до 0,1 kg и ръста на пациента без обувки и с леко облекло [3].

Обиколка на талията. Методология: съобразно протокола на СЗО обиколката на талията се измерва с неразтеглив, пластичен метър, поставен на нивото на хоризонталната равнина, намираща се по средата между горната граница на илиачната кост и долната граница на 10-тото ребро в края на нормално спокойно издишване. Отношението обиколка на талията/ръст (waist/height ratio-WHtR) при възрастни се препоръчва гранична стойност под -0,5 [322].

Измерване на кожна гънка с калиперомер. Методология: измерването на коремната кожна гънка се извършва по линията през пъпната ямка чрез хоризонтално повдигане на 3 cm странично и 1

ст по-ниско от пъпа. Заляга в първата препоръка на съвместното ръководство по клинично хранене и метаболизъм при гастроинтестиналните и чернодробни заболявания, издадено през септември 2022 година с общо 19 препоръки за IBD пациентите [28, 343].

3.4.3. Статистически методи

- Дисперсионен анализ (ANOVA)
- Вариационен анализ
- Корелационен анализ
- Регресионен анализ
- Анализ за оценка на риска
- ROC curve анализ
- Сравнителен анализ (оценка на хипотези)
- Графичен и табличен метод на изобразяване на получените резултати

При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост $p < 0.05$ при доверителен интервал 95%.

Относителната концентрация на изследваните таргетни miRNAs е изчислена чрез $\Delta\Delta Ct$ метод [190] спрямо референтна miRNA – нормализационен контрол *C. elegans* miR-39 спрямо референтна проба – представена от средноаритметична стойност на Ct, на всички индивиди от контролната група е изчислена чрез Microsoft Office Excel 2016 и е представена като отношение спрямо референтна проба.

$$\Delta CT = CT - CT_0 \quad \Delta\Delta CT = \Delta CT - \Delta CT_{control} \quad FC = 2^{-\Delta\Delta CT},$$

Където: CT – Cycle Threshold

FC – Fold Change

Данните са обработени с SPSS v. 20.0 за Windows.

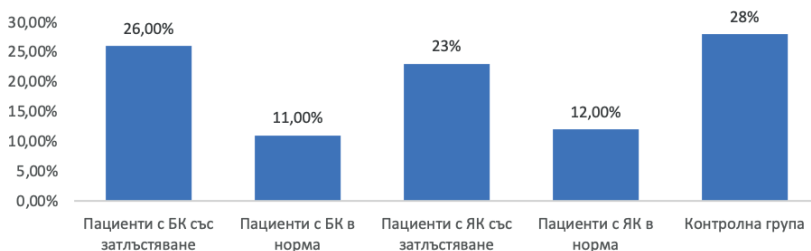
Клиничното проучване е проведено след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания при МУ-Варна – протокол/решение №100, заседание на 25.02.2021 г. Всички участници в изследването са подписали информирано съгласие.

Изследването е финансирано по проект към Фонд „Наука“ към Медицински университет – Варна, проект № 20002 „Метаболитен синдром при пациенти с възпалителни заболявания на червата“.

IV. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Характеристика на изследваните групи и определяне на праговите стойности на miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL

За периода февруари 2021 – ноември 2022 са проведени изследвания с пет miRNAs и една контролна miRNA и human Lipocalin-2/NGAL при 108 лица, които са разпределени в пет групи (Фиг. 1).



Фиг. 1. Разпределение на групите, участващи в проучването

Лицата в контролната група са подбрани по точно определени критерии за здрави лица – с нормално тегло, без придружаващи заболявания, лица, които не пушат и не приемат медикаменти. Средната възраст на здравите контроли е $26.2 \text{ г.} \pm 6.2 \text{ г.}$ (18–42 г.), като разпределението по пол е равномерно (50:50 мъже:жени).

На табл. 1 е представена обща характеристика на изследваните лица от клиничната група. Не се установява съществена разлика според изследваните показатели между пациентите с ЯК и БК, което прави съпоставими резултатите от последващите анализи.

Тъй като липсват валидирани прагови стойности на miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL при лица с нормално телесно тегло, такива бяха изчислени за нуждите на настоящото изследване.

Табл. 1. Обща характеристика на изследваните лица

Показател		Язвен колит (n=38)	Болест на Крон (n=40)	P value
Възраст, год. (mean±SD, range)	Моментна	42.3±15.0 (18–75)	42.8±14.8 (20–69)	>0.05
	Начало на оплакванията	32.2±10.8 (12–55)	34.7±13.6 (10–66)	>0.05
	Поставяне на диагноза	34.4±12.3 (12–63)	36.4±12.3 (16–66)	>0.05
Пол	Мъже	16/42.1%	22/55.0%	>0.05
	Жени	22/57.9%	18/45.0%	
Давност на IBD, мес.	(mean±SD, range)	128.5±105.0 (5–504)	113.7±78.1 (4–342)	> 0.05
CRP	(mean±SD, range)	10.9±16.9 (0.58–71.5)	10.3±14.9 (0.2–79.7)	>0.05
	< 5 mg/l	20/54.1%	18/47.4%	>0.05
	> 5 mg/l	17/45.9%	20/52.6%	
FCP	(mean±SD, range)	406.25±504.28 (1–2000)	282.52±434.73 (2–1745,50)	>0.05
	< 50µg/g	11/37.9%	9/33.3%	>0.05
	> 50µg/g	18/62.1%	18/66.7%	
Кръвна захар на гладно	(mean±SD, range)	5.27±0.75 (3.50–7.20)	5.41±0.97 (4–7.96)	>0.05
Триглицериди	(mean±SD, range)	1.93±1.85 (0.63–9.19)	1.77±0.96 (0.45–4.85)	>0.05
Общ холестерол	(mean±SD, range)	5.06±1.34 (2.21–9.19)	4.67±1.53 (2.11–7.84)	>0.05
HDL- холестерол	(mean±SD, range)	1.30±0.29 (0.74–1.84)	1.29±0.41 (0.58–2.81)	>0.05
LDL- холестерол	(mean±SD, range)	3.05±1.08 (1.35–6.50)	2.66±1.01 (0.86–4.45)	>0.05
Фибриноген	(mean±SD, range)	3.61±0.92 (2.10–5.66)	3.78±1.18 (1.89–6.63)	>0.05
ИТМ	(mean±SD, range)	28.0±6.5 (16.7–50.5)	27.7±6.7 (14.7–44.7)	>0.05
	< 25 kg/m ²	13/34.2%	12/30.0%	>0.05
	> 25 kg/m ²	25/65.8%	28/70.0%	
Активност/ Ремисия	Активност	16/42.1%	20/50.0%	>0.05
	Ремисия	22/57.9%	20/50.0%	>0.05

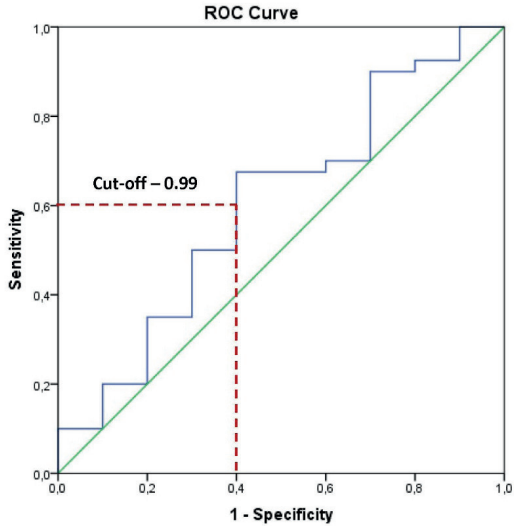
Тегло, кг. (mean±SD, range)	Моментно	81.55±23.84 (47–188)	79.83±21.07 (40.4–118.75)	>0.05
	Поставяне на диагнозага	75.2±22.8 (45–136)	73.6±21.4 (37–120)	>0.05
	Разлика	7.28±15.3 (-27.15–58)	8.25±12.9 (-14.6–44.55)	>0.05
Обиколка на талията, см (mean±SD, range)		95.14±16.3 (67–155)	95.87±15.8 (65–123)	>0.05
Размер на коремната гънка, мм (mean±SD, range)		28.16±10.9 (5–60)	27.67±11.6 (3–58)	>0.05
Биологична терапия	Няма	14/36.8%	12/30.0%	>0.05
	Анти-TNF	19/50.0%	25/62.5%	
	Антиинтегрин	5/13.2%	3/7.5%	

На табл. 2 са представени праговите стойности (Cut-off) на експресията на изследваните miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL за разграничаване на пациенти с IBD със затлъстяване от такива с нормално телесно тегло. На тази таблица също така е представена чувствителността и специфичността на съответната miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL.

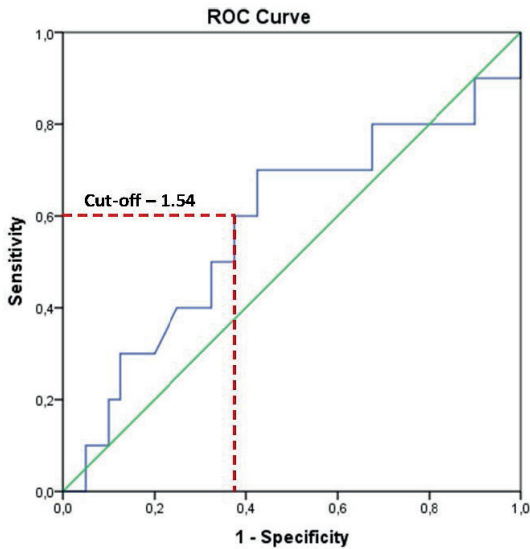
Табл. 2. Прагова стойност на циркулиращи miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL при лица с нормално телесно тегло

miRNAs	Cut-off	AUC 95% CI	P value	Чувствителност/ Специфичност
hsa-miR-17-5p	0.99	0.603 (0.400–0.805)	< 0.05	60.0%/60.0%
hsa-miR-29a-5p	1.54	0.580 (0.366–0.794)	< 0.05	60.0%/62.5%
hsa-miR-142-3p	1.15	0.605 (0.382–0.828)	< 0.05	60.0%/60.0%
hsa-miR-146a-5p	1.06	0.518 (0.319–0.716)	< 0.05	50.0%/50.0%
hsa-miR-155-5p	1.32	0.513 (0.314–0.711)	< 0.05	52.5%/60.0%
human Lipocalin-2/ NGAL	63.15	0.626 (0.486–0.766)	< 0.05	60.0%/60.4%

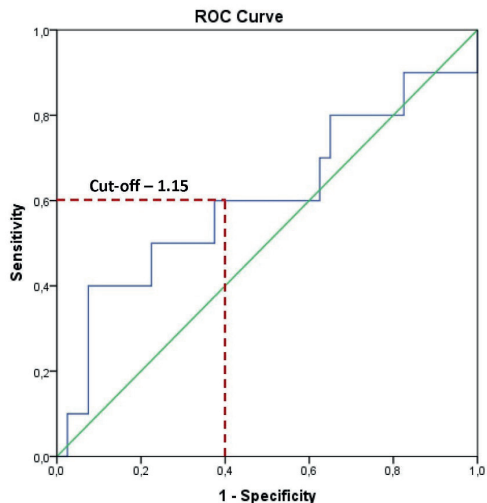
На следващите фигури са представени ROC curves на изследваните циркулиращи miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL .



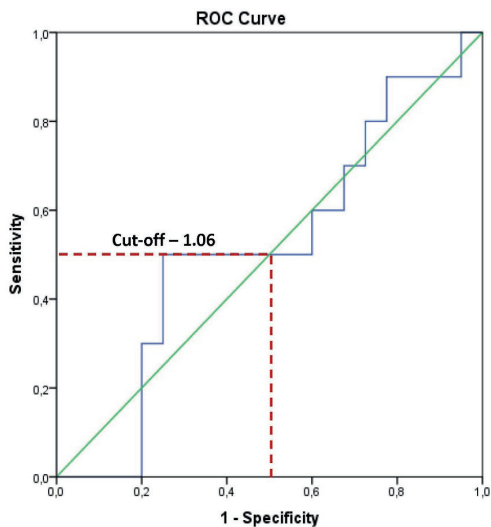
Фиг. 2. ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на експресията на hsa-miR-17-5p за разграничаване на IBD пациенти със затлъстяване



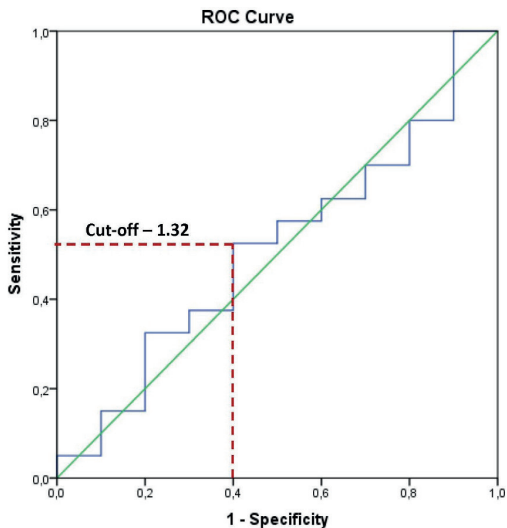
Фиг. 3. ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на експресията на hsa-miR-29a-5p за разграничаване на IBD пациенти със затлъстяване



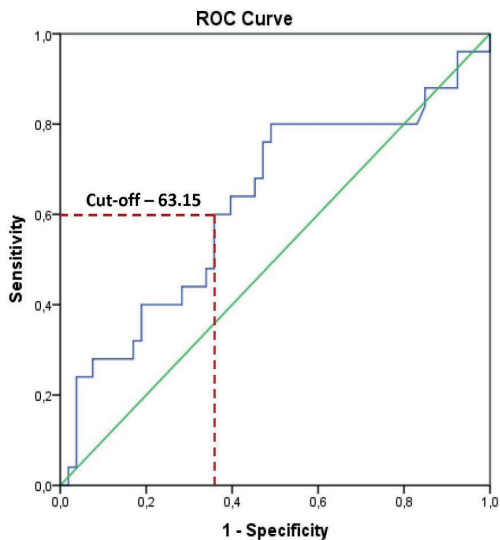
Фиг. 4. ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на експресията на hsa-miR-142-3p за разграничаване на IBD пациенти със затлъстяване



Фиг. 5. ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на експресията на hsa-miR-146a-5p за разграничаване на IBD пациенти със затлъстяване



Фиг. 6. ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на експресията на hsa-miR-155-5p за разграничаване на IBD пациенти със затлъстяване



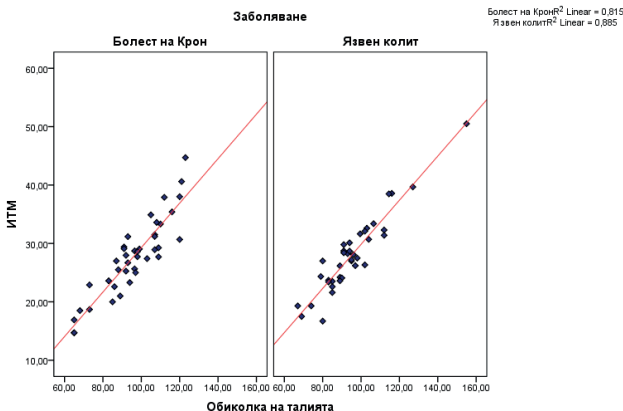
Фиг. 7. ROC curve анализ за определяне на праговата стойност на експресията на human Lipocalin-2/NGAL за разграничаване на IBD пациенти със затлъстяване

4.2. Антропометрични характеристики при пациенти с болест на Крон и язвен колит със затлъстяване

При пациенти с БК се установява слаба към умерена зависимост между ИТМ и възрастта на пациентите ($r=0.245$; $p=0.047$), докато подобна зависимост не се наблюдава при пациенти с ЯК.

От друга страна се установява, че ИТМ корелира с активност на болестта при пациентите с ЯК ($r=0.292$; $p=0.045$). Подобна зависимост не се установява при пациентите с БК.

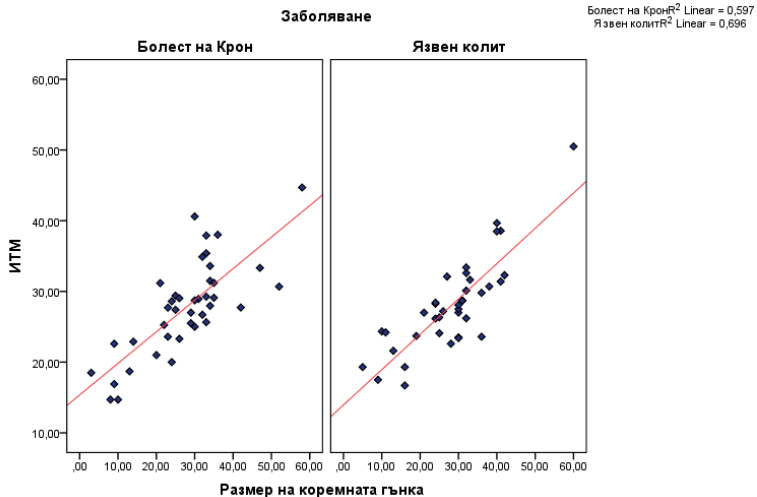
Установена е правопрпорционална силна зависимост между ИТМ и обиколката на талията както при пациентите с БК, така и при пациентите с ЯК (съответно $r=0.903$; $p<0.001$ за БК и $r=0.941$; $p<0.001$ за ЯК) (Фиг. 8).



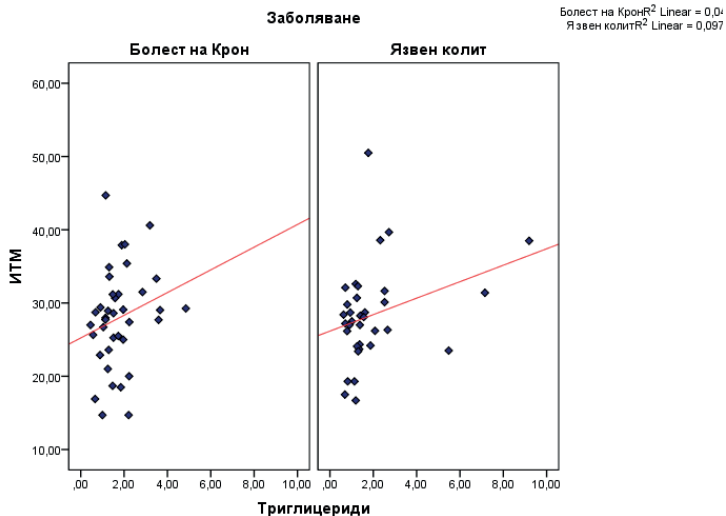
Фиг. 8. Корелационен анализ между ИТМ и обиколката на талията при пациентите с БК и ЯК

Силна правопрпорционална зависимост се установява и между ИТМ и размера на коремната гънка и при двете групи пациенти (съответно $r=0.773$; $p<0.001$ за БК и $r=0.834$; $p<0.001$ за ЯК) (Фиг. 9).

Не се установява зависимост между ИТМ и кръвната захар на гладно, но се наблюдава умерена правопрпорционална зависимост между ИТМ и нивата на триглицеридите при пациенти с ЯК ($r=0.312$; $p=0.043$), докато при тези с БК корелацията е слаба ($r=0.221$; $p=0.024$) (Фиг. 10).

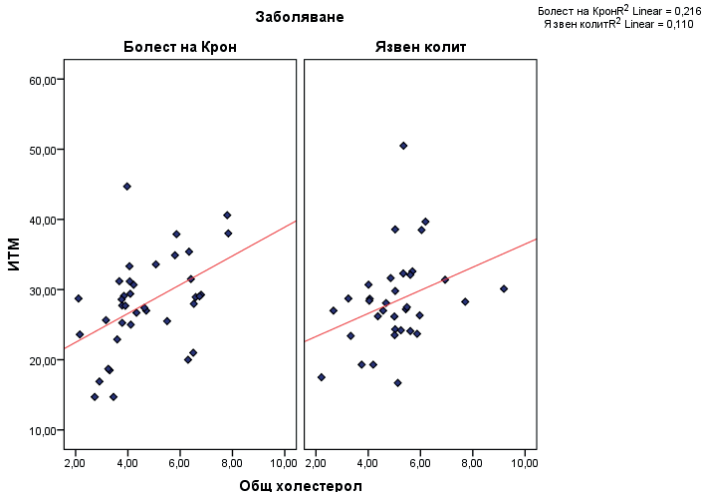


Фиг. 9. Корелационен анализ между ИТМ и размера на коремната гънка при пациентите с БК и ЯК



Фиг. 10. Корелационен анализ между ИТМ и нивата на триглицеридите при пациентите с БК и ЯК

ИТМ корелира правопрпорционално умерено с общия холестерол и при двете групи пациенти, като при пациентите с БК се наблюдава по-силна зависимост в сравнение с пациентите с ЯК (съответно $r=0.332$; $p=0.05$ за ЯК и $r=0.465$; $p=0.003$ за БК) (Фиг. 11).

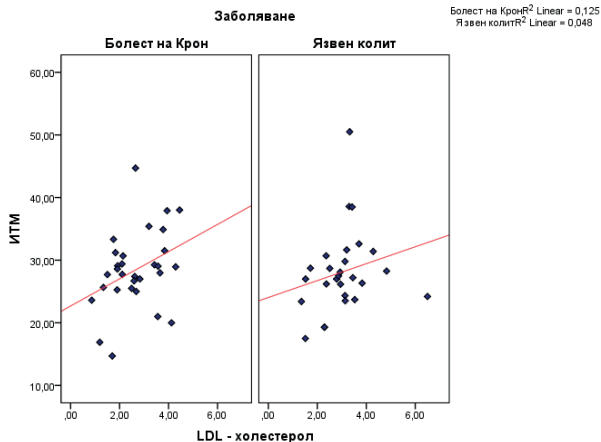


Фиг. 11. Корелационен анализ между ИТМ и нивата на общия холестерол при пациентите с БК и ЯК

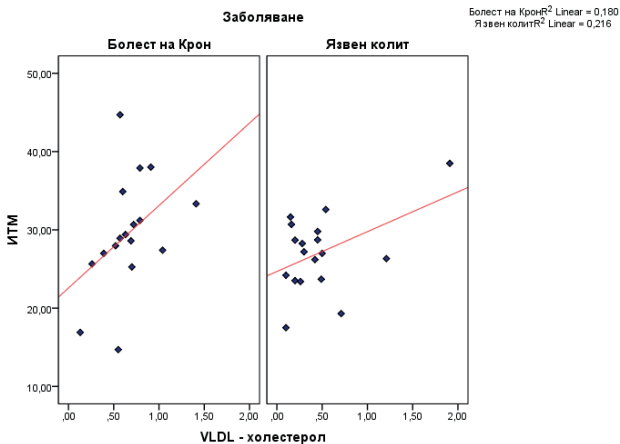
В настоящото проучване не се установява зависимост между HDL-холестерола и ИТМ, но слаба към умерена правопрпорционална зависимост се наблюдава при корелациите между ИТМ и LDL-холестерола (съответно $r=0.219$; $p=0.037$ за ЯК и $r=0.354$; $p=0.038$ за БК) (Фиг. 12).

ИТМ корелира правопрпорционално умерено с нивата на VLDL-холестерол както при пациентите с ЯК, така и при пациентите с БК (съответно $r=0.465$; $p=0.042$ за ЯК и $r=0.424$; $p=0.039$ за БК) (Фиг.13).

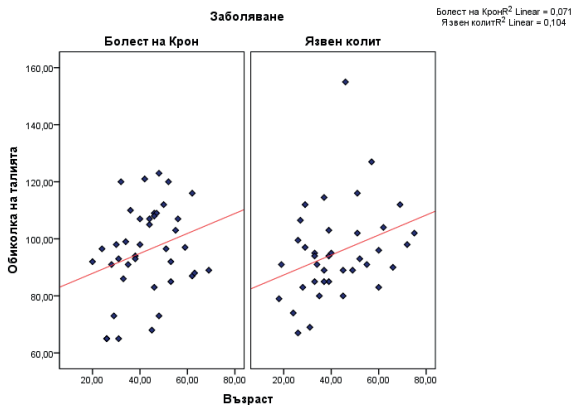
Изследването на зависимостта на друг антропометричен показател – обиколка на талията и възрастта при пациентите с IBD, се показва правопрпорционална умерена зависимост при пациентите с ЯК ($r=0.323$; $p=0.048$) и слаба зависимост при пациентите с БК ($r=0.267$; $p=0.046$) (Фиг. 14).



Фиг. 12. Корелационен анализ между ИТМ и нивата на LDL-холестерол при пациентите с БК и ЯК



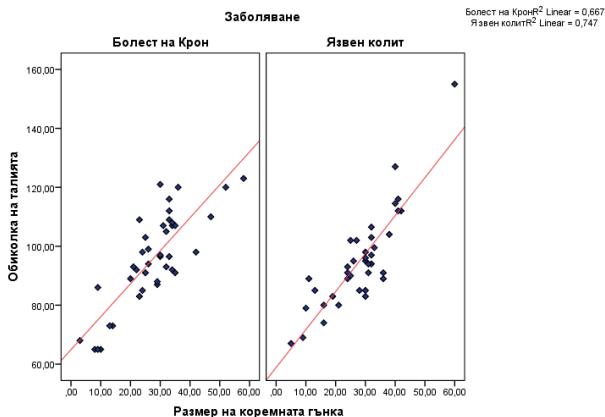
Фиг. 13. Корелационен анализ между ИТМ и нивата на VLDL-холестерол при пациентите с БК и ЯК



Фиг. 14. Корелационен анализ между обиколката на талията и възрастта при пациентите с БК и ЯК

Не се установява зависимост между обиколката на талията и активността и давността на заболяването.

