

РЕЗЕНЗИЯ
от проф. д-р Маргарита Стефанова Великова, д.м.
Катедра „Физиология и патофизиология“
Медицински университет – Варна

на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” по докторска програма „Патофизиология“, професионално направление: 7.1. Медицина

Автор: д-р Диана Аспарухова Кючукова

Катедра „Физиология и патофизиология“, МУ-Варна

Тема на дисертационния труд: „Изследване на връзката затлъстяване и кардиоваскуларни увреждания в експериментален модел на метаболитен синдром “

Научен ръководител: доц. д-р Камелия Братоева, д.м.

Рецензията е изготвена съгласно Заповед № Р- 109-520/16.12.2025г на Ректора на МУ-Варна, според която съм определена за член на Научно жури. Предоставени са ми всички необходими материали на хартиен и електронен носител, съответстващи на изискванията на ПРАС в МУ-Варна.

Кратки биографични данни

Д-р Диана Кючукова завършва Медицински университет - Варна и получава ОКС магистър по медицина през 2016г. В периода 2017- 2025г. работи като лекар в Център за спешна медицинска помощ. През 2017г. е избрана чрез конкурс за асистент в Сектор „Патофизиология“ към Катедра “Физиология и патофизиология“, МУ-Варна. През 2020г. е зачислена като докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Патофизиология“.

Наукометричен анализ и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 168 страници , от които : Въведение 2 стр., Литературен обзор - 41 стр.; Цел и задачи - 1 стр; Материали и методи – 7 стр.; Резултати – 38 стр., Дискусия – 26 стр., Изводи и приноси - 4 стр., Библиография - 34 стр., съдържаща 445 литературни източника.

Актуалност на темата

Дисертационният труд на д-р Диана Кючукова представя изследвания по актуална и значима научна тема, насочена към установяване на взаимовръзката между затлъстяването и сърдечно-съдовите увреждания в експериментален модел на метаболитен синдром. Темата е с висока социална и клинична значимост, предвид глобалния ръст на затлъстяването и централната роля на сърдечно-съдовите заболявания като водеща причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб.

Използването на експериментален модел на метаболитен синдром в настоящото проучване е особено ценно, тъй като позволява контролирано изследване на ключови патологични процеси, обуславящи взаимната свързаност на затлъстяването и сърдечно-съдовата дисфункция, а именно хронично възпаление, оксидативен стрес, инсулинова резистентност, дислипидемия, ендотелна дисфункция и сърдечно ремоделиране. Моделът дава възможност да бъдат анализирани молекулярни и клетъчни пътища, трудни за изучаване при човека поради влиянието на различни фактори: генетични, епигенетични, съпътстващи заболявания.

Разбирането на зависимостта между процесите на затлъстяване и кардиоваскуларни увреждания би могло да допринесе за идентифицирането на ранни биомаркери на сърдечно-съдовия риск и за разработване на превантивни и терапевтични стратегии, насочени към намаляване на свързаните със затлъстяването сърдечно-съдови увреждания.

Проучването е научно-обосновано и има потенциал да направи значим принос както към фундаменталните, така и към клиничните изследвания.

Литературен обзор. Познаване на проблема

Литературният обзор представя задълбочен анализ на дисфункцията на мастната тъкан при затлъстяване, като описва ендокринните, възпалителните и метаболитните промени, които са в основата на системните метаболитни нарушения. Докторантката демонстрира отлично познаване на научната литература, свързана с разработваната тема и умение да систематизира и анализира научната информация.

Изложените литературни данни, адекватно допълнени с 17 фигури и 2 таблици демонстрират концептуално разбиране и убедително представяне на патологията на мастната тъкан и връзката и със сърдечно-съдовия риск. Обсъдени са механизмите на развитие на затлъстяването, като са разграничени метаболитно здравите и високорисковите

