

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Армине Вардани Григорян, д.м.

Ръководител на Катедра „Физиология и патофизиология“

Факултет „Медицина“,

Медицински университет – Плевен

**ОТНОСНО:** Дисертационния труд на тема:

**„Изследване на връзката между затлъстяването и кардиоваскуларните увреждания в експериментален модел на метаболитен синдром“,**

изготвен от **д-р Дияна Аспарухова Кючукова** – докторант (редовна форма на обучение) по докторска програма „Патофизиология“, професионално направление 7.1. Медицина, Факултет „Медицина“, при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт.

Със Заповед № Р-109-520/16.12.2025 г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна съм определена за член на Научното жури по процедурата за присъждане на образователната и научна степен „доктор“, съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за прилагането му.

### **I. БИОГРАФИЧНИ ДАННИ НА ДОКТОРАНТА**

Д-р Дияна Аспарухова Кючукова е родена на 23.01.1991 г. През 2016 г. завършва висше образование и придобива образователно-квалификационна степен „магистър“ по медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. След дипломирането си насочва професионалното си развитие към области, в които се пресичат клиничната практика и академичната медицина, като последователно изгражда профил, съчетаващ работа в реална клинична среда и преподавателска ангажираност.

От 2017 г. д-р Кючукова работи като лекар в Центъра за спешна медицинска помощ – Варна, където натрупва значим практически опит. Наред с клиничната си дейност, считано от 01.09.2017 г., заема длъжността редовен асистент в Катедрата по „Физиология и патофизиология“ при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и участва активно в учебния процес по патофизиология.

В рамките на това професионално развитие д-р Кючукова поддържа устойчив интерес към научноизследователска дейност, насочена към експериментални модели и патофизиологични механизми на кардиометаболитните заболявания. Владеенето на английски и руски език на високо ниво осигурява постоянен достъп до актуалната международна научна литература и възможност за пълноценно участие в академичната среда и научните форуми.

## **II. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Дисертационният труд е разработен в Катедрата по физиология и патофизиология при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и е посветен на актуален и социално значим проблем – връзката между затлъстяването като ключов компонент на метаболитния синдром и развитието на кардиоваскуларни увреждания.

Темата е в пълно съответствие със съвременните научни приоритети в областта на патофизиологията и кардиометаболитните заболявания, като анализира комплексните взаимодействия между метаболитни, възпалителни, оксидативни и съдови механизми, лежащи в основата на ендотелната дисфункция, съдовото ремоделиране и сърдечно-съдовите усложнения. Дисертационният труд е с обем 168 страници, илюстриран е с 74 фигури и 5 таблици и съдържа 445 литературни източника, което свидетелства за задълбочена теоретична подготовка и добра ориентация в съвременната научна литература.

Структурата на труда е последователна и включва увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, собствени резултати и дискусия, заключение, научни приноси и списък с публикации, като напълно отговаря на изискванията за дисертационен труд за ОНС „доктор“.

## **III. АКТУАЛНОСТ И НАУЧНА ЗНАЧИМОСТ НА ТЕМАТА**

Затлъстяването и метаболитният синдром представляват комплексен клинично-патофизиологичен проблем с ясно изразено влияние върху сърдечно-съдовата заболеваемост и преживяемостта. Увеличаването на висцералната мастна тъкан е съпроводено от метаболитни и възпалителни процеси, които прогресивно нарушават нормалната регулация на съдовата функция. Инсулиновата резистентност, дислипидемията и нарушенията в глюкозния метаболизъм се асоциират с хронично възпаление и повишен оксидативен

стрес, които компрометират NO-медираната ендотелна регулация и улесняват развитието на ендотелна дисфункция и съдово remodelиране.