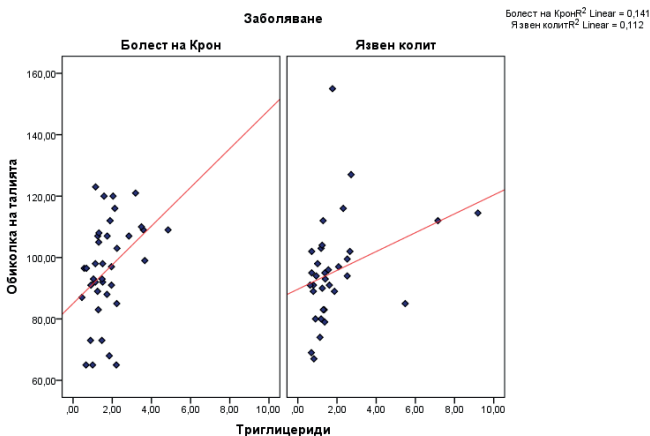
Силна правопрпорционална зависимост се наблюдава при анализа на връзката между обиколката на талията и размера на коремната гънка както при пациентите с ЯК, така и при пациентите с БК (съответно $r=0.864$; $p<0.001$ за ЯК и $r=0.817$; $p<0.001$ за БК) (Фиг. 15).



Фиг. 15. Корелационен анализ между обиколката на талията и размера на коремната гънка при пациентите с БК и ЯК

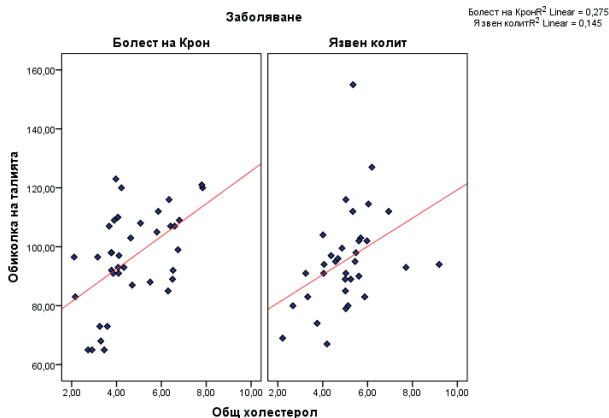
Не се установява зависимост между обиколката на талията и нивата на кръвна захар на гладно, фибриногена и CRP.

Изследването на връзката между нивата на триглицеридите и обиколката на талията показва наличието на правопрпорционална умерена зависимост както при пациентите с ЯК ($r=0.335$; $p=0.043$), така и при тези с БК ($r=0.376$; $p=0.020$) (Фиг. 16).



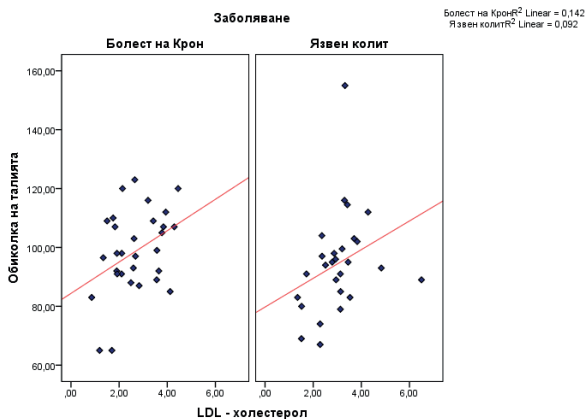
Фиг. 16. Корелационен анализ между обиколката на талията и нивата на триглицеридите при пациентите с БК и ЯК

От друга страна се установява умерена правопрпорционална зависимост между обиколката на талията и нивата на общия холестерол при пациентите с ЯК ($r=0.381$; $p=0.026$), докато при пациентите с БК зависимостта е значителна ($r=0.524$; $p=0.001$) (Фиг. 17).



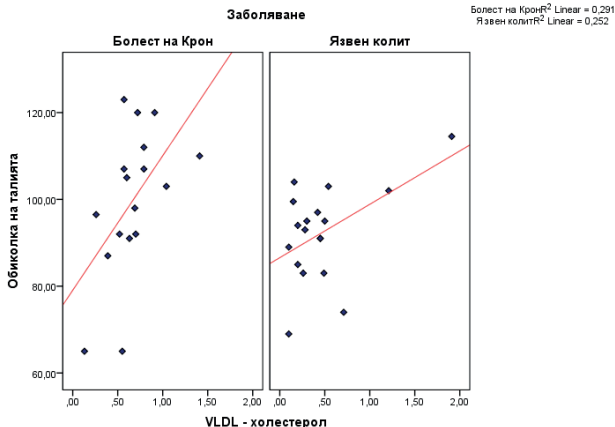
Фиг. 17. Корелационен анализ между обиколката на талията и нивата на общия холестерол при пациентите с БК и ЯК

Не се установи зависимост между обиколката на талията и HDL-холестерола, докато с LDL-холестерола се наблюдава умерена правопрпорционална корелация и при двете изследвани групи пациенти с IBD (съответно $r=0.303$; $p=0.024$ за ЯК и $r=0.376$; $p=0.040$ за БК) (Фиг. 18).



Фиг. 18. Корелационен анализ между обиколката на талията и нивата на LDL-холестерол при пациентите с БК и ЯК

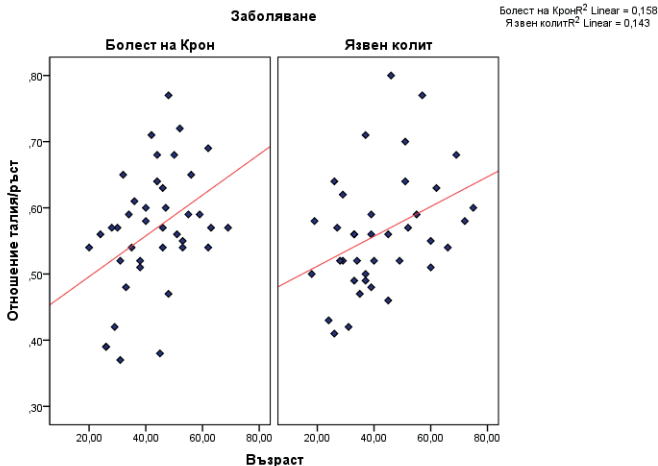
Обиколката на талията корелира правопрпорционално значително с VLDL-холестерол при пациентите с БК и ЯК (съответно $r=0.502$; $p=0.034$ за ЯК и $r=0.539$; $p=0.025$ за БК) (Фиг. 19).



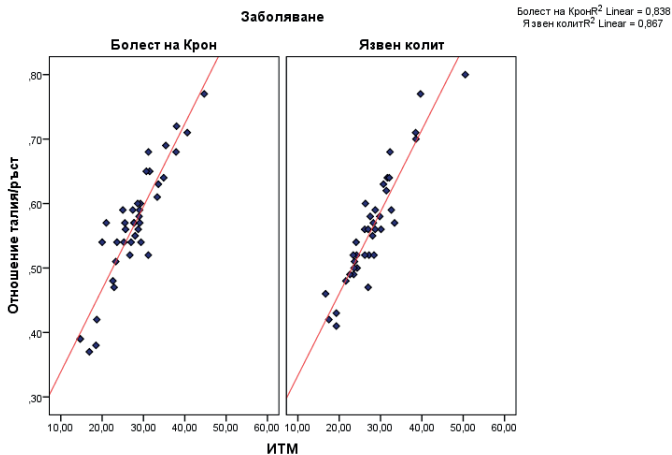
Фиг. 19. Корелационен анализ между обиколката на талията и нивата на VLDL-холестерол при пациентите с БК и ЯК

Третият антропометричен показател – отношението талия/ръст, който е използван в настоящия анализ, корелира умерено правопрпорционално с възрастта както при пациентите с ЯК, така и при пациентите с БК (съответно $r=0.379$; $p=0.019$ за ЯК и $r=0.398$; $p=0.011$ за БК) (Фиг. 20).

Отношението талия/ръст показва силна зависимост с ИТМ и при двете групи пациенти с IBD (съответно $r=0.931$; $p<0.001$ за ЯК и $r=0.915$; $p<0.001$ за БК) (Фиг. 21).



Фиг. 20. Корелационен анализ между отношението талия/ръст и възрастта при пациентите с БК и ЯК

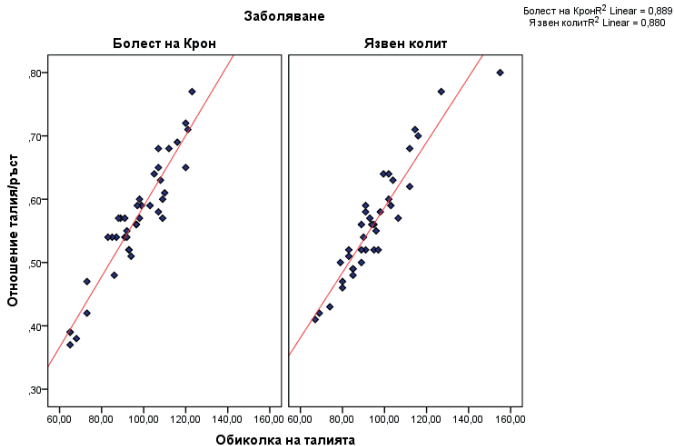


Фиг. 21. Корелационен анализ между отношението талия/ръст и ИТМ при пациентите с БК и ЯК

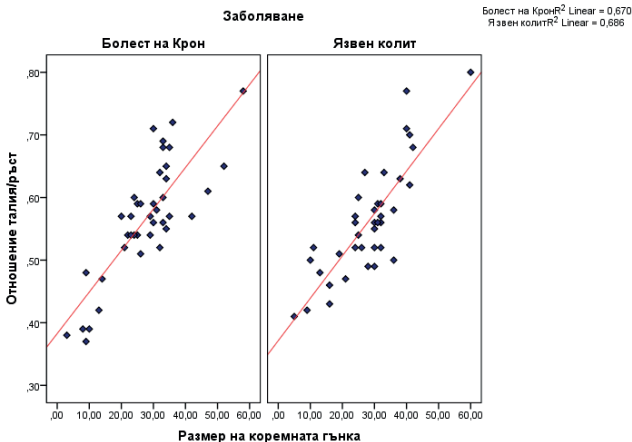
Силна правопрпорционална зависимост се наблюдава и между отношението талия/ръст и обиколката на талията (съответно $r=0.938$;

$p < 0.001$ за ЯК и $r = 0.943$; $p < 0.001$ за БК) (Фиг. 22), както и с размера на кожната коремна гънка в изследваните групи пациенти (съответно $r = 0.828$; $p < 0.001$ за ЯК и $r = 0.818$; $p < 0.001$ за БК) (Фиг. 23).

Не се установява зависимост между отношението талия/ръст и кръвната захар на гладно, фибриногена и CRP.

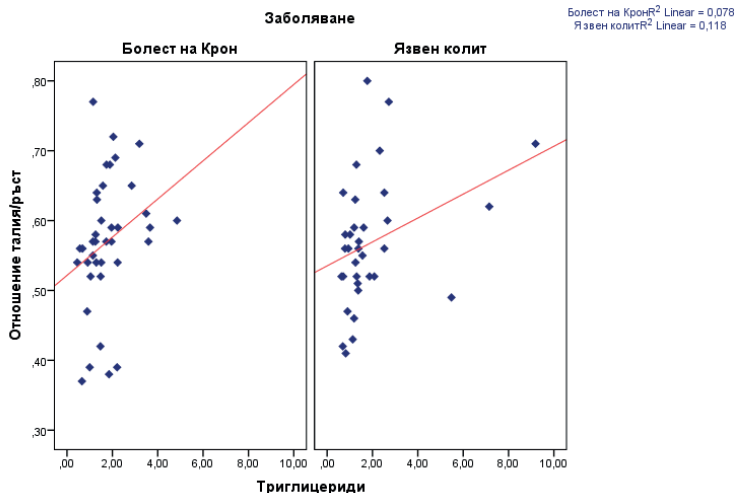


Фиг. 22. Корелационен анализ между отношението талия/ръст и обиколка на талията при пациентите с БК и ЯК



Фиг. 23. Корелационен анализ между отношението талия/ръст и размера на кожната коремна гънка при пациентите с БК и ЯК

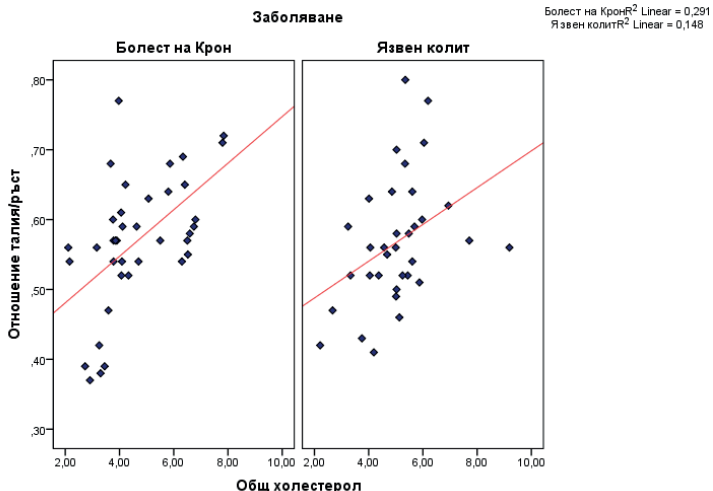
Отношението талия/ръст корелира правопрпорционално умерено с триглицеридите при пациентите с ЯК ($r=0.344$; $p=0.046$) и слабо при пациентите с БК ($r=0.279$; $p=0.05$) (Фиг. 24).



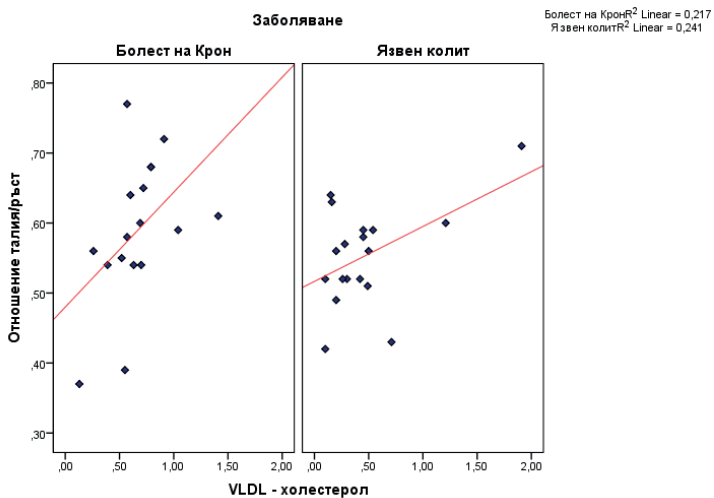
Фиг. 24. Корелационен анализ между отношението талия/ръст и триглицеридите при пациентите с БК и ЯК

Отношението талия/ръст корелира умерено с общия холестерол при пациентите с ЯК ($r=0.385$; $p=0.024$) и значително при пациентите с БК ($r=0.540$; $p<0.001$) (Фиг. 25). Не се установява зависимост между отношението талия/ръст и HDL-холестерола и LDL-холестерола.

Отношението талия/ръст корелира умерено правопрпорционално с VLDL-холестерола при пациентите с ЯК и БК (съответно $r=0.491$; $p=0.039$ за ЯК и $r=0.466$; $p=0.049$ за БК) (Фиг. 26).



Фиг. 25. Корелационен анализ между отношението талия/ръст и общ холестерол при пациентите с БК и ЯК



Фиг. 26. Корелационен анализ между отношението талия/ръст и VLDL-холестерол при пациентите с БК и ЯК

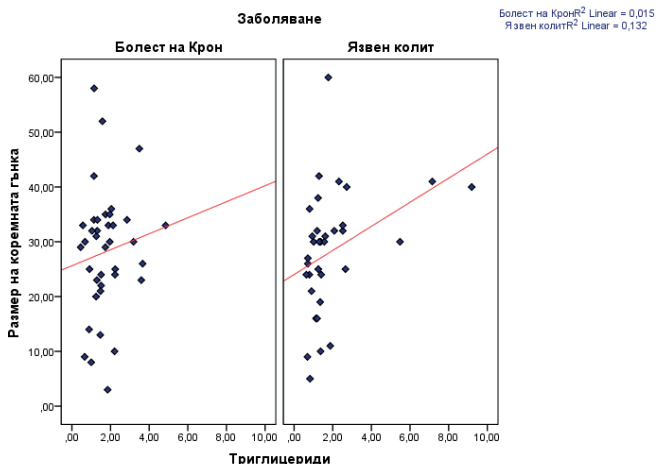
Четвъртият антропометричен показател, който е разгледан в насто-

ящата работа, е размерът на кожната коремна гънка. Изследването на връзката ѝ с пола при пациентите с IBD показва, че има умерена зависимост само при пациентите с ЯК ($r=0.388$; $p=0.016$).

Не се наблюдава зависимост между размера на кожната коремна гънка и възрастта и давността на заболяването, както и с нивата на кръвната захар на гладно при двете изследвани групи пациенти.

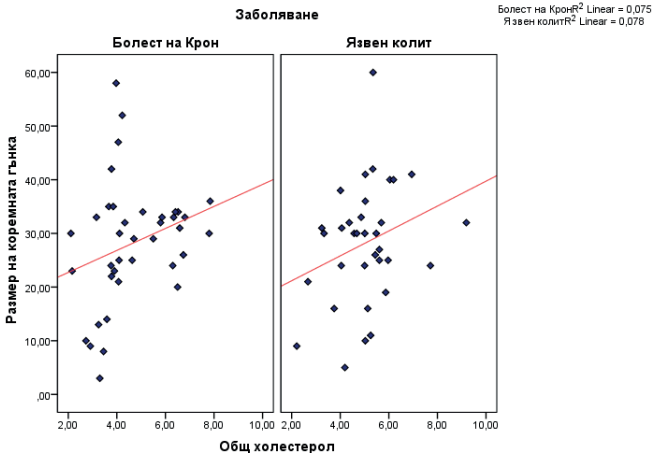
Изследването на връзката между размера на кожната коремна гънка и активността на заболяването показва, че при пациентите с ЯК между двата показателя има умерена зависимост при активна болест ($r=0.408$; $p=0.011$), докато при пациентите с БК също се наблюдава подобна тенденция, но зависимостта е слаба ($r=0.265$; $p=0.048$).

При пациентите с ЯК се установява умерена правопрпорционална зависимост между размера на кожната гънка и триглицеридите ($r=0.364$; $p=0.035$), като при пациентите с БК не се наблюдава корелация между двата фактора (Фиг. 27).



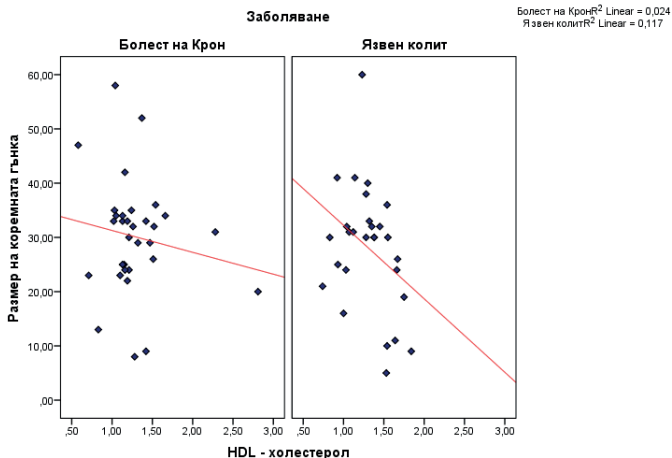
Фиг. 27. Корелационен анализ между размера на кожната коремна гънка и триглицериди при пациентите с БК и ЯК

Общият холестерол корелира слабо с размера на кожната коремна гънка както при пациентите с ЯК, така и при пациентите с БК, като резултатите не са статистически значими (съответно $r=0.279$; $p=0.110$ за ЯК и $r=0.274$; $p=0.096$ за БК) (Фиг. 28).



Фиг. 28. Корелационен анализ между размера на кожната коремна гънка и общ холестерол при пациентите с БК и ЯК

При пациентите с ЯК се установява обратнопропорционална зависимост между размера на кожната коремна гънка и HDL-холестерола ($r = -0.343$; $p = 0.047$) (Фиг. 29).



Фиг. 29. Корелационен анализ между размера на кожната коремна гънка и HDL-холестерол при пациентите с БК и ЯК

Размерът на кожната коремна гънка не корелира с нивата на LDL-холестерола, VLDL-холестерола, фибриногена и CRP.

4.3. Изследване на експресията на панел от miRNAs при пациенти с БК и ЯК според ИТМ

На табл. 3 е представена експресията на изследваните miRNAs при пациентите с БК и ЯК според ИТМ в норма и ИТМ ≥ 25 кг/м², като е извършен сравнителен анализ между двете групи.

Табл. 3. Сравнителен анализ на експресията на панел от циркулиращи miRNAs при пациенти с ЯК и БК според ИТМ

miRNAs	Прагова стойност	ИТМ в норма (n=10)	ИТМ ≥ 25 кг/м ² (n=40)	P value	Експресия ИТМ в норма	Експресия ИТМ ≥ 25 кг/м ²
hsa-miR-17-5p	0.99	1.04 \pm 0.79	1.53 \pm 1.69	< 0.05	6↓/ 4↑	17↓/ 23↑
hsa-miR-29a-5p	1.54	2.06 \pm 1.53	1.89 \pm 2.01	> 0.05	5↓/ 5↑	25↓/ 15↑
hsa-miR-142-3p	1.15	1.34 \pm 0.73	1.14 \pm 0.68	> 0.05	4↓/ 6↑	24↓/ 16↑
hsa-miR-146a-5p	1.06	1.15 \pm 0.60	1.36 \pm 1.28	> 0.05	5↓/ 5↑	20↓/ 20↑
hsa-miR-155-5p	1.32	2.61 \pm 3.47	2.70 \pm 3.28	> 0.05	6↓/ 4↑	19↓/ 21↑

Повишената експресия на hsa-miR-17-5p носи около 2 пъти по-голяма вероятност за наднормено тегло и затлъстяване при пациенти с IBD (OR = 2.029 (0.495–8.329) p<0.05).

На табл. 4 са представени данните за средната стойност на серумната експресия на hsa-miR-17-5p според изследваните показатели. Резултатите показват повишени нива на изследваната hsa-miR-17-5p при пациенти над 40 г. (съответно 1.89 за възраст > 40 г. към 0.89 за възраст < 40 г.), със затлъстяване (съответно 1.53 при пациенти със затлъстяване към 1.04 при пациенти в норма), с обиколка на корема над нормата (съответно 1.55 за пациенти с обиколка на корема над нормата към 0.94 при пациенти с нормална обиколка на талията) и в активност (съответно 1.66 за пациенти в активност към 1.23 за пациенти в ремисия) (p<0.05).

Установена е умерена правопрпорционална зависимост между серумната експресия на hsa-miR-17-5p и ИТМ при пациенти в актив-

ност на заболяването ($r=0.333$; $p<0.05$).

Правопропорционална умерена зависимост при пациентите с БК и ЯК в активност се установява и между hsa-miR-17-5p и коремната обиколка ($r=0.394$; $p<0.05$).

Друга корелация, която беше установена при пациентите в ремисия, е между hsa-miR-17-5p и възрастта, където се наблюдава умерена, клоняща към силна правопропорционална зависимост ($r=0.482$; $p=0.013$).

Табл. 4. Средна стойност на hsa-miR-17-5p

Показател		Серумна експресия на hsa-miR-17-5p	P value
Възраст	< 40 г.	0.89±0.56	0.021
	> 40 г.	1.89±1.97	
Пол	Мъже	1.23±0.75	0.406
	Жени	1.61±2.02	
ИТМ групи	Норма	1.04±0.79	0.038
	Затлъстяване	1.53±1.69	
Обиколка на талията (см.)	Норма	0.75±0.41	0.027
	94–102/80–88	1.29±0.81	
	>102/>88	1.67±1.91	
Отношение талия/ръст	< 0.5	0.65±0.52	0.012
	> 0.5	1.54±1.63	
Активност/Ремисия	Активност	1.66±2.06	0.034
	Ремисия	1.23±0.89	
ХВБЧ	Болест на Крон	1.27±0.83	0.421
	Язвен колит	1.56±1.99	

* В сиво е отбелязана статистически значимата разлика ($p<0.05$)

На табл. 5 е представен сравнителен анализ на експресията на циркулиращата hsa-miR-17-5p както според изследваните показатели, така и според заболяването на пациентите. Съществена разлика в експресията на miRNA при пациентите с БК се установява по отношение на възраст, пол и обиколка на корема. От друга страна, при пациентите с ЯК има сигнификантна разлика по отношение на възраст, ИТМ, обиколка на корема и наличието на активност или ремисия.