фенотипове на затлъстяване, открояна е ролята на висцералната мастна тъкан и ектопичната мазнина в развитието на кардиометаболитни нарушения. Разгледана е връзката между консумацията на фруктоза и затлъстяването, подкрепена от експериментални и клинични доказателства. Убедително са очертани специфичните метаболитни и ендокринни ефекти на фруктозата, включително нейната роля в чернодробната липогенеза, инсулиновата резистентност и хормоналната дисрегулация. Разделът представлява и добра обосновка за избрания експериментален модел, а именно високофруктозна диета като модел на метаболитен синдром. Детайлно са разгледани съвременните теории за ролята на оксидативния стрес, ендотелната дисфункция и възпалението, като взаимосвързани механизми, водещи до сърдечно-съдови увреждания при затлъстяване. Специално място в обзора е отделено на некроптозата - алтернативен начин на регулирана клетъчна смърт и патогенен механизъм при сърдечно-съдови увреждания, подчертаващо нейната роля в миокардното ремоделиране, атеросклерозата и сърдечна недостатъчност. Подробно са описани и молекулярните пътища в развитието на некроптозата, както и някои прицелни молекули за нейното инхибиране.

Обзорът на литературата е изчерпателен, добре структуриран логически и демонстрира високо ниво на научна прецизност и критично мислене. Д-р Ключукова успешно е представила съвременните знания за затлъстяването, дисфункцията на мастната тъкан, метаболитния синдром, метаболизма на фруктозата, и патофизиологичните механизми на оксидативния стрес, ендотелната дисфункция, възпалението и некроптозата. Този интегративен подход осигурява солидна теоретична основа за експерименталната работа и ясно обосновава изследователските хипотези.

Цел, Задачи, Методи

Целта и задачите на дисертационния труд са ясно и конкретно формулирани, а експерименталният модел и използваните методи на изследване са правилно подбрани за постигане на поставената цел.

В методологично отношение дисертационният труд е изпълнен на високо ниво, като включва широк спекър от аналитични методи. Прави отлично впечатление използването на разнообразни видове изследвания - зоометрични, биохимични, клинично-лабораторни, макроскопски, хистологични и имунохистохимични, които са предпоставка за прецизен анализ на патофизиологичните промени, настъпващи в организма при подлагане на високо-

фруктозна диета. Използвани са дескриптивни и аналитични методи за статистическа обработка, които допринасят за обективизиране на резултатите.

Резултати, Дискусия

Получените научни резултати са интересни и оригинални, представени са информативно, изчерпателно, онагледени са с 50 фигури и 3 таблици. Данните при 3-те групи експериментални животни (контроли със стандартна диета; група с високо-фруктозна диета (ВФД); и група, подложена на високо-фруктозна диета, третирана с S-аденозинметионин) са компетентно и подробно интерпретирани по отношение на промените в зоометричните, биохимичните, и клинично-лабораторните изследвания; морфологичните промени и имунохистохимичния анализ на експресията на ключови медиатори (SOD1, RIPK3, VCAM-1) в пътищата на клетъчното възпаление, оксидативен стрес и некроптоза. Представянето на резултатите е систематично, отличава се с прецизност, задълбоченост, и разкрива ефективността на избрания изследователски подход.

Докторантката представя добре структурирана и основана на доказателства дискусия за метаболитния синдром като основен фактор за сърдечно-съдовата заболяемост, в контекста на наличната по темата информация от съвременни научни източници. Както в обзора, така и в обсъждането, д-р Кючукова демонстрира отлични аналитични умения при работа с литературни източници и научни данни.

Формулираните 12 извода са обосновани, логични и обобщават адекватно резултатите.

1/ Установено е, че прилагането на високо-фруктозна диета (ВФД) при плъхове:

- предизвиква промени в зоометричните, биохимичните и клинично-лабораторните показатели, които отговарят на критериите за метаболитен синдром при хора;
- води до понижаване на нивата на витамин D3, като се установява функционална връзка с TuG индекс (съотношение триглицериди/глюкоза), който отразява инсулиновата резистентност и нарушената липидогенеза при ВФД;
- предизвиква морфологични и морфометрични промени в артериални ендотелни клетки съответстващи на критериите за диагностика на ендотелна дисфункция;
- предизвиква морфологични и морфометрични промени в кардиомиоцитите, с данни за левокамерна хипертрофия;
- води до промени във възпалителния, антиоксидантния статус и до активиране на некроптозата в артериални ендотелни клетки и в кардиомиоцити.