В този контекст дисертационният труд е добре аргументиран и методологично последователен, като проследява взаимосвързани нива на увреждане – от антропометричните и биохимичните изменения до структурните промени в миокарда и съдовата стена. Използваният фруктозо-индуциран експериментален модел позволява изследване на ключови компоненти на метаболитния синдром в контролирани условия. Допълнителен акцент е оценката на S-аденозилметионина като потенциална протективна интервенция, което придава допълнителна научна и приложна стойност на изследването.

#### **IV. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ**

Целта на дисертационния труд е ясно и коректно формулирана – да се проучи връзката между затлъстяването и кардиоваскуларните увреждания, както и да се оцени ефектът от прилагането на антиоксиданти във фруктозо-индуциран експериментален модел на метаболитен синдром.

Поставените задачи са логически производни от целта и обхващат основните патофизиологични нива на анализ, а именно:

- зоометрична оценка на затлъстяването;
- биохимична и клинично-лабораторна оценка на метаболитния профил;
- анализ на възпалителния и метаболитния статус чрез имунологични методи;
- морфологична, морфометрична и имунохистохимична оценка на миокарда и съдовете.

Методологичният подход е адекватен и съвременен. Използван е добре валидиран *in vivo* модел при мъжки плъхове линия Wistar, разпределени в три експериментални групи при 12-седмичен протокол. Приложени са стандартни биохимични, имунологични, хистологични, морфометрични и имунохистохимични методи, както и коректна статистическа обработка, съобразена с дизайна на изследването.

#### **V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

Резултатите са представени прецизно, систематизирано и в логическа последователност, която следва ясно формулираните цел и задачи на изследването. Данните от зоометричните показатели (телесна маса, антропометрични параметри и индекс на Lee), както и от биохимичните и имунологичните изследвания, убедително потвърждават успешното индуциране на експериментален модел на метаболитен синдром. Получените метаболитни

нарушения са интерпретирани комплексно, в тясна връзка с последващите структурни и тъканни изменения, което придава патогенетична завършеност на изложението и повишава научната стойност на анализа.

Съществено предимство на дисертационния труд е, че не се ограничава до описателно представяне на метаболитния профил, а проследява причинно-следствените връзки между дислипидемията и нарушенията във въглехидратния метаболизъм, показателите за нискостепенно хронично възпаление и морфологичните прояви на органно увреждане. В този аспект особено висока научна стойност имат морфологичните, морфометричните и имунохистохимичните анализи, насочени към оценка на миокарда и съдовата стена. По този начин се постига по-задълбочено изясняване на патофизиологичните механизми на сърдечно-съдовото увреждане при метаболитен синдром, с акцент върху ролята на оксидативния стрес, ендотелната дисфункция и механизмите на клетъчна увреда.

Имунохистохимичната оценка на експресията на изследваните протеини, свързани с антиоксидантната защита, адхезионната активност и ендотелната регулация, е добре обоснована и съответства на основните хипотези на труда. Представянето на резултатите е съпроводено с адекватна интерпретация на тяхното патофизиологично значение, като се разглеждат възможните механистични връзки между промените в експресията и наблюдаваните структурни промени. Това придава допълнителна дълбочина на анализа и позволява извеждане на по-общи концептуални изводи.

Ефектът на S-аденозилметионина е анализиран последователно и аргументирано във всички основни нива на оценка – метаболитно, възпалително и тъканно. Проследени са тенденциите към нормализиране на отделни параметри и редукция на изразеността на структурните увреждания, като са обсъдени вероятни механизми на действие, включително антиоксидантен и противовъзпалителен потенциал, както и възможен протективен ефект върху ендотелната функция. Този подход придава убедителност на направените заключения и очертава перспективи за последващи изследвания по темата.

Дискусията е написана в логически издържан научен стил и демонстрира добро познаване на съвременните патофизиологични концепции. Авторката критично съпоставя собствените резултати с данни от актуалната литература, обсъжда сходства и различия с публикувани експериментални модели и интерпретира резултатите. Това показва аналитично мислене и умение за интегриране на експерименталните находки в по-широкия контекст на кардиометаболитната патология.