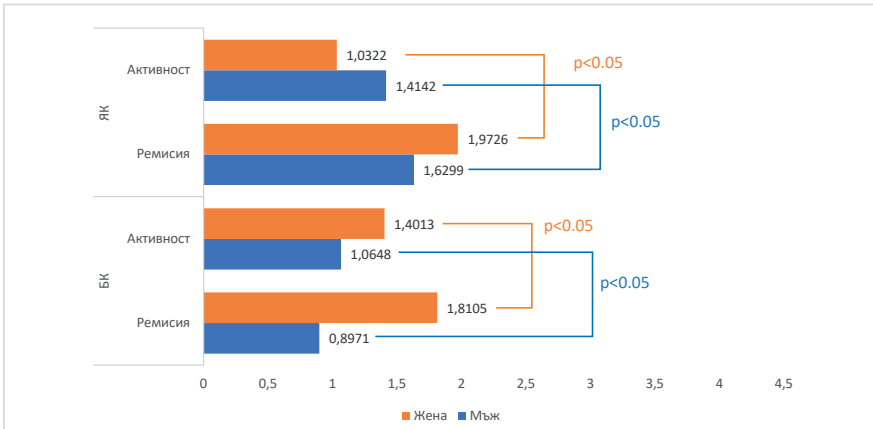
Съществена разлика в експресията според изследваните показатели се установява при пациентите над 40 г., мъже, със затлъстяване, с обиколка на корема над нормата и в активност (Табл. 5).

Табл. 5. Средна стойност на hsa-miR-17-5p според ХВБЧ

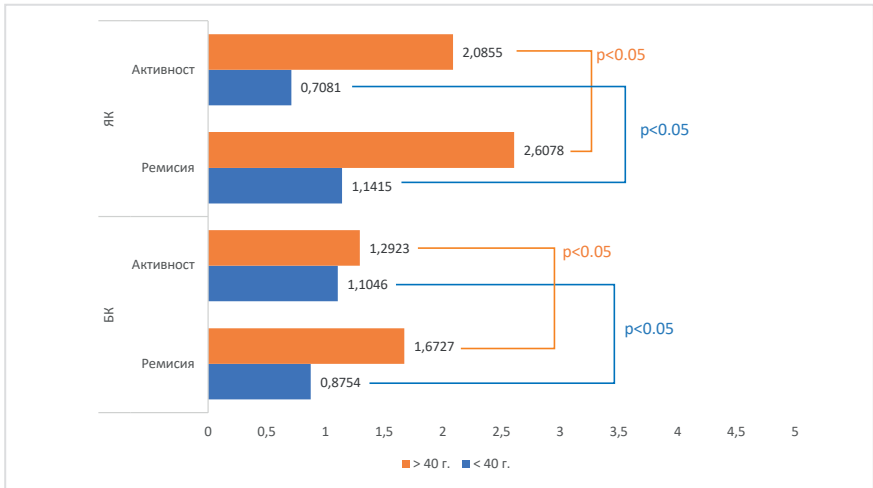
Показател		Болест на Крон (n=23)	Язвен колит (n=27)	P value
Възраст	< 40 г.	1.00±0.52	0.91±0.67	>0.05
	> 40 г.	1.45±0.95	2.39±2.74	< 0.05
	P value	< 0.05	< 0.001	
Пол	Мъже	0.99±0.44	1.45±0.94	< 0.05
	Жени	1.59±1.05	1.62±2.51	>0.05
	P value	< 0.05	> 0.05	
ИТМ групи	Норма	1.26±1.11	0.94±0.72	>0.05
	Затлъстяване	1.28±0.82	1.78±2.26	<0.05
	P value	>0.05	< 0.01	
Обиколка на талията	Норма	0.96±0.59	0.62±0.26	>0.05
	94–102/80–88	1.04±0.46	1.48±0.97	<0.05
	>102/>88	1.41±0.92	1.97±2.64	<0.05
	P value	<0.05	<0.01	
Отношение талия/ръст	< 0.05	0.63±0.18	0.66±0.57	>0.05
	>0.05	1.33±0.82	1.80±2.21	<0.05
	P value	<0.05	<0.01	
Активност/ Ремисия	Активност	1.35±0.74	1.87±2.64	<0.05
	Ремисия	1.22±0.91	1.24±0.91	>0.05
	P value	>0.05	<0.05	

На фиг. 30 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-17-5p спрямо активността на БК и ЯК и пола, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите с БК, така и при пациентите с ЯК ($p < 0.05$).

На фиг. 31 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-17-5p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите с БК, така и при пациентите с ЯК ($p < 0.05$). При пациентите с ЯК над 40 г. се наблюдава значително по-висока експресия.

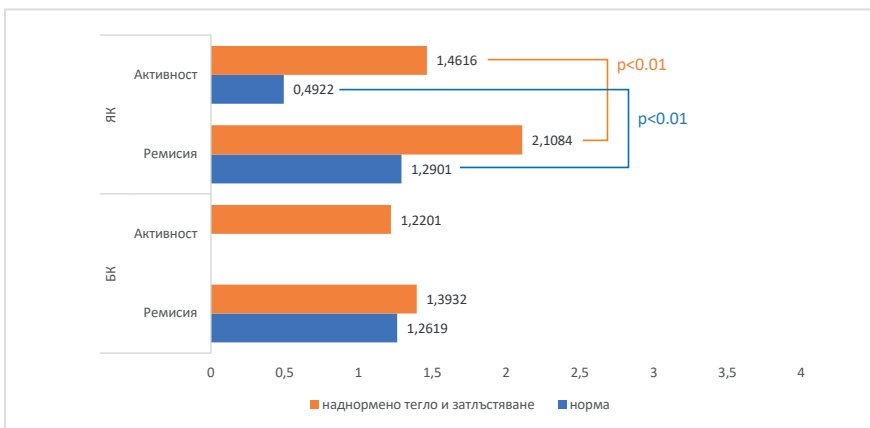


Фиг. 30. Експресия на hsa-miR-17-5p спрямо активността на БК и ЯК и пола



Фиг. 31. Експресия на hsa-miR-17-5p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта

На фиг. 32 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-17-5p спрямо активността на БК и ЯК и ИТМ, като резултатите показват наличието на съществена разлика само при пациентите с ЯК ($p < 0.01$). При пациентите с БК не се установява значима разлика в експресията на групата с активност, а в групата в ремисия няма пациенти с ИТМ в норма.



Фиг. 32. Експресия на hsa-miR-17-5p спрямо активността на БК и ЯК и ИТМ

Табл. 6. Експресия на hsa-miR-17-5p според изследваните показатели и праговата стойност

Прагова стойност на експресия		< 0.99 (n=21)	> 0.99 (n=29)	P value
Показател	Mean ± SD			
Възраст	Mean ± SD	37.00±12.88	47.55±13.83	0.009
Пол	Мъже	10	11	> 0.05
	Жени	13	16	> 0.05
Тегло	Mean ± SD	78.90±17.43	88.98±24.99	< 0.05
ИТМ	Mean ± SD	27.99±6.59	30.19±5.99	> 0.05
ИТМ групи	Норма	6	15	< 0.001
	Затлъстяване	4	25	< 0.001
Обиколка на талията (см)	Mean ± SD	95.71±15.36	101.14±14.82	>0.05
Размер на кожна коремна гънка (мм)	Mean ± SD	28.26±12.27	30.78±10.60	>0.05
Отношение талия/ръст	Mean ± SD	0.57±0.09	0.59±0.07	>0.05
ХВБЧ	Болест на Крон	11	12	> 0.05
	Язвен колит	10	17	0.031
Активност/Ремисия	Активност	9	12	> 0.05
	Ремисия	15	14	> 0.05

* В сиво е отбелязана статистически значимата разлика (p<0.05)

На табл. 6 е представен сравнителен анализ на изследваните показатели според установената прагова стойност на експресията на hsa-miR-17-5p. Сигнификантна разлика в експресията според праговата стойност се установява по отношение на възраст, тегло, ИТМ и ЯК.

На табл. 7 са представени данните за средната стойност на серумната експресия на hsa-miR-29a-5p според изследваните показатели. Резултатите показват повишени нива на изследваната hsa-miR-29a-5p при пациенти над 40 г. (съответно 1.87 за възраст > 40 г. към 1.66 за възраст < 40 г.), пациенти с нормално тегло (съответно 1.89 при пациенти със затлъстяване към 2.06 при пациенти в норма), с обиколка на талията между 94–102 см за мъжете и 80–88 см за жените, в активност (съответно 2.44 за пациенти в активност към 1.48 за пациенти в ремисия) ($p < 0.05$) и при пациенти с БК (2.29 за пациенти с БК към 1.59 за пациенти с ЯК; $p < 0.05$).

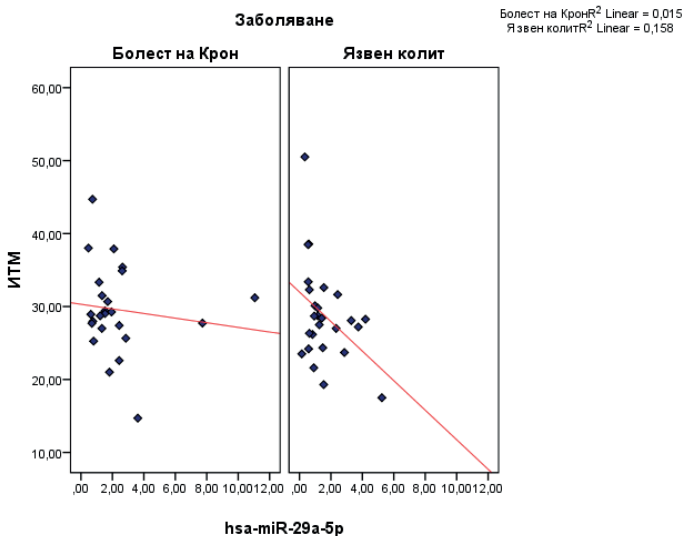
Табл. 7. Средна стойност на hsa-miR-29a-5p

Показател		Серумна експресия на hsa-miR-29a-5p	P value
Възраст	< 40 г.	1.66±1.65	0.630
	> 40 г.	1.87±2.12	
Пол	Мъже	1.87±1.63	0.839
	Жени	1.98±2.15	
ИТМ групи	Норма	2.06±1.53	0.810
	Затлъстяване	1.89±2.01	
Обиколка на талията (см)	Норма	2.18±1.53	0.634
	94–102/80–88	2.29±2.05	
	>102/>88	1.72±1.97	
Отношение талия/ръст	< 0.5	2.19±1.73	0.696
	> 0.5	1.88±1.95	
Активност/ Ремисия	Активност	2.44±2.53	0.046
	Ремисия	1.48±1.01	
ХВБЧ	Болест на Крон	2.29±2.38	0.016
	Язвен колит	1.59±1.30	

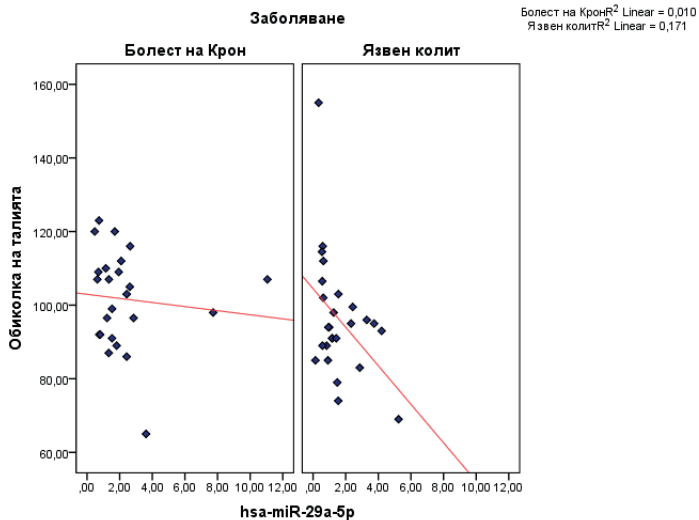
* В сиво е отбелязана статистически значимата разлика ($p < 0.05$)

Установена е умерена обратнопропорционална зависимост между

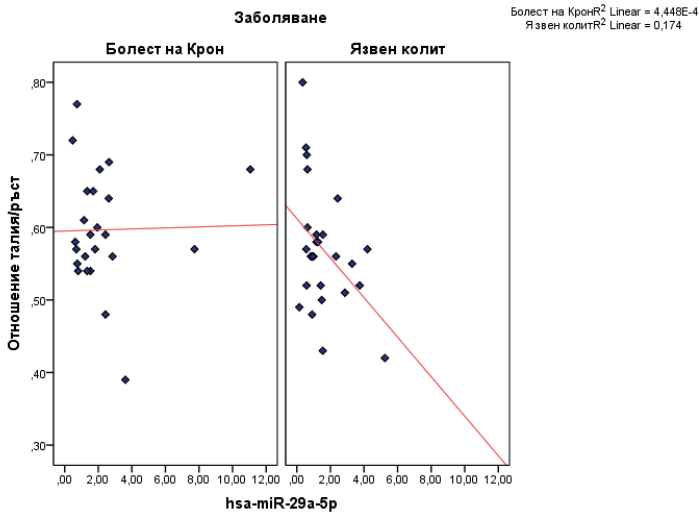
серумната експресия на hsa-miR-29a-5p и ИТМ ($r=-0.397$; $p=0.044$) (Фиг. 33), както и с обиколката на талията ($r=-0.414$; $p=0.035$) при пациенти с ЯК (Фиг. 34). Подобна тенденция се наблюдава и по отношение на връзката между серумната експресия на hsa-miR-29a-5p и отношението талия/ръст, където се установява умерена обратнопропорционална зависимост ($r=-0.417$; $p=0.034$) при пациенти с ЯК (Фиг. 35).



Фиг. 33. Корелационен анализ на връзката между експресията на hsa-miR-29a-5p и ИТМ според БК и ЯК

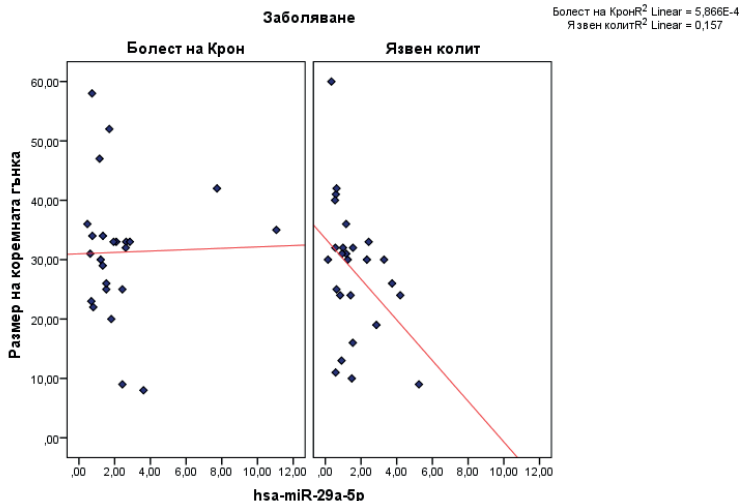


Фиг. 34. Корелационен анализ на връзката между експресията на hsa-miR-29a-5p и обиколка на талията според БК и ЯК



Фиг. 35. Корелационен анализ на връзката между експресията на hsa-miR-29a-5p и отношение талия/ръст според БК и ЯК

Друга корелация, която беше установена при пациентите с ЯК, е между експресията на циркулиращата hsa-miR-29a-5p и размера на кожната коремна гънка, където се наблюдава умерена обратнопропорционална зависимост ($r=-0.396$; $p=0.045$) (Фиг. 36).



Фиг. 36. Корелационен анализ на връзката между експресията на hsa-miR-29a-5p и размер на коремната кожна гънка според БК и ЯК

На табл. 8 е представен сравнителен анализ на експресията на циркулиращата hsa-miR-29a-5p както според изследваните показатели, така и според заболяването на пациентите. Съществена разлика в експресията на miRNA при пациентите с БК се установява по отношение на активността на заболяването и отношението талия/ръст. От друга страна, при пациентите с ЯК сигнификантна разлика има по отношение на обиколка на талията и наличието на активност или ремисия.

Табл. 8. Средна стойност на hsa-miR-29a-5p според ХВБЧ

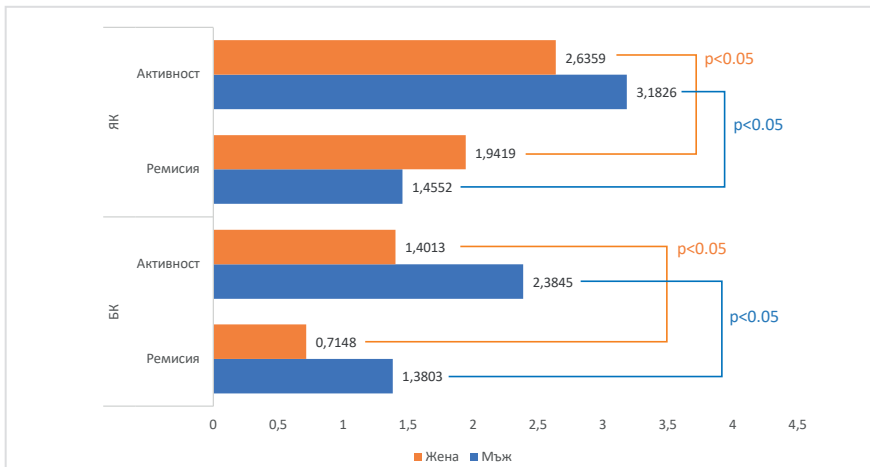
Показател		Болест на Крон (n=23)	Язвен колит (n=27)	P value
Възраст	< 40 г.	2.39±2.09	1.66±1.33	<0.05
	> 40 г.	2.22±1.64	1.49±1.32	< 0.05
	P value	> 0.05	>0.05	
Пол	Мъже	2.39±2.96	1.69±1.41	< 0.05
	Жени	2.21±1.88	1.43±1.17	< 0.05
	P value	> 0.05	> 0.05	
ИТМ групи	Норма	2.62±0.92	1.82±1.74	< 0.05
	Затлъстяване	2.25±2.53	1.51±1.15	<0.05
	P value	>0.05	> 0.05	
Обиколка на талията	Норма	2.28±1.41	2.13±1.75	>0.05
	94–102/80–88	2.93±2.76	1.83±1.43	<0.05
	>102/>88	2.09±2.49	1.28±1.06	<0.05
	P value	>0.05	<0.05	
Отношение талия/ръст	< 0.05	3.02±0.83	1.86±1.97	<0.01
	>0.05	2.23±2.47	1.53±1.15	<0.05
	P value	<0.01	>0.05	
Активност/ Ремисия	Активност	1.75±0.94	1.23±1.03	>0.05
	Ремисия	2.93±3.34	2.00±1.51	<0.05
	P value	<0.05	<0.05	

На фиг. 37 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-29a-5p спрямо активността на БК и ЯК и пола, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите с БК, така и при пациентите с ЯК ($p < 0.05$). Откроява се една обща тенденция – и при двете заболявания се наблюдава повишаване на серумната експресия на hsa-miR-29a-5p при активност на заболяването.

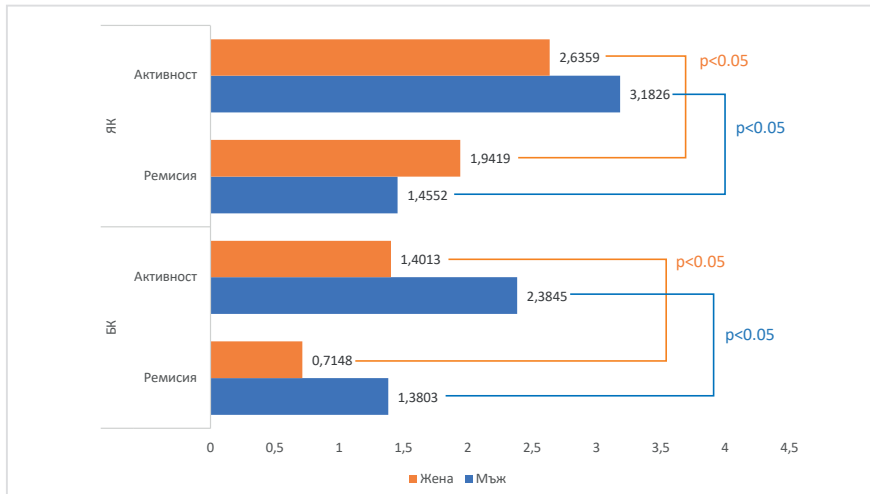
На фиг. 38 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-29a-5p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите с БК, така и при пациентите с ЯК ($p < 0.05$). При пациентите с БК се наблюдава значително по-висока експресия независимо от възрастта.

Не се установява съществена разлика по отношение на експресия-

та на hsa-miR-29a-5p според показателите за оценка на затлъстяването и наличието на активност и ремисия.



Фиг. 37. Експресия на hsa-miR-29a-5p спрямо активността на БК и ЯК и пола



Фиг. 38. Експресия на hsa-miR-29a-5p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта

На табл. 9 е представен сравнителен анализ на изследваните пока-

затели според установената прагова стойност на експресията на hsa-miR-29a-5p. Сигнификантна разлика в експресията според праговата стойност се установява по отношение на мъжки пол, ИТМ ≥ 25 кг/м², пациенти с ЯК и постигната ремисия.

Табл. 9. Експресия на hsa-miR-29a-5p според изследваните показатели и праговата стойност

Прагова стойност на експресия		< 1.54 (n=30)	> 1.54 (n=20)	P value
Показател				
Възраст	Mean \pm SD	43.46 \pm 14.41	42.82 \pm 13.08	>0.05
Пол	Мъже	14	9	< 0.05
	Жени	16	11	> 0.05
Тегло	Mean \pm SD	87.79 \pm 24.73	80.52 \pm 18.33	> 0.05
ИТМ	Mean \pm SD	30.12 \pm 6.57	27.72 \pm 5.82	> 0.05
ИТМ групи	Норма	5	5	> 0.05
	Затлъстяване	25	15	< 0.05
Обиколка на талията (см.)	Mean \pm SD	99.98 \pm 15.98	97.00 \pm 13.98	>0.05
Размер на кожна коремна гънка (мм.)	Mean \pm SD	30.77 \pm 11.64	27.90 \pm 10.95	>0.05
Отношение талия/ръст	Mean \pm SD	0.59 \pm 0.08	0.57 \pm 0.08	>0.05
ХВБЧ	Болест на Крон	12	12	> 0.05
	Язвен колит	22	8	< 0.01
Активност/Ремисия	Активност	13	10	> 0.05
	Ремисия	17	10	< 0.05

* В сиво е отбелязана статистически значимата разлика (p<0.05)

На табл. 10 са представени данните за средната стойност на серузната експресия на hsa-miR-142-3p според изследваните показатели. Резултатите показват повишени нива на изследваната hsa-miR-142-3p при пациенти над 40 г. (съответно 1.58 за възраст > 40 г. към 1.31 за възраст < 40 г.), с нормално ИТМ (съответно 1.34 при пациенти в норма към 1.14 при пациенти със затлъстяване), с обиколка на корема над нормата (съответно 1.38 за пациенти с обиколка на корема над нормата към 0.93 при пациенти с нормална обиколка на талията) и в

ремисия (съответно 1.21 за пациенти в ремисия към 1.15 за пациенти в активност).

Друга корелация, която беше установена при пациентите в активност, е между hsa-miR-142-3p и възрастта, където се наблюдава умерена правопрпорционална зависимост ($r=0.344$; $p=0.018$).

Табл. 10. Средна стойност на hsa-miR-142-3p

Показател		Серумна експресия на hsa-miR-142-3p	P value
Възраст	< 40 г.	1.31±0.48	0.640
	> 40 г.	1.58±0.49	
Пол	Мъже	1.11±0.52	0.480
	Жени	1.25±0.82	
ИТМ групи	Норма	1.34±0.73	0.414
	Затлъстяване	1.14±0.68	
Обиколка на талията (см.)	Норма	0.93±0.54	0.372
	94–102/80–88	1.38±0.47	
	>102/>88	1.17±0.78	
Отношение талия/ръст	< 0.5	1.07±0.64	0.636
	> 0.5	1.21±0.70	
Активност/ Ремисия	Активност	1.15±0.62	0.796
	Ремисия	1.21±0.76	
ХВБЧ	Болест на Крон	1.02±0.43	0.355
	Язвен колит	1.33±0.85	

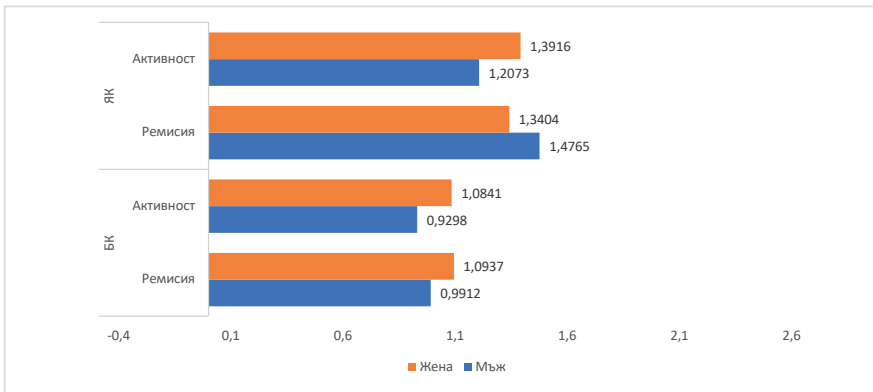
На табл. 11 е представен сравнителен анализ на експресията на циркулиращата hsa-miR-142-3p както според изследваните показатели, така и според заболяването на пациентите. Съществена разлика в експресията на miRNA при пациентите с БК се установява при отношението талия/ръст. От друга страна, при пациентите с ЯК не се установява сигнификантна разлика в изследваните показатели.

