

**РЕЦЕНЗИЯ**

от доц. Йоана Димитрова Киселова-Кънева, дб,  
Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“, Факултет Фармация,  
Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна  
Бул. Цар Освободител” 84Б  
тел: (052) 677050/вътр. 2886, e-mail: ykisselova@abv.bg

Член на Научно жури, съгласно Заповед № Р-784 от 27.05.2020 г. на Ректора на  
Медицински Университет - Пловдив

**Относно:** присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на Катя Иванова Стефанова

**1. Оценка на научната дейност**

Катя Иванова Стефанова е представила общо 8 научни труда, от тях 4 на в сборници от научни форуми. На 4 от публикациите Катя Стефанова е първи автор, което е показателно за съществения и принос при научната разработка, касаеща настоящия дисертационен труд. Трябва да се отбележи още, че 4 от тях са в списания, индексирани в световни бази данни. Една статия е под печат.

Кандидатката е представила научните си резултати в общо 6 участия в научни форуми. Една от публикациите, излязла от печат през 2018 г. има забелязани 6 цитирания.

**Структура на дисертационния труд**

Представеният ми проект на дисертационен труд на тема *«Проучвания върху патобиохимични механизми, свързващи хомеостазата на желязото с показатели за възпалителни и автоимунни нарушения при ревматоиден артрит»* е написан на 140 страници, онагледен е с 15 фигури и 19 таблици. Структуриран е според изискванията за такъв вид разработка като съдържа всички необходими раздели: Въведение - 1 стр.; Литературен обзор – 43 стр.; Цел и задачи – 1 стр.; Пациенти и методи – 7 стр, като тук «Материали иметоди» са представени като подточка; Резултати – 27 стр.; Обсъждане – 15 стр.; Заключение – 1 стр.; Изводи – 1 стр. и Приноси – 1 стр. Библиографията е представена на 24 страници като са цитирани общо 301 източника, 1 от които на кирилица и 300 на латиница. Представен е списък на често използваните съкращения, което е в улеснение при четенето и ориентирането в информацията в дисертацията.

Нямам забележки към структурата и обема на дисертационния труд.

**2. Актуалност на дисертационния труд**

Ревматоидният артрит е автоимунно заболяване, което има различни системни прояви. Много често усложненията са свързани с нарушения на желязната хомеостаза и последваща анемия. Натрупването на желязо в синовиума на ставите е една от причините за патологичните промени в тези тъкани и свързаните с това медицински прояви. Някои от молекулните механизми на тази патология (оксидативен стрес и възпаление) са добре проучени. Настоящия дисертационен труд разглежда връзката между възпалителната активност, костните и автоимунни нарушения и показателите за желязна хомеостаза при пациенти с ревматоиден артрит. Тъй като, както посочва авторката, анализът на информативността на утвърдени показатели за оценка на желязен дефицит поражда съмнение за ползата на някои от тях (феритин, общ желязосвързващ капацитет, sTfR, прохепсидин, хемоглобин) при възпалителни нарушения, настоящият труд е фокусиран

върху основната ос на нарушенията при ревматоиден артрит – активен хроничен възпалителен процес с автоимунни прояви и костна деструкция. Разглеждането на проблема е в две посоки – проверка на информативността на възприети параметри за оценка на хомеостазата на желязото при ревматоиден артрит и търсене на взаимни връзки между тях с показатели за оценка на възпалителния процес, автоимунните, окислителни и костни нарушения при това заболяване.

Ревматоидният артрит е социално-значимо заболяване и предвид на това, оценявам настоящата разработка като актуална. Направените анализи показват възможността някои от изследваните показатели да се използват като диагностични маркери. Получаването на нови данни от това изследване допринася за изясняването на патобиохимичните процеси при ревматоиден артрит.

### **3. Оценка на обосновка на проучването и литературен обзор**

Разделът «Литературен обзор» е добре структуриран и съдържа изчерпателна информация за структурите и молекулните механизми на желязната хомеостаза, като се прави плавен преход към връзката с възпалението и нарушената желязна хомеостаза при ревматоиден артрит. Разгледана е внимателно и ролята на някои молекулни маркери във връзка с патогенезата му и свързаните с това костни и автоимунни нарушения. Разделът е много добре онагледен с фигури, чиито източник е цитиран.

