

До Председателя на Научното жури
При Медицински университет – Варна,
Назначено със заповед № Р-109-520/16.12.2025 г.
На Ректора на МУ – Варна, по процедура
за защита на дисертационен труд за придобиване
на ОНС „ДОКТОР“ в Катедра Физиология и патофизиология
при факултет Медицина на МУ – Варна
с кандидат д-р Дияна Аспарухова Кючукова.

СТ А Н О В И Щ Е

От проф д-р Благой Иванов Маринов, дм
Медицински Университет – Пловдив

ОТНОСНО: Дисертационен труд на д-р Дияна Аспарухова Кючукова *„ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВРЪЗКАТА ЗАТЛЪСТЯВАНЕ И КАРДИОВАСКУЛАРНИ УВРЕЖДЕНИЯ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ“* с научен ръководител доц. д-р Камелия Жечкова Братоева за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ по научна специалност „Патофизиология“ в Катедра по Физиология и патофизиология при факултет Медицина на МУ – Варна. Декларирам, че нямам общи научни трудове с дисертантката или друга форма на конфликт на интереси.

Кратки биографични данни

Д-р Дияна Аспарухова Кючукова е родена на 23.01.1991 г. и завършва средно си образование в Гимназия с преподаване на чужди езици, гр. Плевен през 2010 г., а през 2016 г. придобива професионална квалификация „Лекар“ по магистърска програма в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна. Професионалният ѝ път започва в Катедрата по физиология и патофизиология на МУ-Варна, като успоредно с това д-р Кючукова работи и в Центъра за спешна медицинска

помощ – Варна. През 2020 г. е зачислена като редовен докторант към Катедрата по физиология и патофизиология на МУ-Варна. Интересите ѝ са насочени основно в областта на патофизиологията на сърдечно-съдовите заболявания и метаболитния синдром, част от които са и в основата и на настоящата дисертационна разработка. Д-р Дияна Кючукова членува в редица специализирани и съсловни организации, сред които Български лекарски съюз, Българска Асоциация по Патофизиология (БАП). Владее английски и руски езици.

Актуалност на проблема

Представеният от д-р Дияна Кючукова дисертационен труд е в една интердисциплинарна област, като темата изисква експериментален опит и последователност при обработка на резултатите. Епидемията от затлъстяване през XXI век допринася пряко за развитието на различни сърдечно-съдови рискови фактори, като дислипидемия, ЗД тип 2, атеросклероза, артериална хипертония, които представляват основни компоненти на метаболитния синдром. От особено значение за патогенезата на свързаните със затлъстяването кардиоваскуларни заболявания са ендотелната дисфункция, инсулиновата резистентност, хроничното възпаление и оксидативния стрес. По-задълбоченото изясняване на връзката между затлъстяването и кардиоваскуларните увреждания може да послужи за създаване на нови терапевтични стратегии и програми за превенция.

Структура на дисертационния труд

Като цяло изискванията за структура на дисертационен труд са спазени, бих препоръчал единствено извеждането на *Приноси и Списък с публикации и участия, свързани с дисертационния труд* след библиографската справка. Общият обем на ръкописа обхваща 170 стр. (вкл. Библиография с 445 източника, от които само един на кирилица!). Дисертацията е подробно анотирана, а библиографската справка е систематизирана на азбучен принцип.

Литературният обзор е задълбочен, но леко диспропорционален спрямо останалите раздели на дисертационния труд. На моменти има твърде пропедевтично звучене, което се отразява и на цялостния му обем. Общото впечатление е, че дисертантката показва задълбочено умение да обобщава и анализира информация, както и че има

висока степен на осведоменост по разработвания проблем. Обосновката на авторката за разработване на настоящия труд прави много добро впечатление и логично ни води към представянето на целта и задачите.

Целта е формулирана ясно и точно в първата си част и е достатъчна да легитимира резултатите от изследването. Оценката на „ефекта от прилагането на антиоксиданти във фруктозо-индуциран експериментален модел“ би могло да е отделно проучване. Поставените задачи са 6 на брой и са адекватни за изпълнението на целта.

Материал: Проучването включва 18 лабораторни мъжки бели плъхове линия Wistar с тегло 120 – 160 г. Процедурите по осъществяването на експеримента и третирането на лабораторните животни се проведе при спазване на изискванията от Комисията по етично отношение към опитните животни на Българската агенция по безопасност на храните (БАБХ) с разрешително номер 272/20.07.2020 г.