Съществена разлика в експресията според изследваните показатели се установява при пациентите с обиколка на талията над нормата и отношение талия/ръст < 0.05 (Табл. 11).

Табл. 11. Средна стойност на hsa-miR-142-3p според ХВБЧ

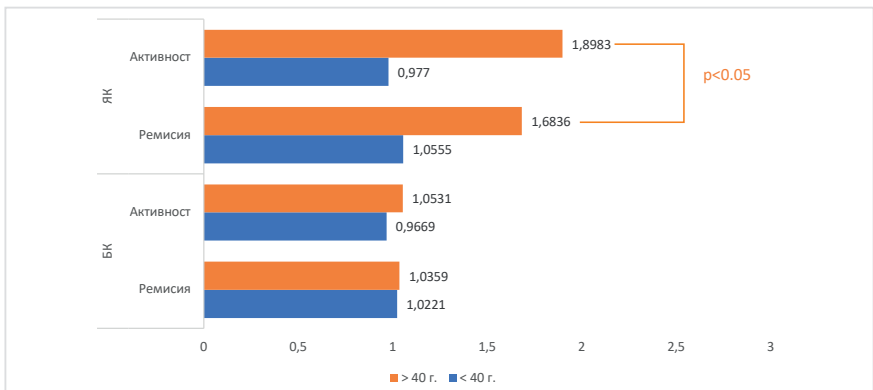
Показател		Болест на Крон (n=23)	Язвен колит (n=27)	P value
Възраст	< 40 г.	1.30±0.48	1.33±0.48	>0.05
	> 40 г.	1.43±0.51	1.73±0.47	> 0.05
	P value	>0.05	>0.05	
Пол	Мъже	1.23±0.44	1.50±0.52	> 0.05
	Жени	1.55±0.52	1.50±0.53	>0.05
	P value	> 0.05	> 0.05	
ИТМ групи	Норма	1.33±0.58	1.71±0.49	>0.05
	Затлъстяване	1.38±0.49	1.42±0.51	>0.05
	P value	>0.05	> 0.05	
Обиколка на талията	Норма	1.33±0.57	1.20±0.45	>0.05
	94–102/80–88	1.20±0.44	2.00±0.00	<0.05
	>102/>88	1.44±0.51	1.36±0.49	>0.05
	P value	>0.05	>0.05	
Отношение талия/ръст	< 0.05	1.00±0.00	1.60±0.55	<0.05
	>0.05	1.41±0.50	1.47±0.51	>0.05
	P value	<0.05	>0.05	
Активност/ Ремисия	Активност	1.36±0.51	1.50±0.52	>0.05
	Ремисия	1.38±0.51	1.50±0.52	>0.05
	P value	>0.05	>0.05	

На фиг. 39 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-142-3p спрямо активността на БК и ЯК и пола. Въпреки варирането в средните стойности на серумните нива на изследваната miRNA не се установява съществена разлика нито спрямо активността на заболяването, нито самото заболяване между двата пола. Може да се каже, че при пациентите с БК се наблюдава леко повишаване на експресията на hsa-miR-142-3p при жените. От друга страна, при пациентите с ЯК експресията на miRNA при пациентите в ремисия е по-висока при мъжете (съответно 1.4765 за мъжете и 1.3404 за жените), докато при пациентите в активност при жените (съответно 1.3916 за жените и 1.2073 за мъжете).



Фиг. 39. Експресия на hsa-miR-142-3p спрямо активността на БК и ЯК и пола

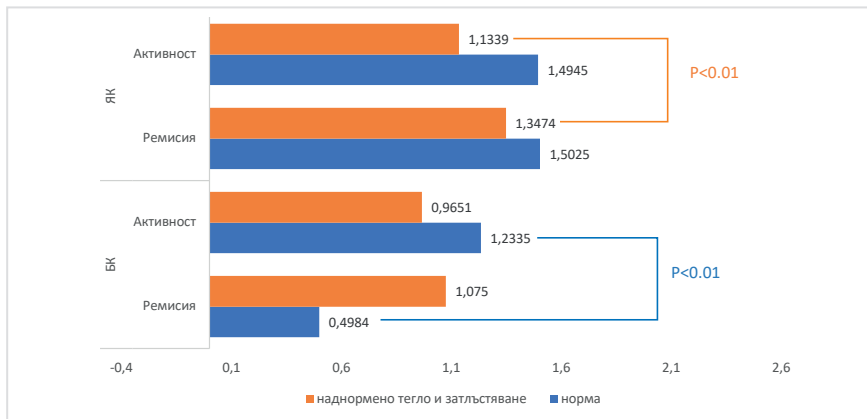
На фиг. 40 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-142-3p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта, като резултатите показват наличието на съществена разлика само при пациентите > 40 г. с ЯК ($p < 0.05$). При пациентите с ЯК над 40 г. се наблюдава значително по-висока експресия.



Фиг. 40. Експресия на hsa-miR-142-3p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта

На фиг. 41 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-142-3p спрямо активността на БК и ЯК и ИТМ, като резултатите показват наличието на съществена разлика

само при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване с ЯК ($p < 0.01$) и при пациентите с нормално ИТМ с БК ($p < 0.01$).



Фиг. 41. Експресия на hsa-miR-142-3p спрямо активността на БК и ЯК и ИТМ

На табл. 12 е представен сравнителен анализ на изследваните показатели според установената прагова стойност на експресията на hsa-miR-142-3p. Сигнификантна разлика в експресията според праговата стойност се установява по отношение на възраст, мъжки пол, тегло, и БК ($p < 0.05$). При жените се наблюдава равномерно разпределение. При ИТМ, обиколката на талията, размера на кожната коремна гънка и отношението талия/ръст не се установи съществена разлика в резултатите според праговата стойност на hsa-miR-142-3p.

Табл. 12. Експресия на hsa-miR-142-3p според изследваните показатели и праговата стойност

Прагова стойност на експресия		< 1.15 (n=21)	> 1.15 (n=29)	P value
Показател	Mean ± SD			
Възраст	Mean ± SD	39.70±12.09	46.83±16.27	0.035
Пол	Мъже	15	8	< 0.05
	Жени	13	14	> 0.05
Тегло	Mean ± SD	78.90±17.43	88.98±24.99	< 0.05
ИТМ	Mean ± SD	27.99±6.59	30.19±5.99	> 0.05

ИТМ групи	Норма	4	6	>0.05
	Затлъстяване	24	16	>0.05
Обиколка на талията (см)	Mean ± SD	98.11±13.78	99.66±17.00	>0.05
Размер на кожна коремна гънка (мм)	Mean ± SD	30.18±11.28	28.91±11.66	>0.05
Отношение талия/ръст	Mean ± SD	0.58±0.08	0.58±0.08	>0.05
ХВБЧ	Болест на Крон	15	9	< 0.05
	Язвен колит	13	13	> 0.05
Активност/ Ремисия	Активност	13	10	> 0.05
	Ремисия	15	12	> 0.05

* В сиво е отбелязана статистически значимата разлика ($p < 0.05$)

Проведеният сравнителен анализ на средните нива на серумната експресия на hsa-miR-146a-5p показва сигнификантно по-високи нива при пациенти на възраст над 40 г. (1.72) и пациенти с обиколка на талията над нормата (1.44). Въпреки липсата на статистически значима разлика по-висока експресия на hsa-miR-146a-5p се наблюдава при пациенти мъже със затлъстяване, в активност и язвен колит (табл. 13).

Табл. 13. Средна стойност на hsa-miR-146a-5p

Показател		Серумна експресия на hsa-miR-146a-5p	P value
Възраст	< 40 г.	0.89±0.46	0.012
	> 40 г.	1.72±1.48	
Пол	Мъже	1.35±1.49	0.856
	Жени	1.29±0.86	
ИТМ групи	Норма	1.16±0.60	0.633
	Затлъстяване	1.36±1.28	
Обиколка на корема	Норма	0.64±0.24	0.050
	94–102/80–88	1.92±1.86	
	>102/>88	1.26±0.86	
Отношение талия/ръст	< 0.05	0.90±0.53	0.318
	>0.05	1.38±1.24	
Активност/ Ремисия	Активност	1.41±1.43	0.623
	Ремисия	1.24±0.91	
ХВБЧ	Болест на Крон	1.15±0.88	0.358
	Язвен колит	1.46±1.38	

* В сиво е отбелязана статистически значимата разлика ($p < 0.05$)

Установена е умерена правопрпорционална зависимост между серумната експресия на hsa-miR-146a-5p и ИТМ при пациенти с БК ($r=0.330$; $p<0.05$).

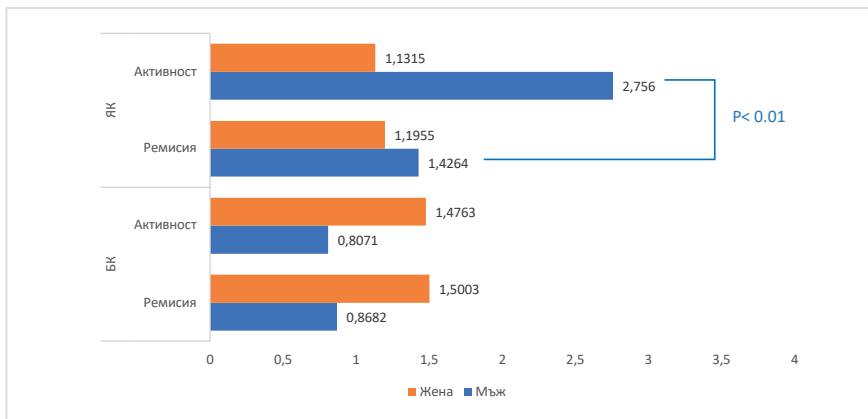
Правопрпорционална умерена зависимост при пациентите с БК се установява и между hsa-miR-146a-5p и обиколката на талията ($r=0.324$; $p<0.05$).

На табл. 14 е представен сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-146a-5p според избраните показатели при двете групи пациенти. Резултатите показват наличието на съществена разлика в серумните нива на miRNA според възраст, пол и обиколка на талията при пациентите с БК и според възраст, пол, ИТМ и обиколка на талията при пациентите с ЯК. Впечатление прави, че експресията на hsa-miR-146a-5p е по-висока при пациентите с ЯК.

Табл. 14. Средна стойност на hsa-miR-146a-5p според ХВБЧ

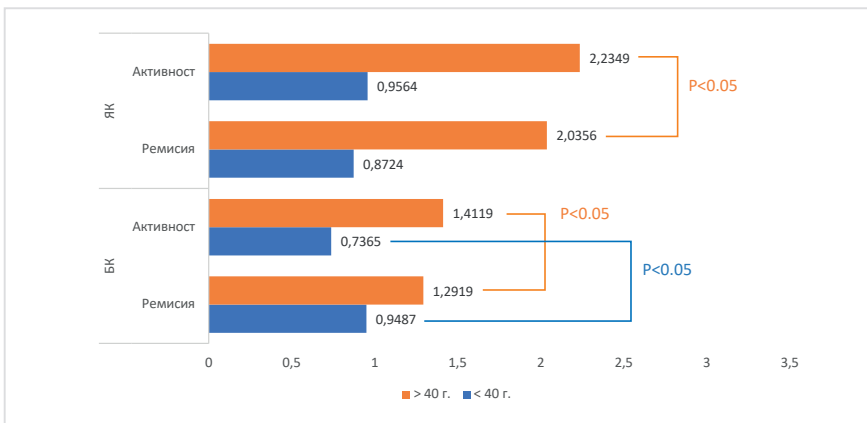
Показател		Болест на Крон (n=23)	Язвен колит (n=27)	P value
Възраст	< 40 г.	0.85±0.37	0.91±0.51	>0.05
	> 40 г.	1.34±1.07	2.15±1.80	< 0.05
	P value	< 0.05	< 0.001	
Пол	Мъже	0.84±0.35	1.91±2.02	< 0.05
	Жени	1.49±1.16	1.15±0.57	>0.05
	P value	< 0.05	< 0.05	
ИТМ групи	Норма	1.16±0.71	1.16±0.61	>0.05
	Затлъстяване	1.15±0.92	1.57±1.56	<0.05
	P value	>0.05	< 0.05	
Обиколка на корема	Норма	0.85±0.19	0.51±0.18	>0.05
	94–102/80–88	2.08±2.96	1.81±0.71	>0.05
	>102/>88	1.31±1.03	1.21±0.64	>0.05
	P value	<0.05	<0.05	
Отношение талия/ръст	< 0.05	0.75±0.13	0.96±0.63	>0.05
	>0.05	1.47±1.59	1.30±0.75	>0.05
	P value	<0.05	<0.05	
Активност/ Ремисия	Активност	1.14±0.81	1.59±1.75	<0.05
	Ремисия	1.15±0.97	1.31±0.87	>0.05
	P value	>0.05	>0.05	

На фиг. 42 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-146a-5p спрямо активността на БК и ЯК и пола, като резултатите показват наличието на съществена разлика при пациентите с ЯК ($p < 0.01$). Свързекспресия на циркулиращата miRNA се наблюдава при мъжете с ЯК в стадий на активност.



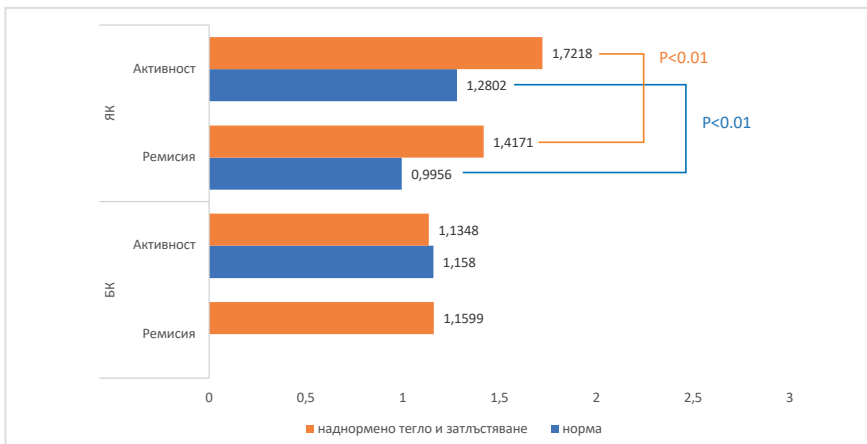
Фиг. 42. Експресия на hsa-miR-146a-5p спрямо активността на БК и ЯК и пола

На фиг. 43 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-146a-5p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите с БК, така и при пациентите с ЯК ($p < 0.05$). При пациентите с ЯК над 40 г. се наблюдава значително по-висока експресия.



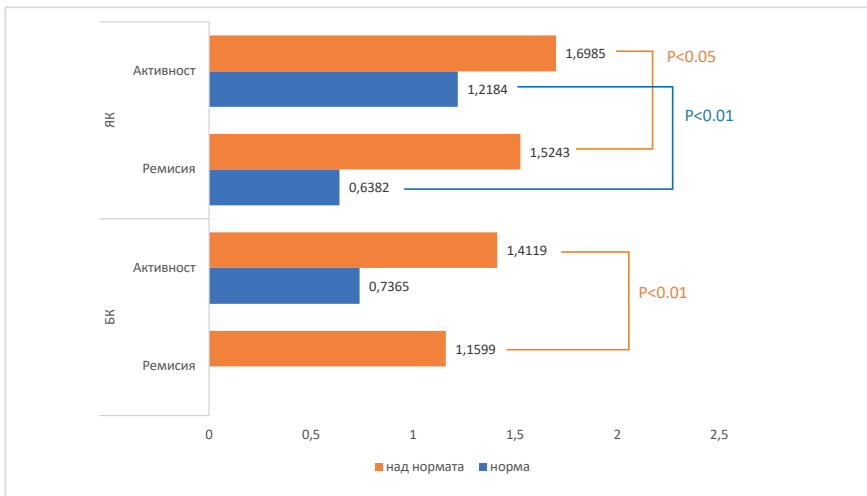
Фиг. 43. Експресия на hsa-miR-146a-5p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта

На фиг. 44 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-146a-5p спрямо активността на БК и ЯК и ИТМ, като резултатите показват наличието на съществена разлика само при пациентите с ЯК ($p < 0.01$). При пациентите с БК не се установява значима разлика в експресията на групата с активност, а в групата в ремисия няма пациенти с ИТМ в норма.



Фиг. 44. Експресия на hsa-miR-146a-5p спрямо активността на БК и ЯК и ИТМ

На фиг. 45 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-146a-5p спрямо активността на БК и ЯК и обиколката на талията, като резултатите показват наличието на съществена разлика при пациентите с ЯК ($p < 0.05$). При пациентите с БК се установява значима разлика в експресията на групата с активност ($p < 0.01$), а в групата в ремисия няма пациенти с обиколка на талията в норма.



Фиг. 45. Експресия на hsa-miR-146a-5p спрямо активността на БК и ЯК и обиколката на талията

На табл. 15 е представен сравнителен анализ на изследваните показатели според установената прагова стойност на експресията на hsa-miR-146a-5p. Сигнификантна разлика в експресията според праговата стойност се установява по отношение на възраст и ХВБЧ.

Табл. 15. Експресия на hsa-miR-146a-5p според изследваните показатели и праговата стойност

Показател		Прагова стойност на hsa-miR-146a-5p		P value
		< 1.06 (n=25)	> 1.06 (n=25)	
Възраст	Mean ± SD	37.00±12.68	49.04±13.56	0.003
Пол	Мъже	13	10	>0.05
	Жени	12	15	>0.05
Тегло	Mean ± SD	80.40±16.78	89.10±26.69	>0.05
ИТМ	Mean ± SD	28.22±6.11	30.31±6.40	>0.05
ИТМ групи	Норма	5	5	>0.05
	Затлъстяване	20	20	>0.05
Обиколка на талията	Mean ± SD	95.96±14.15	101.76±15.81	>0.05
Размер на кожната коремна гънка (мм.)	Mean ± SD	28.28±11.91	30.96±10.84	>0.05
Отношение талия/ръст	Mean ± SD	0.57±0.09	0.59±0.08	>0.05
ХВБЧ	Болест на Крон	15	8	< 0.05
	Язвен колит	10	17	< 0.05
Активност/ Ремисия	Активност	11	13	>0.05
	Ремисия	14	12	>0.05

* В сиво е отбелязана статистически значимата разлика (p<0.05)

На табл. 16 са представени данните за средната стойност на серузната експресия на hsa-miR-155-5p според изследваните показатели. Резултатите показват повишени нива на изследваната hsa-miR-155-5p при пациенти над 40 г. (съответно 2,72 за възраст > 40 г. към 1.99 за възраст < 40 г.), със затлъстяване (съответно 2.70 при пациенти със затлъстяване към 2.61 при пациенти в норма), с обиколка на корема над нормата (съответно 2.95 за пациенти с обиколка на корема над нормата към 1.47 при пациенти с нормална обиколка на талията) и в ремисия (съответно 3.35 за пациенти в ремисия към 1.90 за пациенти в активност). Правопропорционална умерена зависимост при пациентите с ЯК се установява и между hsa-miR-155-5p и обиколката на талията (r=0.351; p<0.05).

Табл. 16. Средна стойност на hsa-miR-155-5p

Показател		Серумна експресия на hsa-miR-155-5p	P value
Възраст	< 40 г.	1.99±2.18	0.276
	> 40 г.	2.72±3.72	
Пол	Мъже	2.99±3.57	0.542
	Жени	2.42±3.07	
ИТМ групи	Норма	2.61±3.47	0.939
	Затлъстяване	2.70±3.28	
Обиколка на талията (см)	Норма	1.47±0.76	0.532
	94–102/80–88	2.83±3.24	
	>102/>88	2.95±3.69	
Отношение талия/ръст	< 0.5	2.01±1.67	0.562
	> 0.5	2.79±3.48	
Активност/Ремисия	Активност	1.90±2.37	0.120
	Ремисия	3.35±3.81	
ХВБЧ	Болест на Крон	2.76±3.50	0.163
	Язвен колит	2.62±3.14	

На табл. 17 е представен сравнителен анализ на експресията на циркулиращата hsa-miR-155-5p както според изследваните показатели, така и според заболяването на пациентите. Съществена разлика в експресията на miRNA при пациентите с БК се установява по отношение на възраст, пол, ИТМ, обиколка на талията и отношението талия/ръст. От друга страна, при пациентите с ЯК сигнификантна разлика има по отношение на пол, ИТМ и отношението талия/ръст.

Табл. 17. Средна стойност на hsa-miR-155-5p според ХВБЧ

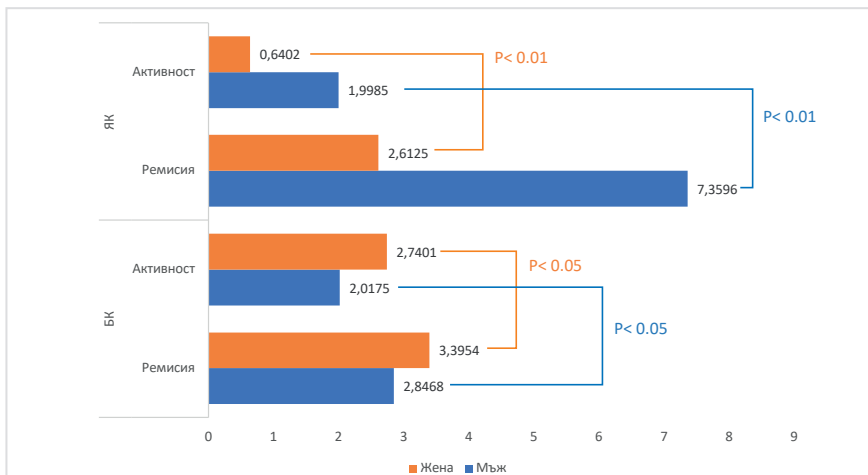
Показател		Болест на Крон (n=23)	Язвен колит (n=27)	P value
Възраст	< 40 г.	1.70±0.48	1.40±0.51	<0.05
	> 40 г.	1.42±0.51	1.36±0.50	>0.05
	P value	<0.05	>0.05	
Пол	Мъже	1.62±0.51	1.60±0.51	>0.05
	Жени	1.45±0.52	1.25±0.44	<0.05
	P value	<0.05	<0.05	
ИТМ групи	Норма	2.00±0.11	1.14±0.37	<0.05
	Затлъстяване	1.48±0.51	1.47±0.51	>0.05
	P value	<0.05	<0.05	
Обиколка на талията	Норма	2.00±0.59	1.20±0.44	<0.05
	94–102/80–88	1.60±0.55	1.57±0.53	>0.05
	>102/>88	1.44±0.51	1.36±0.49	>0.05
	P value	<0.05	>0.05	
Отношение талия/ръст	< 0.05	2.00±0.18	1.20±0.44	<0.05
	>0.05	1.50±0.51	1.43±0.51	>0.05
	P value	<0.05	<0.05	
Активност/ Ремисия	Активност	1.54±0.52	1.33±0.49	<0.05
	Ремисия	1.54±0.52	1.43±0.51	>0.05
	P value	>0.05	>0.05	

Съществена разлика в експресията според изследваните показатели се установява при пациентите < 40 г., жени, ИТМ в норма, с обиколка на талията в норма, отношение талия/ръст < 0.05 и в активност (Табл. 17).

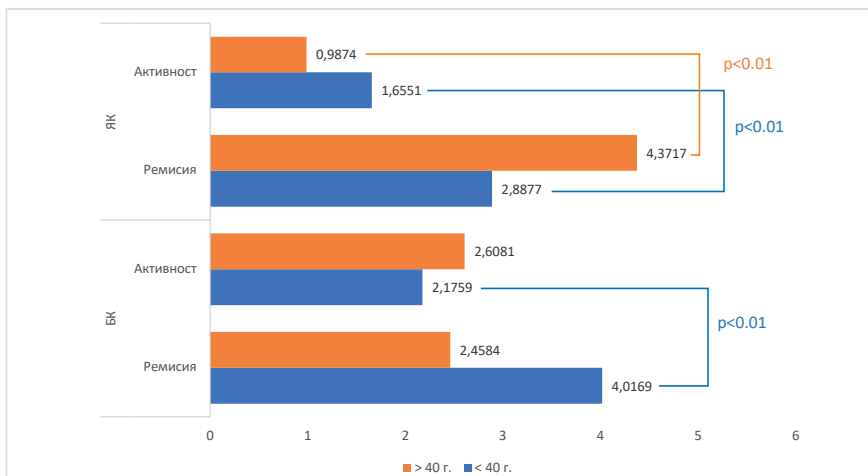
На фиг. 46 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-155-5p спрямо активността на БК и ЯК и пола, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите с БК, така и при пациентите с ЯК ($p < 0.01$). При пациентите мъже в ремисия с ЯК се установява свръхекспресия на изследваната miRNA (7.34).

На фиг. 47 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на hsa-miR-155-5p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите с БК, така и при пациентите с ЯК ($p < 0.05$).

При пациентите с ЯК над 40 г. в ремисия се наблюдава значително по-висока експресия (4.37), като подобни резултати се наблюдават и при пациентите с БК до 40 г. в ремисия (4.02).



Фиг. 46. Експресия на hsa-miR-155-5p спрямо активността на БК и ЯК и пола



Фиг. 47. Експресия на hsa-miR-155-5p спрямо активността на БК и ЯК и възрастта

На табл. 18 е представен сравнителен анализ на изследваните показатели според установената прагова стойност на експресията на hsa-miR-155-5p. Сигнификантна разлика в експресията според праговата стойност не се установява по отношение на изследваните показатели.