2/ Установено е, че суплементацията със S-аденозинметионин (SAM) при плъхове с ВФД :

- подобрява зоометричните показатели, понижава нивата на провъзпалителните маркери и повишава нивата на витамин D3, което се интерпретира като протективен ефект върху развитието на фруктоза- индуцираните метаболитни нарушения;
- предотвратява окислителното увреждане на ендотелните клетки и кардиомиоцитите;
- потиска прогресията на некроптозата като по този начин подобрява редокс-хомеостазата
- предотвратява развитието на ендотелна дисфункция

Приноси

Приемам посочените приноси на дисертационния труд, сред които бих искала да открия тези с оригинален и приложен характер.

Ценен принос на дисертационния труд е, че е направено ново, комплексно проучване на експресията на SOD-1, VCAM-1, NOS3 и RIP3 в артериални ендотелни клетки и кардиомиоцити и връзката им с патоморфологичните промени при животни подложени на ВФД. Изследването на тези маркери позволява комплексна оценка на оксидативния стрес, възпалението, ендотелната дисфункция и клетъчната смърт, което е от съществено значение за разбирането на механизмите на сърдечно-съдовите увреждания при затлъстяване и метаболитен синдром.

Оригинални са и данните за ефектите от суплементацията със S-аденозинметионин върху морфометричните показатели, и върху нивата на експресия на супероксид дисмутаза - SOD-1, съдова адхезионна молекула 1 - VCAM-1, и азотен оксид синтаза - NOS3 в артериални съдове и кардиомиоцити, при животни подложени на ВФД. Установените промени посочват съдовопротективно и кардиопротективно действие на SAM по отношение на развитието на некроптолична клетъчна смърт и ендотелна дисфункция.

С приложно значение е валидирането на ВФД като релевантен за човека модел на метаболитен синдром. Доколкото регистрираните при плъхове метаболитни нарушения, индуцирани от ВФД (затлъстяване, дислипидемия, хипергликемия и инсулинова резистентност) отговарят на диагностичните критерии за метаболитен синдром при хора, използваният модел може да се счита подходящ за проучване на патогенетичните механизми на синдрома, както и за разработване на нови подходи за неговата профилактика, диагностика и лечение.

Важен приложен аспект има и демонстрираният терапевтичен потенциал на S-аденозилметионин за намаляване на нарушенията, съпътстващи фруктоза-индуцираното затлъстяване. Той би могъл да се използва като потенциално средство за профилактика и лечение на затлъстяване, инсулинова резистентност и свързаните с тях сърдечно-съдови увреждания.

Публикации към дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд са представени три пълнотекстови публикации, в българско научно издание с научно рецензиране. Резултатите и някои теоретични аспекти на дисертационния труд са популяризирани чрез участия в пет български и международни научни форуми.

Автореферат

Авторефератът в обем 84 стр. е изготвен в съответствие с нормативните изисквания и отразява вярно, точно и синтезирано цялостния дисертационен труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд е разработен в съответствие със стандартите за изготвянето му в съответното професионално направление и отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав (ЗРАСРБ), Правилника за прилагането му (ПРАС) му и ПРАС на МУ-Варна.

Извършеното актуално и задълбочено изследване на връзката между затлъстяването и сърдечно-съдовите увреждания в експериментален модел на метаболитен синдром, притежава висока научна и практическа значимост. Направен е обстоен и качествен литературен обзор на актуалната информация по темата, който ефективно подкрепя експерименталния дизайн. Интегрирането на метаболитни, морфологични и молекулярни доказателства допринася за качеството на изследването и за неговата транслационна релевантност. Получените резултати спомагат за по-доброто разбиране на патогенетичните механизми и откриват перспективи за разработване на превантивни и терапевтични подходи.

Дисертационният труд показва отлична теоретична подготовка на докторантката, компетентност при използването на изследователските методи, способност за планиране и организиране на експерименталното изследване, за представяне на получените резултати и тяхната интерпретация. Считам, че д-р Кючукова притежава необходимите теоретични и професионални познания и умения за извършване на високостойностна научно-изследователска дейност.

Давам *положителна оценка на дисертационния труд* и предлагам на Научното жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на д-р *Диана Аспарухова Кючукова* в докторска програма „Патофизиология“.

6.02.2026г.

Рецензия

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

/проф. д-р Маргарита Великова, д.м./