Този раздел завършва с кратко и ясно заключение, в което се аргументира необходимостта от проучване на връзката между желязна хомеостаза, възпалението, промените в костта, автоимунните и окислителни нарушения при ревматоиден артрит. Очакванията на дисертантката са да се внесе повече яснота по този проблем, предвид на противоречивите данни в литературата, а също така ще се провери възможността някои от изследваните показатели да се използват с диагностична цел.

### **4. Оценка на поставената цел и определените задачи**

Поставената цел и определените задачи за нейното изпълнение са формулирани кратко и ясно и кореспондират с направените изводи от литературния обзор.

### **5. Оценка на използваните материали и методи**

Описанието на материалите и използваните методи е подробно и ясно. Избраните аналитични техники са информативни и в съответствие с поставените задачи. Статистическата обработка на получените резултати е направена чрез подходящи методи.

### **6. Оценка на резултатите**

Изследвани са изключително голям брой показатели. Докторантката умело анализира резултатите и борави с данните. Използвани са няколко вида статистически анализи, което също е голямо достойнство на дисертацията. Онагледяването на резултатите е ясно и разбираемо, представено в графики и таблици с необходимите разяснения.

Получени са данни за нивата на показатели, свързани с желязната хомеостаза (sTfR, серумен феритин, серумно желязо, TIBC и TIBC, прохепсидин и лактоферин) и възпалителната активност (CRP и IL-6) при пациенти с ревматоиден артрит. Същите показатели са изчислени и според направено субгрупиране на пациентите в зависимост от нивата на хемоглобин и активност на болестта, оценена чрез показателя DAS28. Резултатите показват статистически достоверно по-високо ниво на sTfR, CRP, IL-6 и прохепсидин и по-ниски нива на серумно желязо в изследвана група. Данните показват



възможна връзка между възпалителен и влошен железен статус. Още повече, субгруппирането според нива на Hb показва по-високи стойности на CRP и IL-6 именно в в подгрупата пациенти с ревматоиден артрит, които имат ниски нива на Hb. Очаквано, нивата на CRP са по-високи и при пациенти с по-високо ниво на болестната активност. Установена е положителна корелация между sTfR и прохепсидин, CRP и IL-6, а също така и между прохепсидин и CRP и отрицателна зависимост между серумно желязо и sTfR, CRP и IL-6 в общата група. Данни за корелация между показатели са показани по два начина – таблица и графика. Хубаво би било унифицирано представяне на еднакъв тип резултати.

Дисертантката установява по-високи стойности на sRAGE (разтворим рецептор за продукти с напреднало гликиране), sRANKL (разтворим рецептор активатор на ядрения фактор-кВ лиганд) и на OPG (остеопротегерин) в групата с ревматоиден артрит, а също така и положителна корелация между sRAGE и sTfR, прохепсидин, sRANKL, CRP и IL-6, доказвайки връзка между оксидативно увреждане и намален железен статус от една страна и увеличен възпалителен статус, от друга. Това се потвърждава и от установената отрицателна корелация между sRAGE и серумно желязо. По подобен начин е зависимостта на тези показатели и от sRANKL, също индикатор за възпалителни процеси. Очаквано, OPG като маркер за възпаление, корелира положително с CRP и IL-6 но отрицателно с нивата на серумно желязо, отново в подкрепа на обратна връзка между възпаление и железен статус при пациенти с ревматоиден артрит. sRAGE и sRANKL корелират положително с изследваните маркери за степента на заболяването – RF и антиCCP, а sRANKL и с индекса на болестната активност DAS28. Както би се очаквало, sTfR, sRAGE и sRANKL са по-високи в подгрупата болни, които са с по-високи нива на CRP и с sTfR-F индекс > 1,5. sRAGE корелира положително с IL-6, sRANKL с прохепсидин и DAS28 при тези с нисък Hb, а OPG с IL-6 и RF при тези с нисък Hb. При пациентите с диабет нивата на sTfR, лактоферин и sRAGE са по-високи, в сравнение с контролната група, а на лактоферин и в сравнение с болните от ревматоиден артрит. Тук феритин корелира отрицателно с sTfR, а лактоферин отрицателно с sRAGE и CRP положително с феритин. Последните две се установяват и в подгрупата с високи нива на CRP болни от диабет.