Табл. 18. Експресия на hsa-miR-155-5p според изследваните показатели и праговата стойност

Прагова стойност на hsa-miR-155-5p		< 1.32 (n=25)	> 1.32 (n=25)	P value
Показател				
Възраст	Mean ± SD	45.04±14.19	41.16±14.41	>0.05
Пол	Мъже	16	11	>0.05
	Жени	9	14	>0.05
Тегло	Mean ± SD	82.65±16.71	87.12±27.24	>0.05
ИТМ	Mean ± SD	28.74±5.46	29.57±7.19	>0.05
ИТМ групи	Норма	6	4	>0.05
	Затлъстяване	19	21	>0.05
Обиколка на талията	Mean ± SD	97.86±14.00	99.72±16.43	>0.05
Размер на кожната коремна гънка (мм.)	Mean ± SD	27.72±10.43	31.52±12.12	>0.05
Отношение талия/ръст	Mean ± SD	0.58±0.08	0.59±0.08	>0.05
ХВБЧ	Болест на Крон	11	13	> 0.05
	Язвен колит	14	12	> 0.05
Активност/Ремисия	Активност	13	10	>0.05
	Ремисия	12	15	>0.05

4.4. Изследване на експресията на human Lipocalin-2/NGAL при пациенти с болест на Крон и язвен колит

На табл. 19 са представени данните за средната стойност на серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL според изследваните показатели. Резултатите показват повишени нива на human Lipocalin-2/NGAL при пациенти < 40 г. (съответно 76.14 за възраст < 40 г. към 61.90 за възраст > 40 г.), ИТМ в норма (съответно 81.11 при пациенти в норма към 63.59 при пациенти със затлъстяване), с обиколка на талията в нормата (съответно 80.53 за пациенти с обиколка на корема в норма към 61.37 при пациенти с обиколка на талията над нормата)

и в активност (съответно 83.90 за пациенти в активност към 56.61 за пациенти в ремисия).

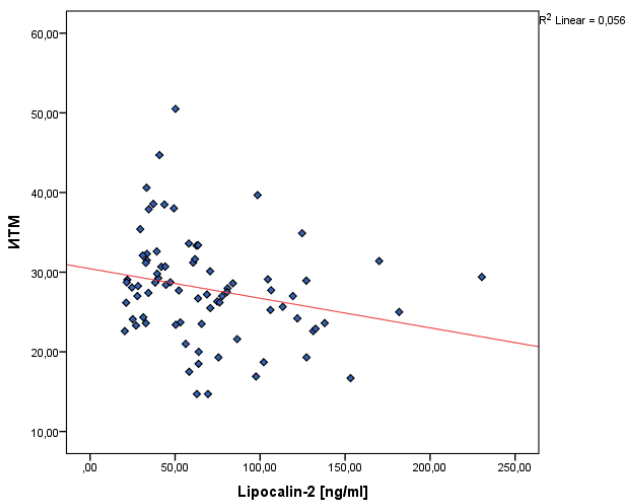
Табл. 19. Средна стойност на human Lipocalin-2/NGAL

Показател		Серумна експресия на human Lipocalin-2/NGAL	P value
Възраст	< 40 г.	76.14±42.89	0.135
	> 40 г.	61.90±40.34	
Пол	Мъже	69.40±40.16	0.968
	Жени	69.02±44.21	
ИТМ групи	Норма	81.11±44.28	0.086
	Затлъстяване	63.59±40.11	
Обиколка на талията (см)	Норма	80.53±39.85	0.208
	94–102/80–88	75.08±40.37	
	>102/>88	61.37±43.03	
Отношение талия/ръст	< 0.5	84.09±39.22	0.099
	> 0.5	65.05±42.13	
Активност/ Ремисия	Активност	83.90±44.13	0.004
	Ремисия	56.61±36.06	
ХВБЧ	Болест на Крон	75.96±45.80	0.146
	Язвен колит	62.09±36.89	

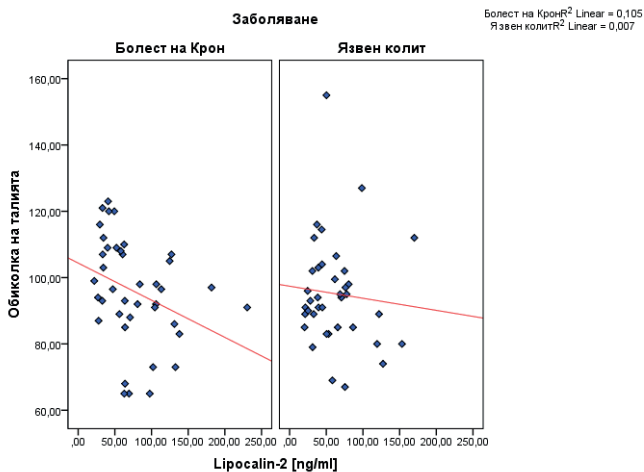
* В сиво е отбелязана статистически значимата разлика ($p < 0.05$)

Установена е слаба обратнопропорционална зависимост между експресия на human Lipocalin-2/NGAL и ИТМ при пациенти с IBD ($r = -0.237$; $p = 0.036$) (Фиг. 48).

Наблюдава се умерена обратнопропорционална зависимост между експресията на human Lipocalin-2/NGAL и обиколката на талията при пациенти с БК ($r = -0.324$; $p = 0.041$) (Фиг. 49).



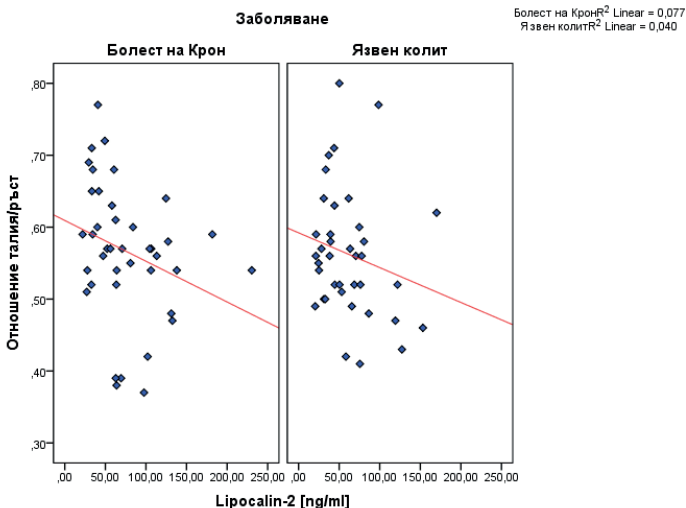
Фиг. 48. Корелационна зависимост между human Lipocalin-2/NGAL и ИТМ при пациенти с IBD



Фиг. 49. Корелационна зависимост между human Lipocalin-2/NGAL и обиколка на талията при пациенти с IBD

Слаба, клоняща към умерена обратнопропорционална зависимост

се установява и по отношение на серумните нива на human Lipocalin-2/NGAL и отношението талия/ръст при пациентите с БК ($r=-0.277$; $p=0.037$) (Фиг. 50).



Фиг. 50. Корелационна зависимост между human Lipocalin-2/NGAL и отношението талия/ръст при пациенти с ИБД

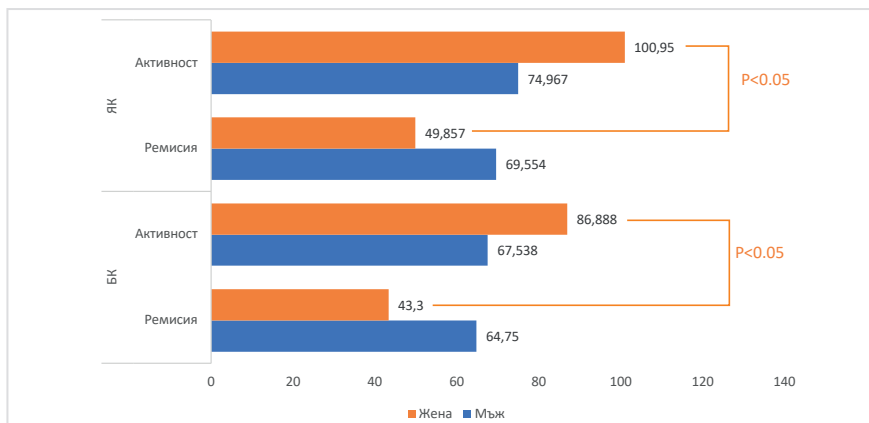
На табл. 20 е представен сравнителен анализ на експресията на human Lipocalin-2/NGAL както според изследваните показатели, така и според заболяването на пациентите. Съществена разлика в експресията на human Lipocalin-2/NGAL при пациентите с БК се установява по отношение на всички изследвани показатели. От друга страна, при пациентите с ЯК сигнификантна разлика има по отношение на възраст, ИТМ, обиколка на талията, отношение талия/ръст и наличието на активност или ремисия.

Табл. 20. Средна стойност на human Lipocalin-2/NGAL според ХВБЧ

Показател		Болест на Крон (n=40)	Язвен колит (n=38)	P value
Възраст	< 40 г.	88.04±49.15	66.41±35.22	<0.05
	> 40 г.	66.07±41.08	56.16±39.44	<0.05
P value		<0.05	<0.05	

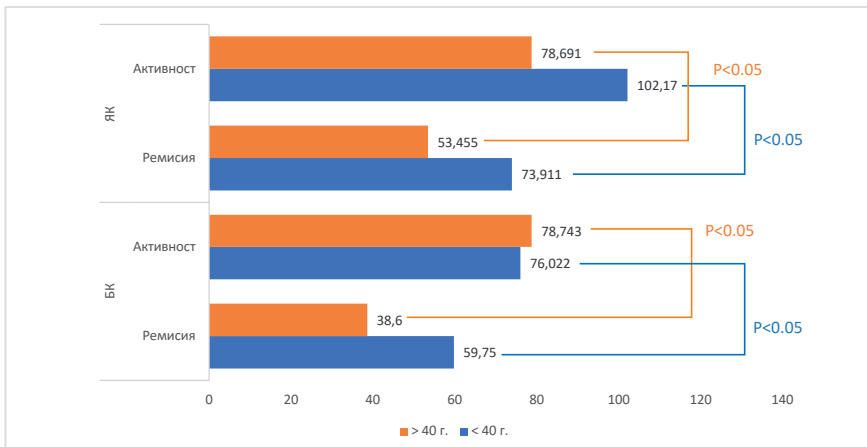
Пол	Мъже	71.77±41.41	66.14±39.47	<0.05
	Жени	81.08±51.41	59.15±35.54	<0.05
	P value	<0.05	>0.05	
ИТМ групи	Норма	93.86±44.63	69.34±42.21	<0.05
	Затлъстяване	68.29±44.89	58.33±34.12	<0.05
	P value	<0.05	<0.05	
Обиколка на талията	Норма	92.11±28.48	70.10±46.89	<0.05
	94–102/80–88	85.68±53.35	64.49±19.11	<0.05
	>102/>88	65.37±47.25	56.75±38.30	>0.05
	P value	<0.05	<0.05	
Отношение талия/ръст	< 0.05	94.20±30.13	77.02±44.65	<0.05
	>0.05	72.09±47.94	56.76±32.99	<0.05
	P value	<0.05	<0.05	
Активност/Ремисия	Активност	89.26±48.67	77.21±38.17	<0.05
	Ремисия	62.66±39.54	51.10±32.50	<0.05
	P value	<0.05	<0.05	

На фиг. 51 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на human Lipocalin-2/NGAL спрямо активността на БК и ЯК и пола, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите в активност с БК, така и при пациентите с ЯК ($p < 0.05$).



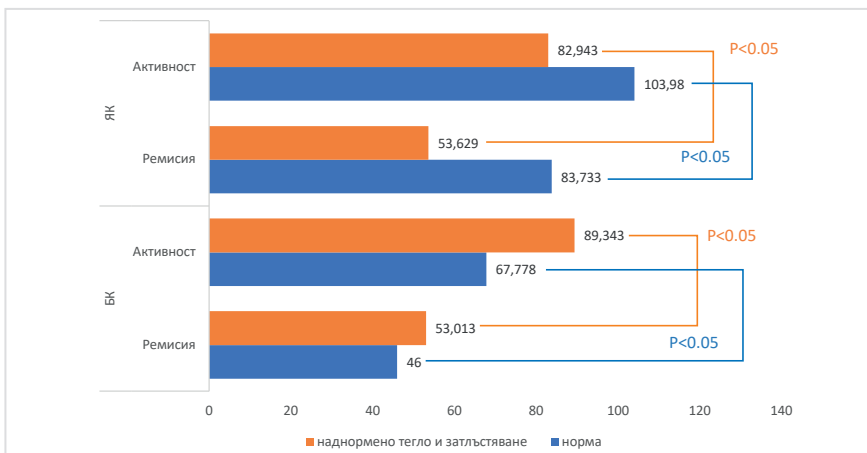
Фиг. 51. Експресия на human Lipocalin-2/NGAL спрямо активността на БК и ЯК и пола

На фиг. 52 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на human Lipocalin-2/NGAL спрямо активността на БК и ЯК и възрастта, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите с БК, така и при пациентите с ЯК ($p < 0.05$). При пациентите с ЯК до 40 г. с активност се наблюдава значително по-висока експресия.



Фиг. 52. Експресия на human Lipocalin-2/NGAL спрямо активността на БК и ЯК и възрастта

На фиг. 53 е представен сравнителен анализ на средните стойности на експресията на human Lipocalin-2/NGAL спрямо активността на БК и ЯК и ИТМ, като резултатите показват наличието на съществена разлика както при пациентите с ЯК, така и при пациентите с БК ($p < 0.05$). При пациентите с ЯК в нормално ИТМ се наблюдава значително по-висока експресия.



Фиг. 53. Експресия на human Lipocalin-2/NGAL спрямо активността на БК и ЯК и ИТМ

На табл. 21 е представен сравнителен анализ на изследваните показатели според установената прагова стойност на експресията на human Lipocalin-2/NGAL. Сигнификантна разлика в експресията според праговата стойност се установява по отношение на тегло, ИТМ ≥ 25 kg/m^2 , обиколка на талията, размер на кожната коремна гънка, отношение талия/ръст, активност и ремисия.

Табл. 21. Експресия на human Lipocalin-2/NGAL според изследваните показатели и праговата стойност

Прагова стойност на експресия		< 63.15 (n=42)	> 63.15 (n=36)	P value
Възраст	Mean \pm SD	44.83 \pm 13.25	39.92 \pm 13.49	>0.05
Пол	Мъже	20	18	>0.05
	Жени	22	18	>0.05
Тегло	Mean \pm SD	86.15 \pm 24.27	74.28 \pm 18.13	0.018
ИТМ	Mean \pm SD	30.01 \pm 6.83	25.36 \pm 5.32	0.001
ИТМ групи	Норма	10	15	>0.05
	Затлъстяване	32	21	<0.05
Обиколка на талията (см)	Mean \pm SD	100.42 \pm 16.20	89.81 \pm 13.77	0.003

Размер на кожна коремна гънка (мм)	Mean ± SD	31.07±10.86	24.22±10.52	0.006
Отношение талия/ръст	Mean ± SD	0.59±0.09	0.53±0.08	0.001
ХВБЧ	Болест на Крон	10	20	>0.05
	Язвен колит	22	16	>0.05
Активност/Ремисия	Активност	13	23	<0.05
	Ремисия	29	13	<0.05

* В сиво е отбелязана статистически значимата разлика ($p < 0.05$)

4.5. Оценка на възпалението при IBD пациенти със затлъстяване посредством съпоставяне на някои антропометрични показатели, нива на панел от циркулиращи miRNAs и серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL

За оценка на възпалението при IBD пациентите със затлъстяване посредством експресията на панела от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL се изчислиха праговите стойности на изследваните маркери и показатели: според повишените нива на CRP > 5 mg/l (Табл. 22), FCP > 50 µg/g (Табл. 23), CDAI > 150 (Табл. 24) и ендоскопски Mayo score (Табл. 25), с които характеризираме активност при БК и ЯК.

Табл. 22. Прагова стойност на циркулиращи miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL при лица с CRP > 5 mg/l

miRNAs	Cut-off	AUC 95% CI	P value	Чувствителност/ Специфичност
hsa-miR-17-5p	1.12	0.615 (0.456–0.774)	< 0.05	54.2%/56.0%
hsa-miR-29a-5p	1.45	0.543 (0.377–0.708)	< 0.05	48.0%/50.0%
hsa-miR-142-3p	0.94	0.535 (0.371–0.699)	< 0.05	54.2%/52.0%
hsa-miR-146a-5p	1.06	0.545 (0.380–0.710)	< 0.05	54.2%/56.0%
hsa-miR-155-5p	1.44	0.503 (0.338–0.667)	< 0.05	50.0%/52.0%
human Lipocalin-2/ NGAL	59.45	0.687 (0.566–0.808)	< 0.05	62.2%/63.2%

Табл. 23. Прагова стойност на циркулиращи miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL при лица с FCP > 50 µg/g

miRNAs	Cut-off	AUC 95% CI	P value	Чувствителност/ Специфичност
hsa-miR-17-5p	1.27	0.642 (0.469–0.815)	< 0.05	60.0%/64.7%
hsa-miR-29a-5p	1.38	0.536 (0.356–0.717)	< 0.05	52.0%/52.9%
hsa-miR-142-3p	0.94	0.619 (0.436–0.802)	< 0.05	64.0%/64.7%
hsa-miR-146a-5p	1.06	0.659 (0.471–0.847)	< 0.05	64.0%/64.7%
hsa-miR-155-5p	1.44	0.544 (0.361–0.726)	< 0.05	60.0%/64.7%
human Lipocalin-2/ NGAL	57.25	0.589 (0.424–0.754)	< 0.05	58.3%/60.0%

Табл. 24. Прагова стойност на циркулиращи miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL при лица с CDAI > 150

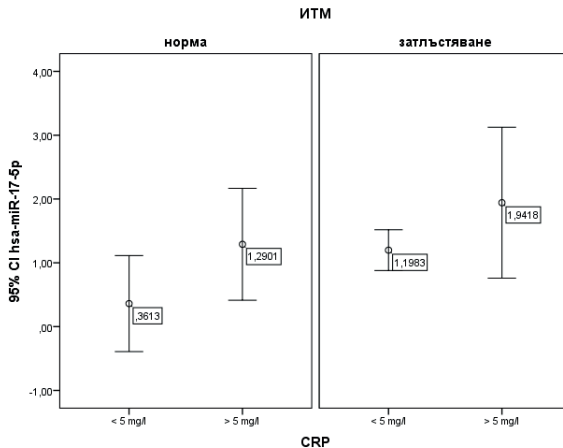
miRNAs	Cut-off	AUC 95% CI	P value	Чувствителност/ Специфичност
hsa-miR-17-5p	1.13	0.667 (0.257–1.000)	< 0.05	66.7%/66.7%
hsa-miR-29a-5p	2.26	0.556 (0.067–1.000)	< 0.05	66.7%/66.7%
hsa-miR-142-3p	1.08	0.556 (0.217–0.894)	< 0.05	55.6%/66.7%
hsa-miR-146a-5p	1.04	0.556 (0.136–0.975)	< 0.05	66.7%/66.7%
hsa-miR-155-5p	0.73	0.667 (0.347–0.986)	< 0.05	66.7%/66.7%
human Lipocalin-2/ NGAL	61.70	0.560 (0.266–0.854)	< 0.05	65.0%/80.0%

Табл. 25. Прагова стойност на циркулиращи miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL при лица с Mayo score ≥ 2

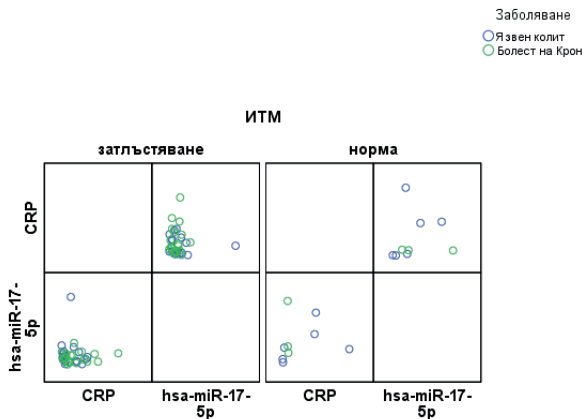
miRNAs	Cut-off	AUC 95% CI	P value	Чувствителност/ Специфичност
hsa-miR-17-5p	1.28	0.673 (0.453–0.893)	< 0.05	58.3%/64.3%
hsa-miR-29a-5p	1.22	0.768 (0.578–0.957)	< 0.05	66.7%/71.4%
hsa-miR-142-3p	1.21	0.601 (0.366–0.836)	< 0.05	58.3%/64.3%
hsa-miR-146a-5p	1.25	0.524 (0.296–0.752)	< 0.05	50.0%/50.0%
hsa-miR-155-5p	1.16	0.542 (0.311–0.772)	< 0.05	50.0%/50.0%
human Lipocalin-2/ NGAL	51.75	0.742 (0.574–0.910)	< 0.05	60.9%/64.3%

На фиг. 54 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-17-5p според нивата на CRP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстя-

ване. Резултатите показват, че при нива на CRP > 5 mg/l както при пациентите в норма, така и при тези с ИТМ>25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с CRP < 5 mg/l (p<0.05).



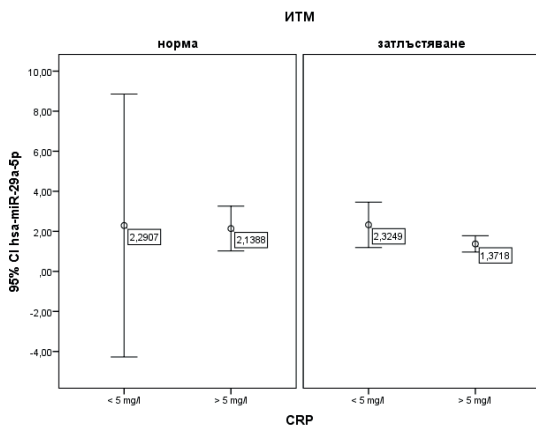
Фиг. 54. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-17-5p според нивата на CRP и ИТМ



Фиг. 55. Корелационен анализ между експресията на hsa-miR-17-5p и серумните нива на CRP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

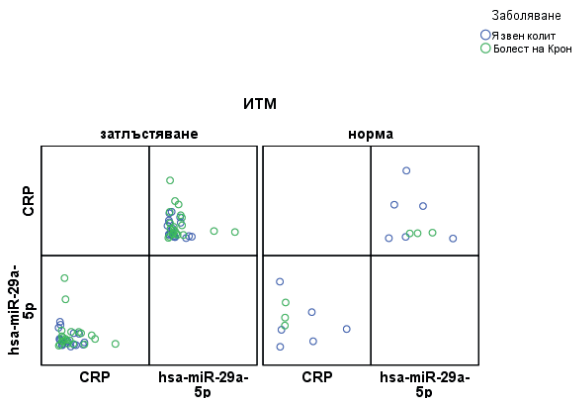
Резултатите, представени на фиг. 55, показват, че има силна зависимост между експресията на hsa-miR-17-5p и серумните нива на CRP при IBD пациентите с ИТМ > 25 kg/m² (съответно $r=0.856$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.922$; $p<0.001$ за пациентите с БК).

На фиг. 56 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-29a-5p според нивата на CRP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на CRP > 5 mg/l както при пациентите в норма, така и при тези с ИТМ>25 kg/m² има понижаване на експресията спрямо пациентите с CRP < 5 mg/l, което е по-изявено при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване ($p<0.05$).



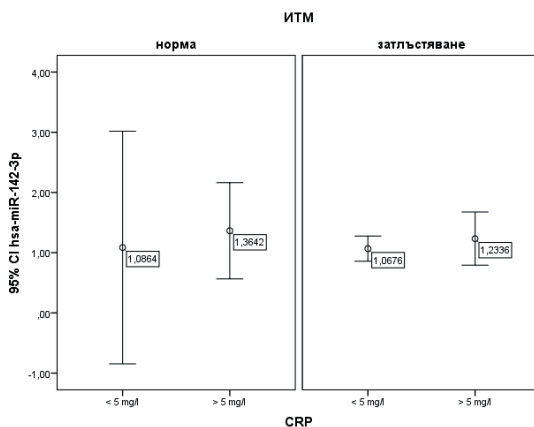
Фиг. 56. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-29a-5p според нивата на CRP и ИТМ

Резултатите, представени на фиг. 57, показват, че има силна зависимост между експресията на hsa-miR-29a-5p и серумните нива на CRP при IBD пациентите с ИТМ > 25 kg/m² (съответно $r=0.843$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.845$; $p<0.001$ за пациентите с БК). Силна зависимост между експресията на hsa-miR-29a-5p и серумните нива на CRP при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване се установява и при здравите контроли ($r=0.921$; $p<0.001$).