## VI. НАУЧНИ ПРИНОСИ

Научните приноси на дисертационния труд могат да бъдат обобщени както следва:

- Потвърждаване и детайлна характеристика на фруктозо-индуциран експериментален модел на метаболитен синдром чрез комбинирана оценка на зоометрични показатели (вкл. индекс на Lee и висцерална мастна тъкан) и биохимични параметри на въглехидратния и липидния метаболизъм (вкл. TyG индекс).
- Установяване на патогенетични взаимосвързки между метаболитните нарушения и системния възпалителен отговор (TNF- $\alpha$ , CRP), както и асоциацията им със структурни и морфометрични изменения в миокарда и съдовата стена.
- Доказване на промени в експресията на ключови протеини, отразяващи процесите на оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, адхезионна активност и клетъчно увреждане, установени чрез имунохистохимичен анализ в кардиомиоцити и ендотелни клетки (SOD-1, NOS3, VCAM, RIP3).
- Аргументиране на протективния ефект на S-аденозилметионина върху метаболитните нарушения и структурните изменения, наблюдавани при сърдечно-съдово увреждане.

## VII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНА АКТИВНОСТ

Резултатите от дисертационния труд са отразени в научни публикации и представени на научни форуми, което свидетелства за целенасочена и последователна научноизследователска активност по темата.

Публикационната дейност включва три научни публикации, тематично свързани с дисертационната проблематика – експериментални модели на затлъстяване и метаболитен синдром, сърдечно-съдово увреждане при кардиометаболитни нарушения, както и ролята на некроптозата като механизъм на клетъчна увреда. Налице е ясна приемственост между публикуваните резултати и представеното дисертационно изследване.

Научната дейност се допълва от участия в международни и национални научни форуми (под формата на доклади и постери), в които са представяни данни, съответстващи на основните акценти на труда – морфологични и функционални промени в съдовата стена при фруктозо-индуциран модел, съдово ремоделиране и органно увреждане в контекста на метаболитни нарушения.

Посочената публикационна и конферентна активност свидетелства за уменията на докторантката да интерпретира и интегрира получените експериментални находки в актуалния контекст на кардиометаболитната и съдова патофизиология.

## VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОЦЕНКА

Дисертационният труд е написан в ясен, прецизен и професионален научен стил, с логически последователно изложение и коректно използвана специализирана терминология. Представянето на резултатите е систематично и аргументирано, а обсъждането е аналитично, като получените данни са критично съпоставени с актуалната международна научна литература.

Като цяло дисертационният труд представлява завършено, самостоятелно и методологично коректно експериментално изследване с отчетлива научна стойност и ясно формулирани оригинални научни приноси. Проведените експериментални изследвания, приложените съвременни методи и задълбоченият анализ на резултатите показват, че авторката притежава необходимите научни познания и практически умения за оценка на значимостта на научна идея, за планиране и реализиране на експериментални проучвания, както и за критична интерпретация на получените резултати.

Представеният дисертационен труд съдържа научни и научно-приложни резултати с оригинален характер, които допринасят за разширяване на познанията в областта на патофизиологията и кардиометаболитните заболявания и напълно отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, както и на специфичните нормативни и академични изисквания, приети в Медицински университет-Варна.

Д-р Дияна Аспарухова Кючукова демонстрира много добра теоретична подготовка, увереност при работа с експериментален модел и способност за интегриране на експерименталните находки в контекста на съвременните патофизиологични концепции, което напълно съответства на изискванията за придобиване на образователната и научна степен „доктор“.

С оглед на гореизложеното, давам своята положителна оценка и предлагам на уважаемото научно жури да присъди на д-р Дияна Аспарухова Кючукова образователната и научна степен „доктор“ по докторска програма „Патофизиология“, в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина.

Дата: 3.02.2026 г.

Подпис:

Заличено на основание чл. 5,  
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)  
2016/679

Рецензент: доц. д-р Армине Вардани Григорян, д.м.