Данни за sTfR са представени на две места – в т. 1.1. при показатели за желязна хомеостаза, където нивата са корелирани с тези на RF, антиCC и DAS28 и в т. 1.2., където присъства в подзаглавието, но не и в резултатите за всички пациенти с ревматоиден артрит, но присъства в таблици 11 и 13, където е направено субгруппиране според нива на CRP и вид анемия, съответно, както и в таблица 12 и 14, представяща корелационни зависимости според същото субгруппиране.

Хубаво би било, всички корелационни анализи да са накрая в този раздел. Още повече че изследването на взаимовръзката между всички изследвани показатели е формулирано като отделна задача 4. Този начин на представяне би бил по-удобен при разглеждането на резултатите и би допринесъл за по-лесно възприемане на възможните взаимовръзки между изследваните показатели. При представянето на корелационните зависимости, някои таблици съдържат както статистически значими, така и незначими стойности (например таблица 3), а в други са представени само значимите такива (например таблица 4).

Споменатите забележки по никакъв начин не намаляват високата ми оценка за стойността и значимостта на дисертационния труд.

**Въпрос: от резултатите става ясно, че нивата на sTfR корелират положително с нивата на прохепсидин при пациентите с ревматоиден артрит в общата група (таблица 3), и в групата с високи нива на CRP (таблица 12). Също така sRANKL корелра положително с прохепсидин и DAS28 при пациенти с ревматоиден артрит**



и нисък Нв, а OPG с IL-6 и RF отново при такива с нисък Нв. В раздел „Обсъждане“ е спомената възможната връзка между IL-6 и железен дефицит при ревматоиден артрит. Как се обяснява влиянието на възпалението върху метаболизма на желязото чрез въвличане на хепсидин в този механизъм и как резултатите от настоящия труд подкрепят или допълват такава хипотеза. Ако е възможно, моля да представите накратко с подходяща схема!

#### **7. Оценка на обсъждането**

В този раздел докторантката показва отлично ориентиране в тематиката, умело боравене с научаната литература и способността да се правят изводи и предположения. Собствените резултати са анализирани в паралел с такива на други автори, като са предоставени и необходимите цитирания. Накрая е оформено и заключение, което накратко представя най-важните находки в това изследване, а именно, че разтворим трансферинов рецептор и прохепсидин се явяват най-информативни за оценка на хомеостазата на желязо при ревматоиден артрит. Положителните асоциации на sRAGE и sRANKL със специфични диагностични маркери за болестта предполагат, че тези рецептори участват в патогенезата на заболяването и могат да бъдат връзка между дефицита на желязо, автоимунните нарушения и активността на заболяването. Изследванията показват и, че OPG е свързан с метаболизма на желязо и неговата експресия се увеличава в отговор на възпаление.

#### **8. Оценка на изводите и приносите**

От направеното изследване докторантката е формулирала 7 извода, съответстващи на поставените задачи и отразяващи реално данните от получените резултати.

Посочени са 5 приноса на научното изследване – 4 с оригинален характер и 1 с научно-приложен характер.


Те касаят оригиналността и приложимостта на получените резултати и потвърждават високото ниво на дисертационния труд и приносът на извършените изследвания за изясняване връзката между желязна хомеостаза, възпаление и костни и автоимунни нарушения при ревматоиден артрит.

#### **9. Заключение**

Представената ми за рецензия дисертация на тема *«Проучвания върху патобиохимични механизми, свързващи хомеостазата на желязото с показатели за възпалителни и автоимунни нарушения при ревматоиден артрит»*, представя един актуален и завършен труд. Изследванията са с висока научна стойност, използвани са информативни методи, резултатите за представени и дискутирани компетентно. Трудът отговаря на всички изисквания за придобиване на образователна и научна степен доктор, формулирани в Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински Университет – Пловдив.

Като член на състава на Научно Жури, съгласно Заповед № Р-784 от 27.05.2020 г. на Ректора на Медицински Университет - Пловдив и предвид на гореизложеното подкрепям напълно присъждането на образователна и научна степен „доктор“ на Катя Иванова Стефанова.

12.06.2020г.  
гр. Варна

Изготвил:   
(доц. Йоана Димитрова Киселова-Кънева, дб)