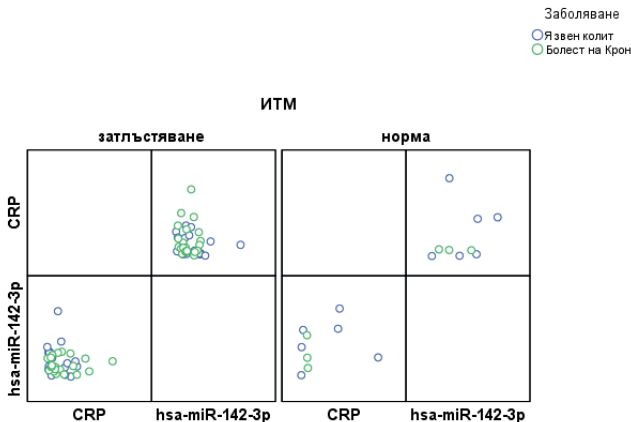
Фиг. 57. Корелационен анализ между експресията на hsa-miR-29a-5p и серумните нива на CRP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

На фиг. 58 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-142-3p според нивата на CRP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на CRP > 5 mg/l както при пациентите в норма, така и при тези с ИТМ > 25 kg/m² има леко повишена експресия спрямо пациентите с CRP < 5 mg/l без статистическа значимост.



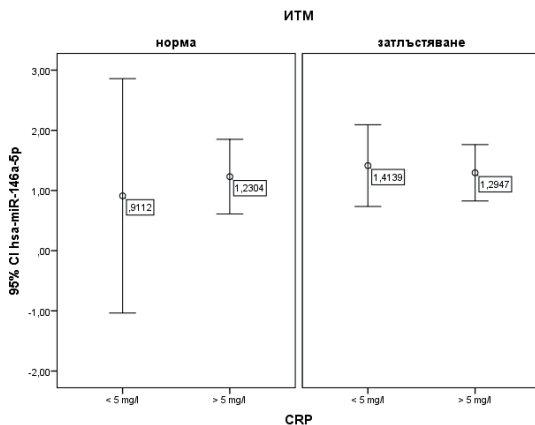
Фиг. 58. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-142-3p според нивата на CRP и ИТМ

Резултатите, представени на фиг. 59, показват, че има силна зависимост между експресията на hsa-miR-142-3p и серумните нива на CRP при IBD пациентите с ИТМ > 25 kg/m² (съответно $r=0.926$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.842$; $p<0.001$ за пациентите с БК). Силна зависимост между експресията на hsa-miR-142-3p и серумните нива на CRP при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване се установява и при здравите контроли ($r=0.764$; $p<0.001$).



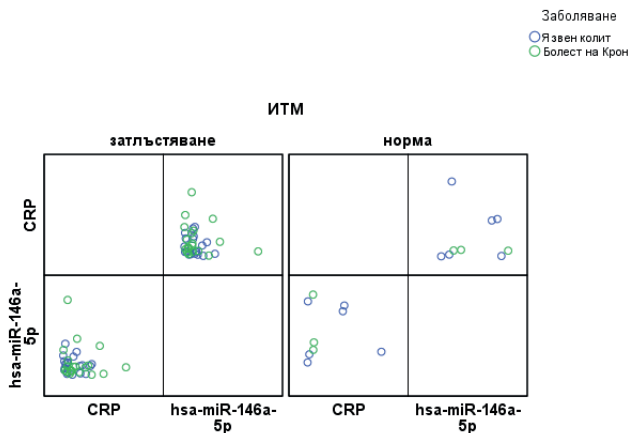
Фиг. 59. Корелационен анализ между експресията на hsa-miR-142-3p и серумните нива на CRP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

На фиг. 60 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-146a-5p според нивата на CRP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на CRP > 5 mg/l при пациентите в норма има леко повишаване на експресията на изследваната miRNA, докато при тези с ИТМ > 25 kg/m² има леко понижена експресия спрямо пациентите с CRP < 5 mg/l без статистическа значимост.



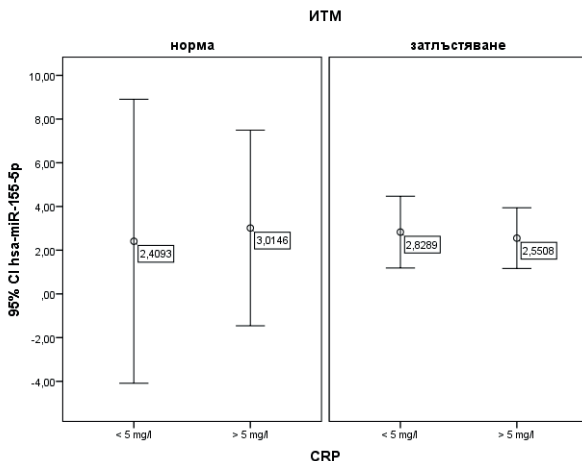
Фиг. 60. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-146a-5p според нивата на CRP и ИТМ

Резултатите, представени на фиг. 61, показват, че има силна зависимост между експресията на hsa-miR-146a-5p и серумните нива на CRP при IBD пациентите с ИТМ < 25 kg/m² (съответно $r=0.960$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.911$; $p<0.001$ за пациентите с БК).



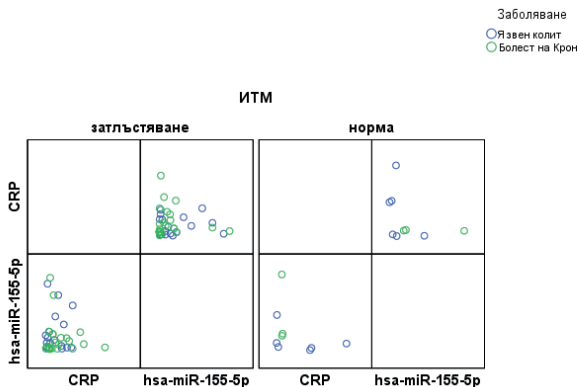
Фиг. 61. Корелационен анализ между експресията на hsa-miR-146a-5p и серумните нива на CRP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

На фиг. 62 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-155-5p според нивата на CRP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на CRP > 5 mg/l при пациентите в норма има леко повишаване на експресията на изследваната miRNA, докато при тези с ИТМ>25 kg/m² има леко понижена експресия спрямо пациентите с CRP < 5 mg/l без статистическа значимост.



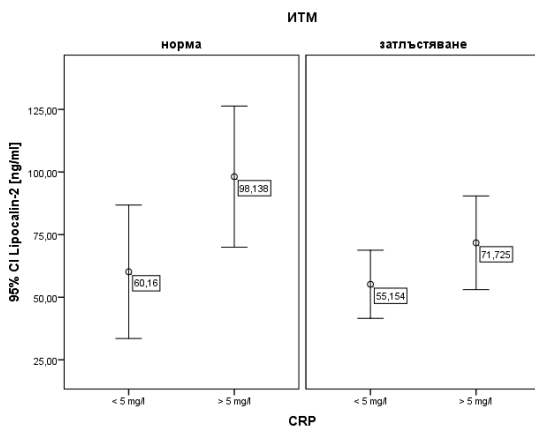
Фиг. 62. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-155-5p според нивата на CRP и ИТМ

Резултатите, представени на фиг. 63, показват, че има силна зависимост между експресията на hsa-miR-155-5p и серумните нива на CRP при IBD пациентите с ИТМ < 25 kg/m² (съответно $r=0.854$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.950$; $p<0.001$ за пациентите с БК). Силна зависимост между експресията на hsa-miR-155-5p и серумните нива на CRP при пациентите с нормално тегло се установява и при здравите контроли ($r=0.974$; $p<0.001$).



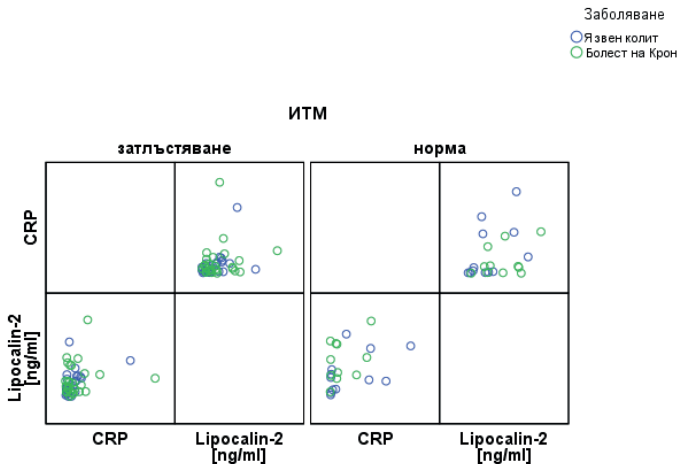
Фиг. 63. Корелационен анализ между експресията на hsa-miR-155-5p и серумните нива на CRP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

На фиг. 64 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL според нивата на CRP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на CRP > 5 mg/l както при пациентите в норма, така и при тези с ИТМ > 25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с CRP < 5 mg/l (p < 0.05).



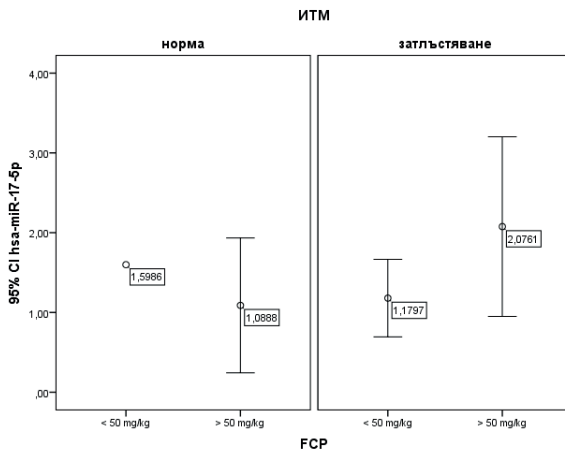
Фиг. 64. Сравнителен анализ на експресията на human Lipocalin-2/NGAL според нивата на CRP и ИТМ

Резултатите, представени на фиг. 65, показват, че има силна зависимост между експресията на human Lipocalin-2/NGAL и серумните нива на CRP при IBD пациентите с ИТМ < 25 kg/m² (съответно $r=0.948$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.860$; $p<0.001$ за пациентите с БК).



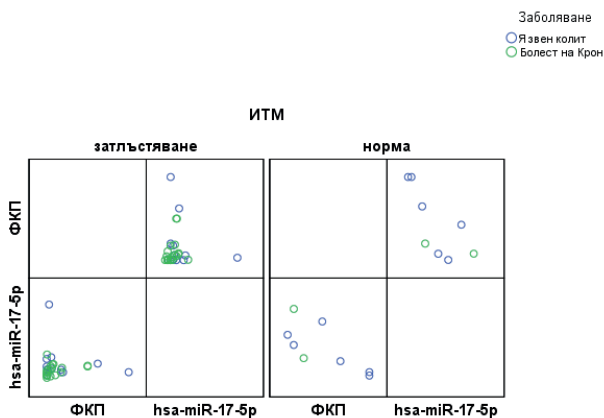
Фиг. 65. Корелационен анализ между експресията на human Lipocalin-2/NGAL и серумните нива на CRP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

На фиг. 66 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-17-5p според нивата на FCP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на FCP > 50 $\mu\text{g/g}$ при пациентите с ИТМ > 25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с FCP < 50 $\mu\text{g/g}$ ($p<0.05$).



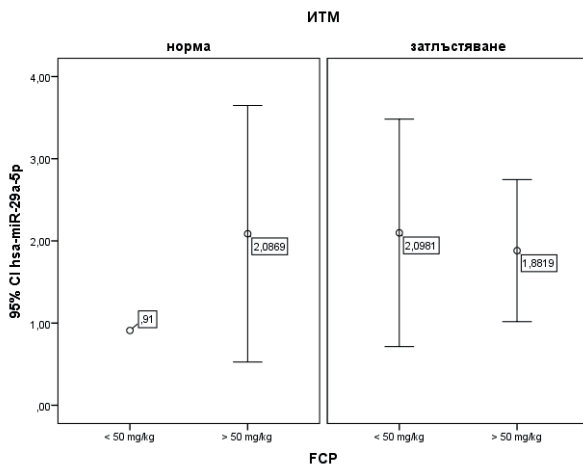
Фиг. 66. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-17-5p според нивата на FCP и ИТМ

Резултатите, представени на фиг. 67, показват, че има силна зависимост между експресията на hsa-miR-17-5p и серумните нива на FCP при IBD пациентите с ИТМ > 25 kg/m² (съответно $r=0.793$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.916$; $p<0.001$ за пациентите с БК).



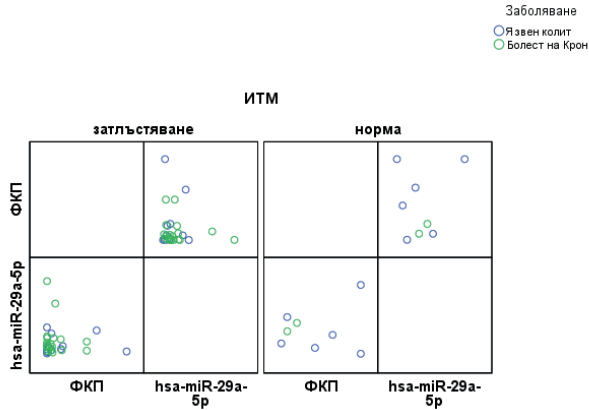
Фиг. 67. Корелационен анализ между експресията на hsa-miR-17-5p и серумните нива на FCP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

На фиг. 68 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-29a-5p според нивата на FCP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на FCP > 50 $\mu\text{g/g}$ при пациентите с ИТМ > 25 kg/m^2 има понижаване на експресията спрямо пациентите с FCP < 50 $\mu\text{g/g}$.



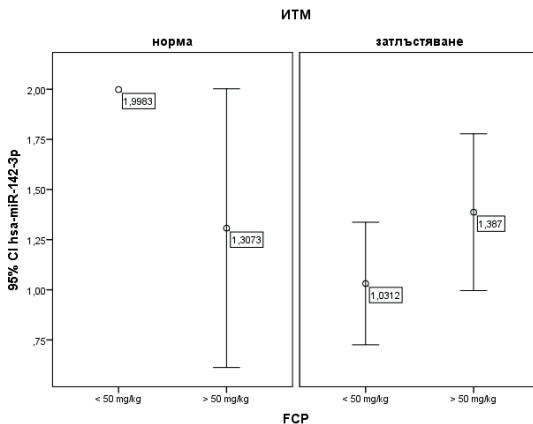
Фиг. 68. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-29a-5p според нивата на FCP и ИТМ

Резултатите, представени на фиг. 69, показват, че има силна зависимост между експресията на hsa-miR-29a-5p и серумните нива на FCP при IBD пациентите с ИТМ < 25 kg/m^2 (съответно $r=0.778$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.845$; $p<0.001$ за пациентите с БК). Силна зависимост между експресията на hsa-miR-29a-5p и серумните нива на FCP при пациентите с нормално тегло се установява и при здравите контроли ($r=0.921$; $p<0.001$).



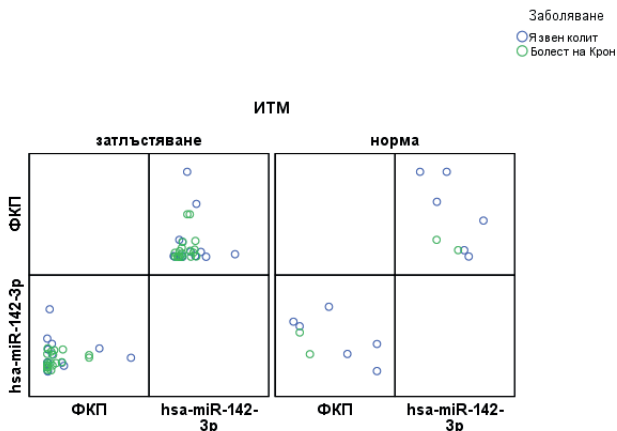
Фиг. 69. Корелационен анализ между експресията на hsa-miR-29a-5p и серумните нива на FCP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

На фиг. 70 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-142-3p според нивата на FCP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на FCP > 50 $\mu\text{g/g}$ при пациентите с ИТМ > 25 kg/m^2 има по-висока експресия спрямо пациентите с FCP < 50 $\mu\text{g/g}$.



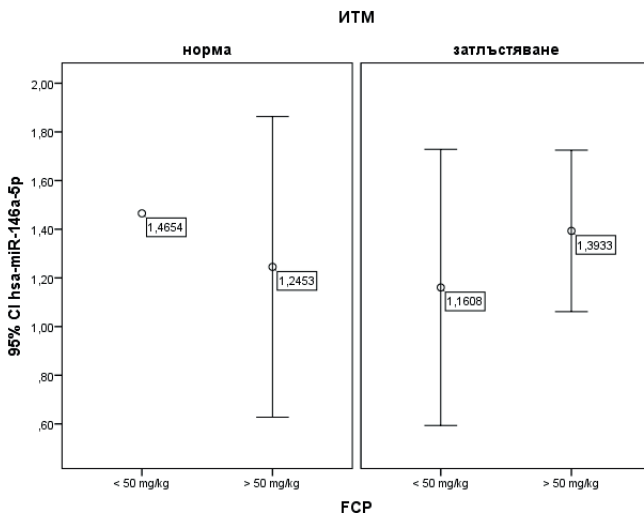
Фиг. 70. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-142-3p според нивата на FCP и ИТМ

Резултатите, представени на фиг. 71, показват, че има силна зависимост между експресията на hsa-miR-142-3p и серумните нива на FCP при IBD пациентите с ИТМ > 25 kg/m² (съответно $r=0.926$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.842$; $p<0.001$ за пациентите с БК). Силна зависимост между експресията на hsa-miR-142-3p и серумните нива на FCP при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване се установява и при здравите контроли ($r=0.764$; $p<0.001$).



Фиг. 71. Корелационен анализ между експресията на hsa-miR-142-3p и серумните нива на FCP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

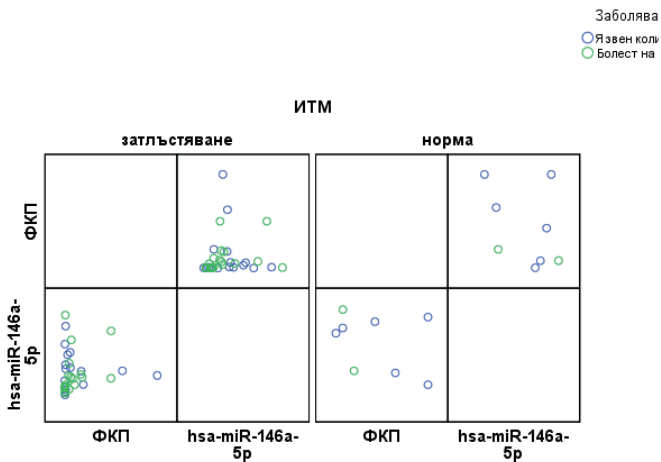
На фиг. 72 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-146a-5p според нивата на FCP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на FCP > 50 $\mu\text{g/g}$ при пациентите с ИТМ > 25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с FCP < 50 $\mu\text{g/g}$.



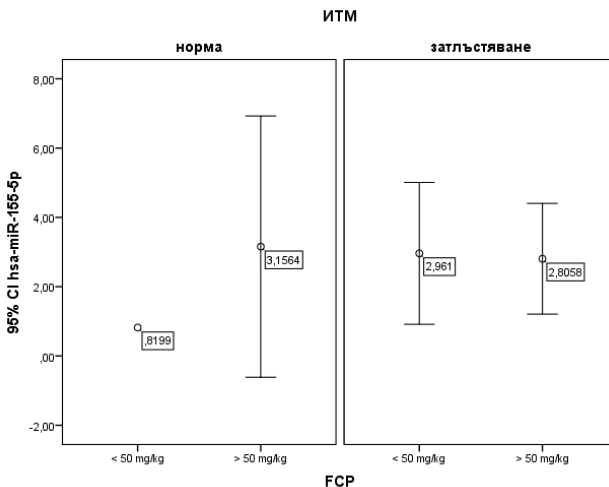
Фиг. 72. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-146a-5p според нивата на FCP и ИТМ

Резултатите, представени на фиг. 73, показват, че има силна зависимост между експресията на hsa-miR-146a-5p и серумните нива на FCP при IBD пациентите с ИТМ > 25 kg/m² (съответно $r=0.960$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.911$; $p<0.001$ за пациентите с БК).

На фиг. 74 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-155-5p според нивата на FCP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на FCP > 50 $\mu\text{g/g}$ при пациентите с ИТМ > 25 kg/m² има понижаване на експресията спрямо пациентите с FCP < 50 $\mu\text{g/g}$, без статистически значима разлика.



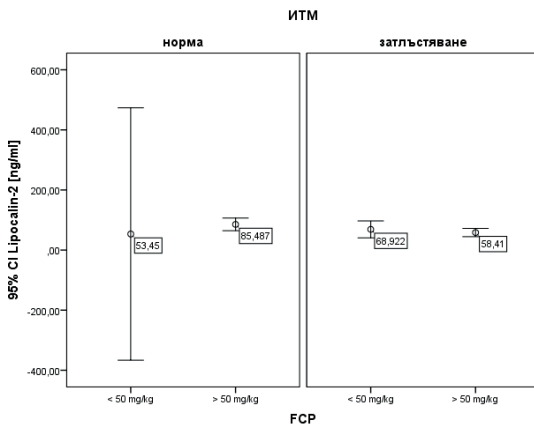
Фиг. 73. Корелационен анализ между експресията на hsa-miR-146a-5p и серумните нива на FCP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК



Фиг. 74. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-155-5p според нивата на FCP и ИТМ

На фиг. 75 е представен сравнителен анализ на средните стойности

на серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL според нивата на FCP при пациентите с нормален ИТМ и тези с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при нива на FCP > 50 µg/g при пациентите с ИТМ>25 kg/m² има понижаване на експресията спрямо пациентите с FCP < 50 µg/g, докато при пациентите с нормален ИТМ се наблюдава значително повишаване на серумните нива на маркера (p<0.05).

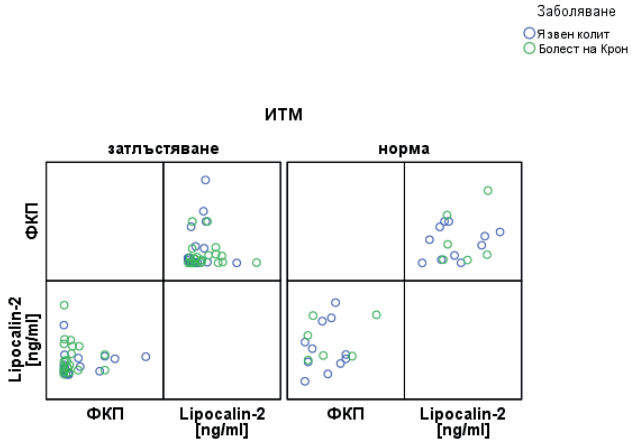


Фиг. 75. Сравнителен анализ на експресията на human Lipocalin-2/NGAL според нивата на FCP и ИТМ

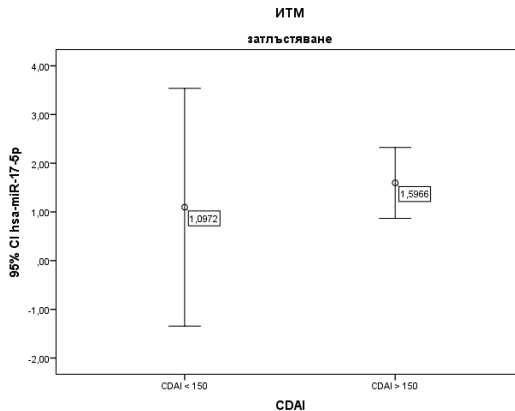
Резултатите, представени на фиг. 76, показват, че има силна зависимост между експресията на human Lipocalin-2/NGAL и серумните нива на FCP при IBD пациентите с ИТМ > 25 kg/m² (съответно $r=0.899$; $p<0.001$ за пациентите с ЯК и $r=0.816$; $p<0.001$ за пациентите с БК).

На фиг. 77 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-17-5p според CDAI при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при CDAI > 150 при пациентите с ИТМ>25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с CDAI < 150 ($p<0.05$).

Установена е силна зависимост между експресията на hsa-miR-17-5p и CDAI при пациентите с БК с ИТМ > 25 kg/m² ($r=0.964$; $p<0.001$).



Фиг. 76. Корелационен анализ между експресията на human Lipocalin-2/NGAL и серумните нива на FCP според ИТМ при пациентите с БК и ЯК

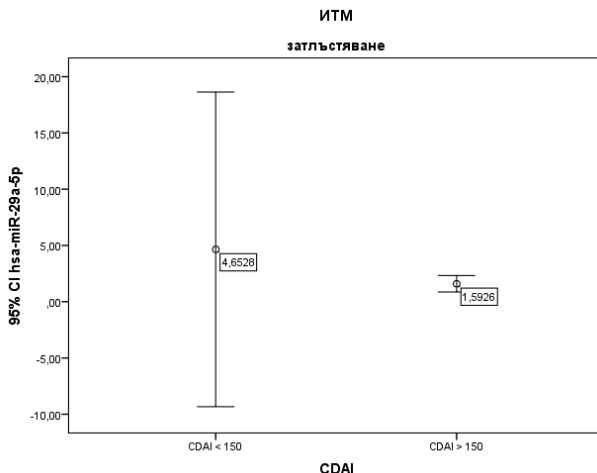


Фиг. 77. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-17-5p според CDAI при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

На фиг. 78 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-29a-5p според CDAI при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при

CDAI < 150 при пациентите с ИТМ>25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с CDAI > 150 (p<0.01).

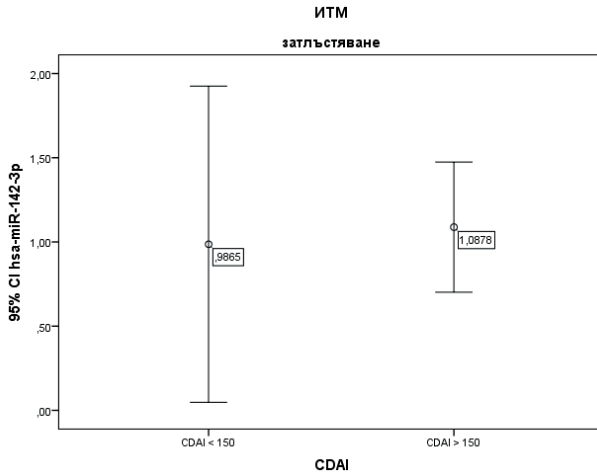
Установена е силна зависимост между експресията на hsa-miR-29a-5p и CDAI при пациентите с БК с ИТМ > 25 kg/m² (r=-0.845; p<0.001).



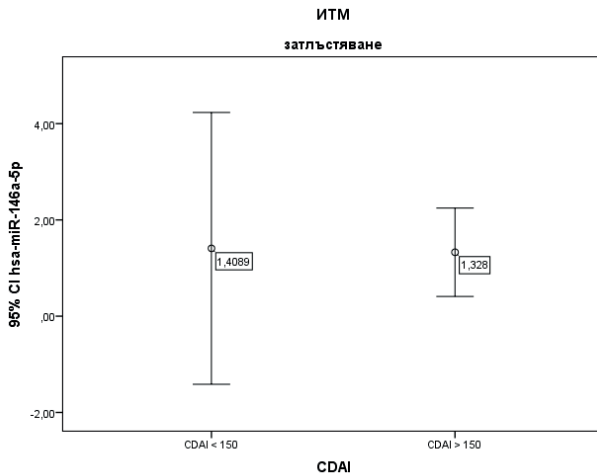
Фиг. 78. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-29a-5p според CDAI при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

На фиг. 79 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-142-3p според CDAI при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при CDAI > 150 при пациентите с ИТМ>25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с CDAI < 150, без наличието на статистически значима разлика. Не се установява зависимост между серумната експресия на hsa-miR-142-3p и CDAI при ИТМ > 25 kg/m².

На фиг. 80 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-146a-5p според CDAI при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че няма статистически значима разлика. Не се установява зависимост между серумната експресия на hsa-miR-146a-5p и CDAI при ИТМ > 25 kg/m².



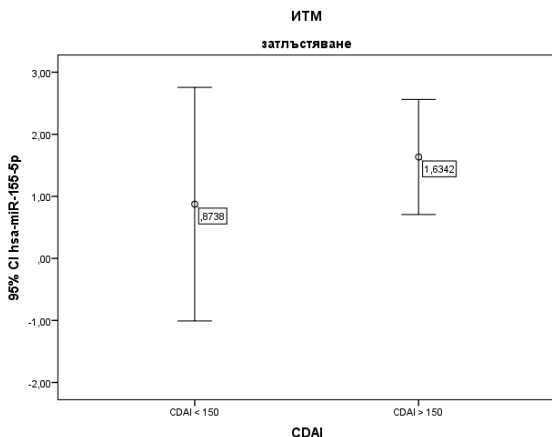
Фиг. 79. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-142-3p според CDAI при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване



Фиг. 80. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-146a-5p според CDAI при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

На фиг. 81 е представен сравнителен анализ на средните стойности

на серумната експресия на hsa-miR-155-5p според CDAI при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при CDAI > 150 при пациентите с ИТМ>25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с CDAI < 150 (p<0.05). Установява се силна зависимост между серумната експресия на hsa-miR-155-5p и CDAI при ИТМ > 25 kg/m² (r=0.714; p<0.001).

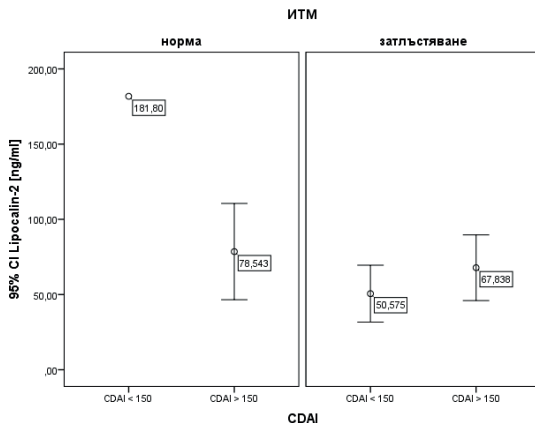


Фиг. 81. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-155-5p според CDAI при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

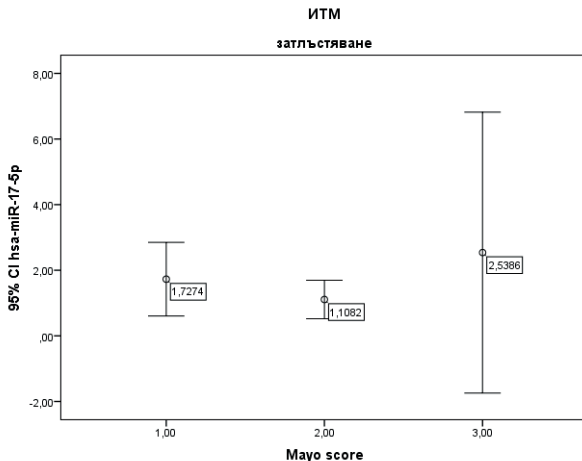
На фиг. 82 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL според CDAI при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при CDAI > 150 при пациентите с ИТМ>25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с CDAI < 150 (p<0.05). Установява се силна зависимост между серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL и CDAI при ИТМ > 25 kg/m² (r=0.899; p<0.001).

На фиг. 83 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-17-5p според Mayo score при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при Mayo score 3 при пациентите с ИТМ>25 kg/m² има по-висока експресия спрямо пациентите с Mayo score 1 (p<0.05).

Установена е силна зависимост между експресията на hsa-miR-17-5p и Mayo score при пациентите с ЯК с ИТМ > 25 kg/m² ($r=0.687$; $p<0.01$).



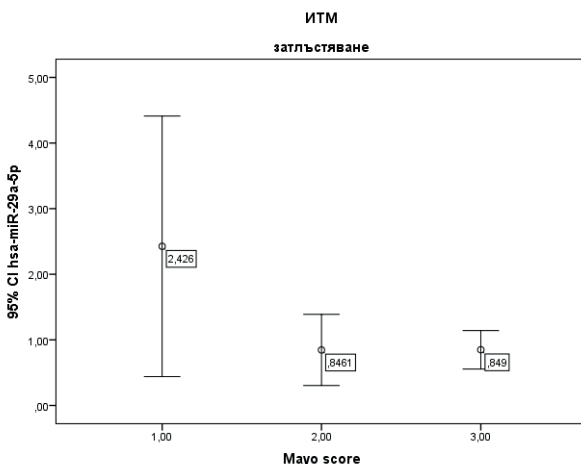
Фиг. 82. Сравнителен анализ на експресията на human Lipocalin-2/NGAL според CDAI при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване



Фиг. 83. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-17-5p според Mayo score при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

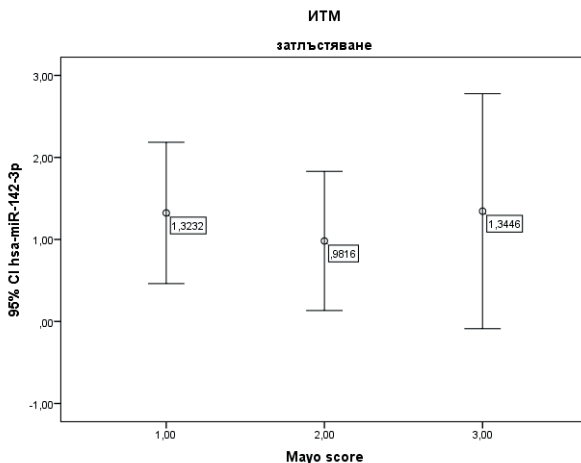
На фиг. 84 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-29a-5p според Mayo score при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при Mayo score 3 при пациентите с ИТМ > 25 kg/m² има значително по-ниска експресия спрямо пациентите с Mayo score 1 (p<0.05).

Установена е умерена зависимост между експресията на hsa-miR-29a-5p и Mayo score при пациентите с ЯК с ИТМ > 25 kg/m² (r=-0.301; p<0.01).



Фиг. 84. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-29a-5p според Mayo score при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

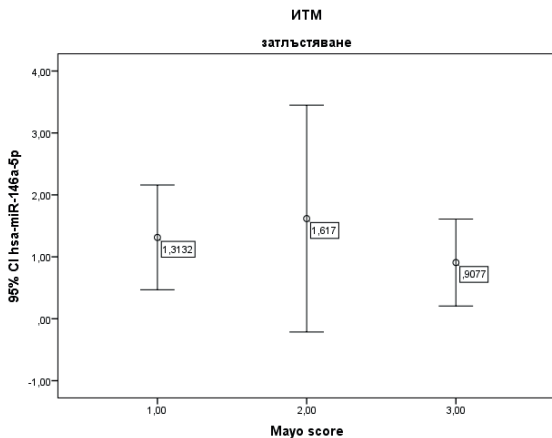
На фиг. 85 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-142-3p според Mayo score при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че няма съществена разлика в експресията на изследваната miRNA според Mayo score.



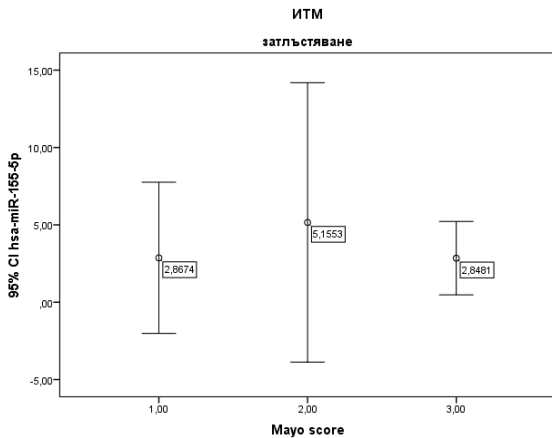
Фиг. 85. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-142-3p според Mayo score при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

На фиг. 86 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-146a-5p според Mayo score при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че няма съществена разлика в експресията на изследваната miRNA според Mayo score.

На фиг. 87 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на hsa-miR-155-5p според Mayo score при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при пациентите с Mayo score 2 има повишена експресия на изследваната miRNA (5.16) спрямо пациентите с Mayo score 1 и Mayo score 3 (съответно 2.87 и 2.85) ($p < 0.01$).

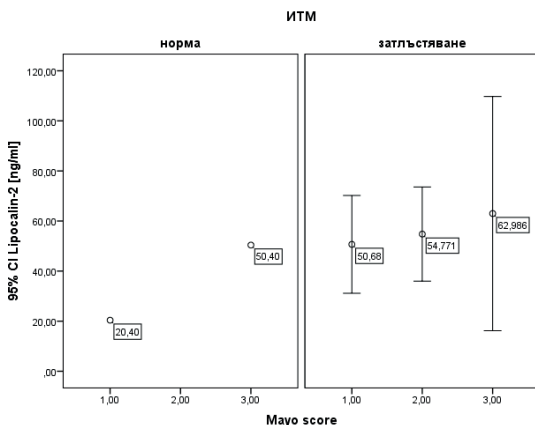


Фиг. 86. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-146a-5p според Mayo score при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване



Фиг. 87. Сравнителен анализ на експресията на hsa-miR-155-5p според Mayo score при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

На фиг. 88 е представен сравнителен анализ на средните стойности на серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL според Mayo score при пациентите с наднормено тегло и затлъстяване. Резултатите показват, че при пациентите с Mayo score 3 има повишена експресия на изследваната miRNA (62.99) спрямо пациентите с Mayo score 1 (50.54) ($p < 0.05$). Наблюдава се тенденция към повишаване на експресията на human Lipocalin-2/NGAL с увеличаване на оценката според Mayo score при пациентите с ЯК.



Фиг. 88. Сравнителен анализ на експресията на human Lipocalin-2/NGAL според Mayo score при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

Установява се правопрпорционална умерена зависимост между серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL и Mayo score при пациенти с ЯК с наднормено тегло и затлъстяване ($r=0.344$; $p=0.037$).

4.6. 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

На табл. 26 са представени средните стойности на серумната експресия на панела от изследвани miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL

съпоставени с праговите стойности на изследваните маркери според ИТМ и проведеното биологично лечение. Резултатите показват, че изменението на експресията на изследваните маркери според праговата стойност за ИТМ и лечението с анти-TNF е в посока на повишаване. При пациентите на лечение с антиинтегрини също се установява повишаване на експресията, с изключение на hsa-miR-29a-5p, където средната стойност е под праговата.

Табл. 26. Праговите и средни стойности на серумната експресия на панела от изследвани miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL според проведеното биологично лечение

miRNAs	Прагова стойност за ИТМ	анти-TNF	Антиинтегрини	Посока на изменение спрямо праговата стойност
hsa-miR-17-5p	0.99	1.55±1.87	1.41±1.05	↑/↑
hsa-miR-29a-5p	1.54	1.96±2.28	1.16±0.60	↑/↓
hsa-miR-142-3p	1.15	1.23±0.73	1.36±0.91	↑/↑
hsa-miR-146a-5p	1.06	1.41±1.33	1.21±0.74	↑/↑
hsa-miR-155-5p	1.32	2.66±3.29	3.85±5.15	↑/↑
human Lipocalin-2/NGAL	63.15	65.03±33.93	99.07±58.32	↑/↑

От друга, страна на табл. 27 е представена посоката в експресията на панела от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL при биологично лечение при пациенти със затлъстяване според активността на заболяването. Резултатите показват, че при пациентите с активност на лечение с анти-TNF има понижаване в експресията на hsa-miR-17-5p, hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p. Повишаване на експресията се наблюдава при human Lipocalin-2/NGAL, а при hsa-miR-29a-5p има свръхекспресия. От друга страна hsa-miR-142-3p остава непроменена както при пациентите в активност, така и при тези в ремисия. При пациентите в ремисия се установява понижена експресия на hsa-miR-29a-5p и human Lipocalin-2/NGAL. Повишена експресия има при hsa-miR-17-5p и hsa-miR-146a-5p, докато при hsa-miR-155-5p се установява свръхекспресия.

Табл. 27. Изследване на на експресията на панела от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL при биологично лечение при пациенти със затлъстяване

miRNAs	анти-TNF		Антиинтегрини	
	Активност	Ремисия	Активност	Ремисия
hsa-miR-17-5p	↓	↑	↑	↓
hsa-miR-29a-5p	↑↑	↓	↑	↓
hsa-miR-142-3p	NS	NS	↑	↓
hsa-miR-146a-5p	↓	↑	↑	↓
hsa-miR-155-5p	↓	↑↑	↑↑	↓
human Lipocalin-2/ NGAL	↑	↓	↑↑	↓

При пациентите на лечение с антиинтегрини, които са в ремисия се установява понижаване на експресията на всички изследвани miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL и повишаване на експресията в активност. Впечатление прави, че hsa-miR-155-5p и human Lipocalin-2/NGAL има свръхекспресия.

На табл. 28 са представени средните стойности на серумната експресия на панела от изследвани miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL съпоставени с праговите стойности на изследваните маркери според ИТМ и проведеното конвенционално лечение. Резултатите показват, че изменението на експресията на изследваните маркери според праговата стойност за ИТМ и лечението с 5-ASA е в посока на повишаване. При пациентите на лечение с кортикостероиди също се установява повишаване на експресията, с изключение на hsa-miR-29a-5p, където средната стойност е под праговата. От друга страна, при пациентите на лечение с имunosупресори се наблюдава повишаване на експресията при hsa-miR-17-5p, hsa-miR-29a-5p и human Lipocalin-2/NGAL и понижаване на експресията на hsa-miR-142-3p, hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p, според праговите стойности за ИТМ.

Табл. 28. Праговите и средни стойности на серумната експресия на панела от изследвани miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL според проведеното конвенционално лечение

miRNAs	Прагова стойност за ИТМ	5-ASA	Кортикостероиди	Имуносупресори	Посока на изменение спрямо праговата стойност
hsa-miR-17-5p	0.99	1.47±1.74	1.44±0.77	1.36±0.78	↑/↑/↑
hsa-miR-29a-5p	1.54	1.95±1.94	1.52±1.09	1.57±0.90	↑/↓/↑
hsa-miR-142-3p	1.15	1.22±0.73	1.28±0.54	0.99±0.46	↑/↑/↓
hsa-miR-146a-5p	1.06	1.32±1.24	1.32±0.73	0.95±0.23	↑/↑/↓
hsa-miR-155-5p	1.32	2.55±3.28	3.34±3.91	1.30±0.92	↑/↑/↓
human Lipocalin-2/NGAL	63.15	66.35±39.98	67.61±41.67	68.91±52.84	↑/↑/↑

На табл. 29 е представена посоката в експресията на панела от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL при конвенционално лечение при пациенти със заглъстяване според активността на заболяването. Резултатите показват, че при пациентите на лечение с 5-ASA в активност има повишаване на експресията на hsa-miR-17-5p, hsa-miR-29a-5p и human Lipocalin-2/NGAL и понижаване на hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p. С непроменена експресия както при пациентите в активност, така и при тези в ремисия остава hsa-miR-142-3p. При пациентите на лечение с 5-ASA в ремисия се установява понижена експресия на hsa-miR-17-5p, hsa-miR-29a-5p и human Lipocalin-2/NGAL и повишена на hsa-miR-146a-5p, като hsa-miR-155-5p свръхекспресира.

Табл. 29. Изследване на експресията на панела от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL при конвенционално лечение при пациенти със затлъстяване

miRNAs	5-ASA		Кортикостероиди		Имуносупресори	
	Активност	Ремисия	Активност	Ремисия	Активност	Ремисия
hsa-miR-17-5p	↑	↓	↑	↓	↑	↓
hsa-miR-29a-5p	↑	↓	↑	↓	NS	NS
hsa-miR-142-3p	NS	NS	↑	↓	↑	↓
hsa-miR-146a-5p	↓	↑	↓	↑	↑	↓
hsa-miR-155-5p	↓	↑↑	↓	↑↑	↓	↑
human Lipocalin-2/NGAL	↑	↓	↑	↓	↑	↓

При пациентите на лечение с кортикостероиди в активност се наблюдава повишена експресия на hsa-miR-17-5p, hsa-miR-29a-5p, hsa-miR-142-3p и human Lipocalin-2/NGAL и понижаване на експресията на hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p. При пациентите на лечение с кортикостероиди, които са в ремисия, се установява повишена експресия на hsa-miR-146a-5p, като hsa-miR-155-5p свъръхекспресира, а останалите miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL имат понижена експресия.

При пациентите на лечение с имуносупресори не се установява промяна в експресията на hsa-miR-29a-5p, както при пациентите в активност, така и при тези в ремисия. Понижена експресия се наблюдава при hsa-miR-155-5p, а при останалите miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL експресията е повишена. При пациентите в ремисия повишена експресия има при hsa-miR-155-5p, а при останалите miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL експресията е понижена.

V. ДИСКУСИЯ

5.1. Антропометрични характеристики при пациенти с болест на Крон и язвен колит със затлъстяване

Разпространението на затлъстяването в световен мащаб достигна епидемични размери и се явява един от водещите проблеми на общественото здраве на XXI век. Документирани са нарастващи нива на затлъстяване сред IBD пациентите, които са успоредни с тези в общата популация. Данни от срезови и едноцентрови кохорти предполагат, че разпространението на затлъстяването (според ИТМ ≥ 30) при пациенти с IBD е между 15% и 40%, като този процент се увеличава допълнително при добавянето на лицата с наднормено тегло (ИТМ от 25 до <30). В различни изследвания се установява, че затлъстяването влияе отрицателно върху клиничния ход на IBD и може да увеличи тежестта, която оказва заболяването както върху различни аспекти от живота на пациента, така и върху ефективността от провежданото лечение и постоперативните резултати [100, 200, 201, 202, 267].

През септември 2022 година излезе Съвместно ръководство по клинично хранене и метаболизъм при гастроинтестиналните и чернодробни заболявания, издадено с общо 19 препоръки за IBD пациентите, като специално е обърнато внимание на антропометричните оценъчни инструменти, с които вече трябва да се характеризират тези пациенти и важноста на борбата със затлъстяването посредством различни методи [28].

Преди още да бъдат публикувани тези препоръки, епизодичните проучвания в тази област се фокусират върху влиянието, което оказва затлъстяването върху различни аспекти от живота на IBD пациентите. Липсата на системен анализ и оценка на наднорменото тегло и обезитета сред IBD пациентите в българската популация, определи необходимостта от изследването им посредством антропометрични измервания, нови биомаркери, и систематизиране на тяхното влияние върху различните видове терапия. Нашите резултати трябва да насърчат клиницистите да третират затлъстяването при пациенти с IBD

като активен проблем, тъй като това може да помогне за подобряване на клиничните резултати. Необходими са допълнителни проучвания, за да се разгледа затлъстяването като динамичен процес в хода на болестта и да селектират подходящите моменти за въздействие и ограничаване в рамките на персонализирания подход.

В свое изследване Ortega et al. (2013) при изследване на пациенти със затлъстяване (32 мъже) установяват, че има правопрпорционална умерена зависимост между серумната експресия на miR-142-3p и ИТМ ($r=0.43$; $p<0.001$) и обиколката на талията в см ($r=0.43$; $p<0.001$) [230]. В сравнение с неговите резултати в настоящото проучване не се установи зависимост между експресията на miR-142-3p и ИТМ, както и с обиколката на талията, което може да бъде обяснено с влиянието на имуномедираното възпаление в съчетание с метавъзпалението върху експресията на miRNAs и антропометричните показатели.

В друго изследване на Hijmans et al. (2018) се установява, че серумната експресия на miR-146 корелира умерено обратнопропорционално с ИТМ ($r=-0.33$; $p<0.05$), като не се установява зависимост с обиколката на талията [125]. Изследването на връзката между експресията на miR-146 и ИТМ и обиколката на талията в настоящото изследване не показва сигнификантна зависимост, което доказва, че при IBD пациентите не само разпределението на мастната тъкан влияе върху нивото на изследваната miRNA.

Малкото публикувани научни изследвания в областта на оценката на затлъстяването при IBD пациентите разкри необходимостта от задълбочаване на изследването в тази посока не само посредством оценъчната скала на антропометричните изследвания, а и чрез съвременни биомаркери, каквито са miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL.

5.2. Изследване експресията на панел от miRNAs при пациенти с болест на Крон и язвен колит според ИТМ

В настоящото изследване са идентифицирани 5 miRNAs, които показват променена експресия при пациенти с БК и ЯК със и без затлъстяване.

Известна е функционалната роля на miR-17-5p като критичен регулатор на молекулярните механизми, участващи в секрецията на инсулин, както и пролиферацията и адаптирането на панкреатичните β -клетки към метаболитен стрес [56]. В настоящото проучване повишената експресия на miR-17-5p при пациенти с БК и ЯК и затлъстяване е в противоречие с проучване на Heneghan et al. [123], които демонстрират понижена експресия на miR-17-5p при пациенти със затлъстяване, която корелира отрицателно с ИТМ. В друго проучване на Ramzan et al. [253] се установява понижена експресия и негативна корелация между miR-17-5p и метаболитния синдром и обиколката на талията. В тази връзка авторите предполагат потенциалната роля на miR-17-5p при повишено централно затлъстяване, като основен фактор, участващ в прогресията на метаболитния синдром. От друга страна нашите резултати кореспондират с тези на Karolina et al. [146], които установяват повишена експресия на miR-17-5p при пациенти с МС (съответно 1.93 ± 0.19 за Karolina et al. и 1.53 ± 1.69 в настоящото изследване). Понижената експресия на miR-17-5p в групата на Heneghan et al., Karolina et al. обясняват с факта, че метаболитният синдром е изследван при пациенти със ЗД-Т2, което означава, че експресия на miR-17-5p при пациенти с метаболитен синдром или затлъстяване се повлиява не само от ранната диференциация на адипоцитната маса, но и от придружаващото заболяване на пациента.

При миши модели, поставени на диетата с високо съдържание на мазнини, се наблюдава увеличаване на експресията на miR-29a в миоцитите, което води до увреждане на инсулиновото сигнализиране чрез намаляване на експресията на инсулинов рецепторен субстрат 1 (IRS1) [341].

Thompson et al. [301] провеждат изследване на 20 miRNAs, потенциално участващи в НАМЧБ и установяват, че при 15 от изследваните miRNAs има значителна промяна в експресията им ($p < 0.05$) в плазмата на деца със затлъстяване и НАМЧБ в сравнение с контроли с нормално тегло и без НАМЧБ. Една от тези miRNAs, miR-29-3p, чиято експресия е 2.81 пъти по-висока при децата със затлъстяване спрямо

контролната група (<0.0001). В настоящото проучване експресията на miR-29a-5p също е понижена при здравите контроли (1.38 ± 1.58), но на фона на IBD експресията се повишава (1.92 ± 1.91) и се наблюдава повишена експресия при пациенти с IBD и нормално тегло (2.06 ± 1.53), докато при пациентите със затлъстяване се понижава (1.89 ± 2.01), но остава по-висока в сравнение с тази при здравите контроли.

Други автори също установяват променена експресия на miR-29a при затлъстяване и метаболитен синдром [121, 316]. Нашите резултати при пациентите със затлъстяване и IBD по отношение на експресията на miR-29a-5p спрямо здрави контроли потвърждават тези на Roncarati et al. [258], които установяват повишена експресия в плазма на изследваната miR при пациенти със затлъстяване и хронични сърдечни заболявания. В свое изследване JA Deuliis установява понижена експресия на miR-29b при пациенти със затлъстяване в периферна кръв [79], като тези резултати се доближават до нашите резултати при сравняването на експресията на miR-29a-5p при пациенти с IBD със и без затлъстяване. Други автори, които намират подобни резултати са Zampetaki et al. [348], установяват понижена експресия на miR-29b в плазма при пациенти със захарен диабет спрямо здрави контроли.

По литературни данни се съобщава за повишена експресия на miR-142-3p при деца и възрастни със затлъстяване спрямо лица с нормално телесно тегло [13, 231]. С настоящото изследване се установява подобна тенденция при пациентите с БК, където експресията на miR-142-3p при пациенти със затлъстяване е 1.03, докато при тези с нормално тегло е 0.98. От друга страна се установи, че при пациентите с ЯК и нормално телесно тегло има повишена експресия на изследваната miRNA (1.49), спрямо тези със затлъстяване (1.27).

В друго изследване също се установява повишена експресия на циркулиращата miR-142-3p при лица със затлъстяване спрямо контроли с нормално телесно тегло [248].

В проучване на Ortega et al. [231] сред 80 лица се установява, че експресията на miR-142-3p корелира правопрпорционално с ИТМ,

като при лицата с нормално тегло средните нива на експресия на циркулиращата miRNA са 0.26, които нарастват на 0.53 при лица със затлъстяване ($30 \leq \text{ИТМ} < 40$) до 0.83 при лица с болестно затлъстяване ($\text{ИТМ} \geq 40$). Подобна тенденция се наблюдава при пациентите с БК в настоящото изследване. В същото изследване е оценена връзката между експресията на miR-142-3p и някои показатели, които на табл. 30 са сравнени с резултатите от настоящото изследване.

Табл. 30. Сравнителен анализ на резултатите от изследването на Ortega et al. и настоящото изследване – корелационен анализ на експресията на miR-142-3p

Показател	Ortega et al. (2013) [231]	Монева – Петрова М. (2023)
Възраст (год)	-0.24 (p=0.03)	0.07 (p=0.741)
ИТМ	0.43 (p<0.001)	0.26 (p=0.05)
Обиколка на талията (см)	0.39 (p<0.001)	0.165 (p=0.027)
Кръвна захар на гладно	0.22 (p=0.05)	0.194 (p=0.038)

Според резултатите представени на табл. 30 може да се каже, в настоящото изследване (Монева – Петрова, 2023) се наблюдава по-слаба зависимост между експресията на miR-142-3p с разглежданите показатели, като се запазва същата тенденция както при Ortega et al. (2013) с изключение на възрастта.

В литературата miR-146b е в групата на антиадипогенните miRNAs [347]. Chartoumpakis et al. установяват повишена експресия на някои miRNAs включително и miR-146a, miR-146b в хода на развитие на затлъстяване при миши модели [52]. Cui et al. изследват риска от затлъстяване и развитието в по-късна възраст на захарен диабет и установяват, че miR-146a, miR-146b са с повишена експресия при децата със затлъстяване [71]. Тези резултати се потвърждават и в настоящото изследване където експресията на miR-146a е повишена при пациентите с IBD и затлъстяване (съответно 1.36 при пациенти със затлъстяване и 1.15 при пациенти с нормално телесно тегло).

В свое изследване Al-Rawaf оценява експресията на miR-146a и установява понижени серумни нива при юноши със затлъстяване, които корелират силно с ИТМ и съотношението талия/ръст [13]. В насто-

ящото изследване се установява слаба корелация между miR-146a и ИТМ и съотношението талия/ръст. В други две изследвания на Ahn et al. [10] и Chen et al. [55] се установява повишена експресия на miR-146b, която се свързва с висцералната и подкожна мастна тъкан при лица с наднормено тегло и затлъстяване. В настоящото изследване висцералната мастна тъкан е изследвана чрез обиколката на талията, която корелира умерено правопрпорционално с експресията на miR-146a ($r=0.350$; $p<0.05$). Подкожната мастна тъкан в областта на талията е оценена чрез измерването на кожната коремна гънка, като не се установява връзка с експресията на miR-146a. За разлика от настоящото изследване, в това на Huang et al. [133] е установена hsa-miR-146b-3p, hsa-miR-146b-5p в подкожната мастна тъкан при пациенти със затлъстяване. Други два авторски колектива установяват, че експресията на miR-146a е значимо по-ниска при пациенти със затлъстяване и наднормено тегло спрямо групата с нормален ИТМ [126, 280].

miR-155 е мултифункционална miRNA, която се свързва с регулирането на различни имуномедиирани процеси, като хемопоеза [225], вроден имунитет [226], диференциация на В-клетки и Т-клетки [155] и е една от най-изследваните miRNAs, участващи в затлъстяването, тъй като играе роля в адипогенезата, функцията на адипоцитите и възпалението [145, 186, 206, 351]. Индукция на експресията на miR-155 се медира от TNF- α в адипоцитите и в бялата мастна тъкан, което обяснява ролята на тази miRNA при възпаление, медирано от затлъстяване [145]. При лица със затлъстяване се наблюдава повишена експресия на miR-155 в мастната тъкан, която корелира значително правопрпорционално с ИТМ [145]. В настоящото изследване също се установява повишена експресия на miR-155 при пациенти с IBD и затлъстяване (2.70), в сравнение с експресията на miRNA при здрави контроли (1.47). На табл. 31 е представен сравнителен анализ на експресията на miR-155 при пациенти с IBD.

Табл. 31. Сравнителен анализ на експресията на miR-155 при пациенти с IBD

Изследвана група	Атанасова А. (2021) [1]		Монева – Петрова М. (2023)	
	ИТМ<24.9 кг/м ²	ИТМ>25.0 кг/м ²	ИТМ<24.9 кг/м ²	ИТМ>25.0 кг/м ²
Здрави контроли	1.47±1.29	–	1.47±1.29	–
Пациенти с БК	2.73±3.07	2.24±1.86	5.46±5.22	2.37±3.18
Пациенти с ЯК	1.25±0.87	1.49±0.92	1.39±1.81	3.07±3.44

Според представените резултати и в двете изследвания се наблюдава различна експресия на miR-155 при пациентите с БК и ЯК, което показва, че тази miRNA реагира по-различен начин в патогенезата на затлъстяването при двете заболявания. При пациентите с БК се наблюдава повишена експресия при лица с нормално телесно тегло, докато при пациентите с ЯК се наблюдава повишена експресия при затлъстяване, като тези резултати потвърждават описаните вече в литературата. В тази връзка Kim et al. [151] при изследването на лица със затлъстяване и здрави контроли установяват, че експресията на miR-155 е повишена между 1.5 и 2 пъти при лицата със затлъстяване както в серум, така и в тъкани. В друго изследване на Thompson et al. [301], които провеждат изследване на 20 miRNAs, потенциално участващи в НАМЧБ, и установяват, че при 15 има значителна промяна в експресията им ($p < 0.05$) в плазмата на деца със затлъстяване и НАМЧБ в сравнение с контроли с нормално тегло и без НАМЧБ е установено, че miR-155 е увеличена 2.63 пъти при децата със затлъстяване спрямо контролите. Друг авторски колектив установява, че експресията на miR-155 корелира правопрпорционално със субкутанната мастна тъкан [154]. Тези резултати се потвърждават и в настоящото изследване, където се намери слаба към умерена правопрпорционална зависимост между циркулиращите нива на miR-155 и размера на коремната кожна гънка ($r=0.282$; $p=0.047$).

5.3. Изследване експресията на human Lipocalin-2/NGAL при пациенти с болест на Крон и язвен колит

Липокалин 2 (LCN2) е секретирани гликопротеин, който участва в различни хронични възпалителни процеси. По-високи плазмени нива на LCN2 са открити при пациенти със затлъстяване [20, 48] и други свързани заболявания, характеризиращи се с метаболитен възпалителен модел, включително ЗД-Т2, НАМЧБ и сърдечносъдови нарушения [6, 324]. LCN2 също е силно експресиран в дебелото черво, където се синтезира от епителните клетки, особено при възпалителни състояния. По време на такива процеси LCN2 може да благоприятства трансформацията на чревната микробиота в такава с противовъзпалителна активност [213].

В изследване на Currò et al. [72] се установява, че при пациентите с метаболитен синдром има по-високи нива на липокалин 2 спрямо здрави контроли. При по-детайлен анализ, включващ оценка на експресията на маркера според ИТМ, се установява, че при ИТМ > 30 има понижаване в експресията на LCN2. Подобни резултати се наблюдават и в настоящото изследване, където пациентите с IBD и нормално телесно тегло имат по-високи нива на експресия спрямо тези със затлъстяване (съответно 81.1 за пациенти с нормално тегло спрямо 63.59 за пациенти със затлъстяване).

5.4. Оценка на възпалението при IBD пациенти със затлъстяване посредством съпоставяне на някои антропометрични показатели, нива на панел от циркулиращи miRNAs и серумната експресия на human Lipocalin-2/NGAL

В едно клинично проучване, в което LCN2 е изследван като възможен биомаркер за оценка на активността при IBD. Фекален LCN2 може да открие ендоскопска активност на ЯК с гранична стойност от 6700 ng/g и чувствителност и специфичност съответно от 82 и 80%, не толкова различни от 86,4% чувствителност и 80,0% специфичност, с които фекалният калпротектин прави същото при нива, по-високи от

250 µg/g [40]. Серумният LCN2 може да различи ендоскопски активен от неактивен ЯК с прагова стойност 43,6 ng/ml, с по-висока чувствителност (96%), но по-ниска специфичност (54%) от фекалния LCN2. [38]. В настоящото изследване се установява силна зависимост между серумните нива на human Lipocalin-2/NGAL и маркерите за възпаление, като CRP и FCP, както и с оценъчните скали за оценка на активността – CDAI и Mayo score. Тези резултати доказват данните от другите проучвания, че human Lipocalin-2/NGAL корелира с активността на двете заболявания и може да бъде използван като нов надежден неинвазивен биомаркер.

5.5. 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

На следващите таблици е представен сравнителен анализ на експресията на някои miRNAs според поведеното лечение при IBD пациенти със затлъстяване в двете едномоментни срезови проучвания, които са осъществени в различен времеви интервал. Проучването на А. Атанасова през 2021 г. е проведено преди пандемията от COVID-19, докато настоящото изследване е проведено изцяло в епидемична обстановка.

Според представените резултати на табл. 32 при сравнителния анализ на експресията на някои miRNAs според лечението с 5-ASA при IBD пациенти със затлъстяване се наблюдава разлика в посоката на експресия на hsa-miR-29a-5p и hsa-miR-142-3p в активност и ремисия. Това показва необходимостта от допълнителни изследвания, които да проследят в динамика експресията на miRNAs при IBD пациентите със затлъстяване. От друга страна, hsa-miR-155-5p показва идентична експресия в двете проучвания.

Табл. 32. Сравнителен анализ на експресията на някои miRNAs според лечението с 5-ASA при IBD пациенти със затлъстяване

miRNAs	Атанасова А. (2021) [1]		Монева – Петрова М. (2023)	
	Активност	Ремисия	Активност	Ремисия
hsa-miR-29a-5p	↓	↑	↑	↓
hsa-miR-142-3p	↓	↑	NS	NS
hsa-miR-155-5p	↓	↑	↓	↑↑

Според представените резултати на табл. 33 се вижда, че hsa-miR-29a-5p има еднаква посока на експресията при пациентите на лечение с кортикостероиди в активност и ремисия в двете изследвания. Подобна тенденция се наблюдава и в експресията на hsa-miR-142-3p, с тази разлика, че в изследването на А. Атанасова през 2021 г. разглежданата miRNA е свръхекспресирана при пациентите в активност. Разлика в посоката на експресията в двете изследвания се установява при hsa-miR-155-5p, която е свръхекспресирана при пациентите в активност в изследването на А. Атанасова (2021), докато в настоящото проучване е свръхекспресирана при пациентите в ремисия.

Табл. 33. Сравнителен анализ на експресията на някои miRNAs според лечението с кортикостероиди при IBD пациенти със затлъстяване

miRNAs	Атанасова А. (2021) [1]		Монева – Петрова М. (2023)	
	Активност	Ремисия	Активност	Ремисия
hsa-miR-29a-5p	↑	↓	↑	↓
hsa-miR-142-3p	↑↑	↓	↑	↓
hsa-miR-155-5p	↑↑	↓	↓	↑↑

Според представените резултати на табл. 34 се вижда, че експресията на hsa-miR-29a-5p не се променя при пациентите на лечение с имunosупресори в настоящото изследване, докато в това на А. Атанасова се наблюдава понижаване на експресията при пациентите в активност и понижаване при тези в ремисия. Подобна тенденция се наблюдава и в експресията на hsa-miR-142-3p, без да има разлика в двете изследвания. Разлика в посоката на експресията в двете изследвания се установява при hsa-miR-155-5p, която има повишена експресия при

пациентите в активност в изследването на А. Атанасова (2021), докато в настоящото проучване експресията е понижена.

Табл. 34. Сравнителен анализ на експресията на някои miRNAs според лечението с имunosупресори при IBD пациенти със затлъстяване

miRNAs	Атанасова А. (2021) [1]		Монева – Петрова М. (2023)	
	Активност	Ремисия	Активност	Ремисия
hsa-miR-29a-5p	↓	↑	NS	NS
hsa-miR-142-3p	↑	↓	↑	↓
hsa-miR-155-5p	↑	↓	↓	↑

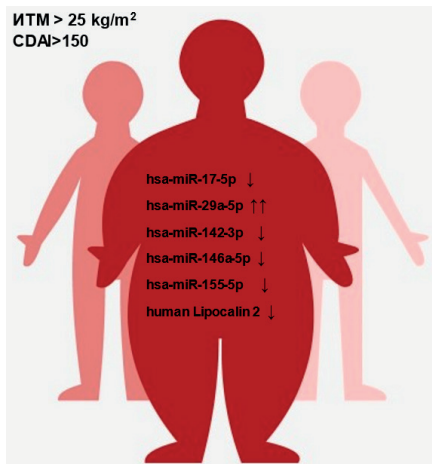
Според представените резултати на табл. 35 се вижда, че експресията на hsa-miR-142-3p не се променя при пациентите на биологично лечение с анти-TNF в настоящото изследване, докато в това на А. Атанасова се наблюдава свръхекспресия при пациентите в активност и понижаване при тези в ремисия. Подобна тенденция се наблюдава и в експресията на hsa-miR-29a-5p, която обаче е свръхекспресирана при пациентите в активност в настоящото изследване. Разлика в посоката на експресията в двете изследвания се установява при hsa-miR-155-5p, която има повишена експресия при пациентите в активност в изследването на А. Атанасова (2021), докато в настоящото проучване експресията е понижена, като се наблюдава и свръхекспресия при пациентите в ремисия.

Табл. 35. Сравнителен анализ на експресията на някои miRNAs според провеждането на биологично лечение с анти-TNF при IBD пациенти със затлъстяване

miRNAs	Атанасова А. (2021)		Монева – Петрова М. (2023)	
	Активност	Ремисия	Активност	Ремисия
hsa-miR-29a-5p	↑	↓	↑↑	↓
hsa-miR-142-3p	↑↑	↓	NS	NS
hsa-miR-155-5p	↑	↓	↓	↑↑

Като обобщаване на резултатите са представени профили на пациентите с БК и ЯК с наднормено тегло и затлъстяване в активност и ремисия на заболяването (Фиг. 89, Фиг. 90, Фиг. 91 и Фиг. 92).

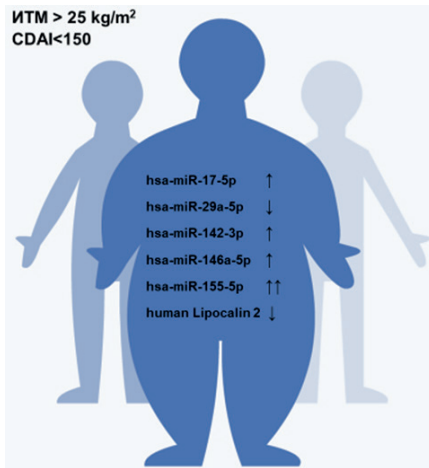
Посоката на експресията на изследваните маркери е показана спрямо пациентите с нормален ИТМ.



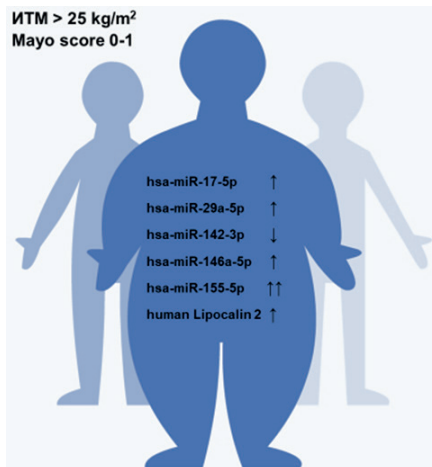
Фиг. 89. Профил на пациент с БК с наднормено тегло и затлъстяване в стадий на активност



Фиг. 90. Профил на пациент с ЯК с наднормено тегло и затлъстяване в стадий на активност



Фиг. 91. Профил на пациент с БК с наднормено тегло и затлъстяване в ремисия



Фиг. 92. Профил на пациент с ЯК с наднормено тегло и затлъстяване в ремисия

ИЗВОДИ

1. Установена е силна правопрпорционална зависимост между ИТМ, обиколката на талията, размера на коремната гънка и съотношението талия/ръст при IBD пациенти.
2. Установена е и различна по степен корелация между антропометричните показатели (ИТМ, обиколка на талията, размер на кожната коремна гънка и съотношение талия/ръст) и лабораторните показатели на пълния липиден профил (общ холестерол, LDL – холестерол, HDL – холестерол, VLDL-холестерол, триглицериди).
3. Експресията на панела от разглежданите miRNAs според антропометричните показатели за оценка на затлъстяването се различава при пациентите с БК и ЯК.
4. При пациентите с ИТМ ≥ 25 кг/м² се установи повишена експресия на hsa-miR-17-5p, hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p, докато hsa-miR-29a-5p, hsa-miR-142-3p и human Lipocalin-2/NGAL са с понижена експресия.
5. Свърхекспресията на hsa-miR-17-5p се свързва с възрастта на пациента > 40 г., затлъстяването, обиколката на талията над нормата за двата пола, отношение обиколка на талията/ръст > 0.5 , активност на заболяването и ЯК.
6. Понижената експресия на hsa-miR-29a-5p се свързва с мъжки пол, затлъстяване, пациенти с ЯК и постигната ремисия.
7. Понижена експресия на hsa-miR-142-3p се наблюдава при възраст > 40 г., мъжки пол и пациенти с БК.
8. Повишена експресия на hsa-miR-146a-5p се установява при възраст < 40 г., затлъстяване, обиколка на талията над нормата за двата пола, активна болест и ЯК.
9. Свърхекспресия на hsa-miR-155-5p се наблюдава при женски пол, затлъстяване, пациенти с БК и постигната ремисия.

10. Понижената експресия на human Lipocalin-2/NGAL се свързва със затлъстяването, обиколка на талията над нормата, размера на кожната коремна гънка, пациенти с ЯК и постигната ремисия.
11. Затлъстяването при IBD пациенти 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 спрямо праговите стойности на FCP.
12. При пациентите с БК затлъстяването, измерено чрез ИТМ, е рисков фактор за непостигане на ремисия, оценена чрез експресията на hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p спрямо праговите им стойности при CDAI>150.
13. При пациенти с ЯК на биологично лечение, ИТМ< 25 кг/м² и Mayo score < 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 спрямо праговите им стойности при Mayo score ≥ 2.
14. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Затлъстяването е все по-разпространено коморбидно състояние в IBD популацията, въпреки че, както беше посочено в литературния обзор, клиничното му значение в патогенезата, естествената история и резултатите от лечението на IBD имат противоречив характер сред малкото налични проучвания.

На първо място, повечето достъпни данни идват от ретроспективни проучвания, измерващи ИТМ в различни времеви рамки по време на хода на заболяването. Затлъстяването е динамично измерване и без съмнение претърпява редица промени в хода на заболяването на индивида, което, друг ограничаващ фактор при анализа и съпоставянето на различните изследвания. Ако затлъстяването оказва влияние върху резултатите от заболяването, не е ясно кога този ефект е най-силен. Както ретроспективният характер на проучванията, така и променливите времеви рамки, в които затлъстяването се оценява, затрудняват изследването на причинно-следствената връзка. Това налага необходимостта от нови проучвания с проспективен характер. Нарастващата честота на наднорменото тегло и затлъстяването сред IBD пациентите от българската популация определи необходимостта и актуалността на изследване на тази коморбидност, която неоснователно е negliжирана доскоро.

Използването на класическите антропометрични оценъчни скали като индекс на телесна маса, обиколка на талията, съотношение обиколка на талията/ръст, както и измерване на коремна кожна гънка с калиперомер не са достатъчни да предадат сложната клинична картина на наднорменото тегло и обезитета при тези пациенти, нито могат да разкрият многообразното въздействие върху фенотипната изява на болестта на Крон или язвения колит, активността на двете заболявания, както и влиянието върху класическите оценъчни скали като CDAI, Mayo is87/или неинвазивни биомаркери С-реактивен протеин, фекален калпротектин 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 язвения колит и болест на Крон, както и нивата на human Lipocalin-2/NGAL, променящи се в хода на активност и ремисия на двете заболявания при различни терапевтични режими, се оказаха иновативни, полезни модалности, които разкриват нови перспективи в персонализираната терапия и мониторирането при тези заболявания. Приложението им в настоящото проучване даде възможност да се отдиференцира активна болест и постигната ремисия в хода на биологична терапия, имunosупресивна или конвенционална. Като първо проучване в тази област настоящото изследване дава моментната картина на експресиите от подбраните miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL и корелацията им с класическите антропометрични оценъчни скали, липиден статус, CRP, FCP, CDAI и Mayo score.

За бъдещите проучвания би било полезно да се акцентира върху проспективната оценка на ЯК и БК, подобрен контрол на различните терапевтични режими и оценка на наднорменото тегло и затлъстяването, като се използват маркери, отразяващи висцералната мастна тъкан и нейното влияние върху поведението на болестта и фенотипната изява.

ПРИНОСИ

Приноси с теоретичен характер

1. За пръв път в България се извършва антропометрична характеристика на пациентите с IBD и затлъстяване.
2. За пръв път в България е отразено подробно и изчерпателно приложението на miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL при пациенти с IBD и затлъстяване.

Приноси с практико-приложен характер

3. Определени са прагови стойности за разграничаване на експресията на miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL според ИТМ, CRP, FCP, CDAI, Mayo score.
4. Изготвен е специфичен профил на пациентите с БК и ЯК със затлъстяване въз основа на експресията на miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL.

Приноси с оригинален характер

5. За пръв път в България е изследван панел от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL за оценка на IBD пациенти със затлъстяване.
6. 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.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Монева М, Атанасова А. Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Сборник с доклади. ТРЕТА МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ „Здравните грижи – принос за качеството на живот“ 07–08 ЮНИ 2021. 454–460
2. Монева М, Атанасова А. Метаболитен синдром при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Сборник с доклади. ТРЕТА МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ „Здравните грижи – принос за качеството на живот“ 07–08 ЮНИ 2021. 461–474
3. Moneva M., Atanassova A. ANTHROPOMETRIC ASSESSMENT OF OBESITY AMONG IBD PATIENTS. Science & Research, Volume VI, 2022, Number 1: MEDICAL BIOLOGY STUDIES, CLINICAL STUDIES, SOCIAL MEDICINE AND HEALTH CARE, 34–38
4. Moneva M., Atanassova A. INFLUENCE OF OBESITY ON THE COURSE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. Scripta Scientifica Medica, 2022;54, suppl. 1:44–47

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. Монева М, А. Атанасова. Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. ТРЕТА МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ Здравните грижи – принос за качеството на живот 07–08 ЮНИ 2021 – с доклад
2. Монева М, А. Атанасова. Метаболитен синдром при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. ТРЕТА МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ Здравните грижи – принос за качеството на живот 07–08 ЮНИ 2021 – с доклад
3. Moneva M., Atanassova A. INFLUENCE OF OBESITY ON THE COURSE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. Alumni club – с доклад
4. Монева М., Атанасова А. Изследване на микрорибонуклеинова киселина 146a-5p като нов биомаркер за диагностика на затлъстяването при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Юбилейна научна конференция на тема: Традиции и бъдеще в медицинското образование, Медицински колеж – София, 21.03.2023 г. – прието резюме за участие с доклад и пълнотекстова публикация в сборника с доклади от конференцията.
5. Монева М., Атанасова А. Изследване на експресията на микрорибонуклеинова киселина 17-5p при пациенти с хронични възпалителни болести на червата. Юбилейна научна конференция на тема: Традиции и бъдеще в медицинското образование, Медицински колеж – София, 21.03.2023 г. – прието резюме за участие с доклад и пълнотекстова публикация в сборника с доклади от конференцията.