Пациентите са разпределени в 3 групи: **Първа група** – контролна (К), **Втора група** – модел на затлъстяване с високофруктозна диета (ФРУ), **Трета група** – модел на затлъстяване с високофруктозна диета и третирани с S-аденозинметионин (ФРУ+SAM)

Методите са изложени последователно и много подробно в отделна глава. Много добро впечатление прави разделянето на методите по групи: зоометрични, лабораторни, имунологични, морфологични, имунохистохимични, а използваните методики са представени с клинична насоченост. Статистическата обработка на данните е извършена със съвременен статистически инструменти, като са приложени дескриптивна статистика и графичен анализ за визуализация на посочените резултати.

Резултатите са изложени логично и са добре онагледени с 74 фигури и 5 таблици, като някои имат оригинален, а други потвърдителен характер. Високият прием на фруктоза значително увеличава риска от развитието на различни метаболитни промени, като хипергликемия, дислипидемия, хронично нискостепенно възпаление, оксидативен стрес и инсулинова резистентност. Установява се, че въпреки липсата на разлики между общия калориен прием сред експерименталните животни, в края на експеримента при плъховете, хранени с фруктоза се наблюдават промени в зоометричните показатели и покачване на телесното тегло спрямо контролните животни (демонстративно увеличаване на индекса на Lee при фруктозната група). В края на проучването са наблюдавани по-високи стойности на ТГ, VLDL и LDL при фруктозната група спрямо контролната. От друга страна, суплементацията със S-AMe

действа благоприятно върху липидния метаболизъм чрез статистически значимо редуциране на стойностите на ТГ, което се доближава до резултатите при контролната група и понижаване на нивата на VLDL и LDL. Подобна зависимост се установява и по отношение на нивата на пикочна киселина в групата на ВФД спрямо контролната. Резултатите от проучването показват също така много висока негативна корелационна зависимост между степента на намаление на серумните нива на витамин D₃ и увеличението на TuC индекс в групата на ВФД, като се изказва хипотеза, че ВФД предизвиква понижаване на Vitamin D₃ (25-OH), чрез оксидативен стрес, възпаление и клетъчна увреда. Други важни находки на дисертантката са, че се наблюдават:

- По-високи серумните нива на TNF-α във фруктозната група в сравнение с контролната
- По-високи нива на С-реактивен протеин във фруктозната група спрямо контролната

като това се обяснява с вероятно е следствие на специфичния фруктозен метаболизъм, оксидативния стрес и хипертрофия на висцералната мастна тъкан.

Дискусията е насочена и компетентна. Пролічвава умението на дисертантката да анализира собствените си резултати в контекста на известните в литературата данни. Добре защитена е тезата, че високият прием на фруктоза значително увеличава риска от развитието на различни метаболитни промени, като хипергликемия, дислипидемия, хронично нискостепенно възпаление, оксидативен стрес и инсулинова резистентност. Ето защо е необходимо търсене на биомаркери за неинвазивно изследване на активността на некроптозата и мониторирането ѝ още в най-ранни етапи на съдова и кардиомиоцитна увреда. В заключение се обосновава тезата, че приема на S-АМе е в състояние ефективно да предотврати различните промени, свързани с развитието на метаболитен синдром, предизвикан от диета с високо съдържание на фруктоза при плъхове. Суплементацията със S-АМе, не само намалява телесното тегло, но също така подобрява инсулиновата резистентност, дислипидемията, хипергликемията и понижава нивата на възпалителните медиатори.

Д-р Дияна Кючукова е извела 12 **извода** в отговор на поставените 6 задачи. Изводите са изчерпателни, като имам известни възражения относно многословното представяне на фактите.

Разработеният дисертационен труд има **приноси** с научен, научно-приложен и потвърдителен характер, а именно:

- Направено е комплексно проучване за промените в експресията на SOD-1, VCAM-1, NOS3 и RIP3, и връзката им с патоморфологичните промени в ендотелните клетки на коронарните съдове, интерлобарните артерии и кардиомиоцитите при експериментални животни подложени на ВФД.
- Направено е комплексно проучване на ефектите от суплементацията със SAM върху морфометричните и морфологичните показатели, и върху нивата на експресия на SOD-1, VCAM-1 и NOS3 и в коронарните съдове, прегломерулните артерии и кардиомиоцитите при експериментални животни подложени на ВФД.
- Приема на ВФД води до промени в зоометричните показатели - покачване на телесното тегло, теглото на ретроперитонеалната мастна тъкан и индекса на Lee, развитието на оксидативен стрес, хронично нискостепенно възпаление и ендотелна дисфункция, задебеляване на стената на лява камера и патоморфологични промени в стената на интерлобарните клонове на реналната артерия, които се изразяват в задебеляване и ремоделиране на стената.
- Експерименталният модел апробиран в дисертацията е полезен за изследване на патогенетичните механизми на метаболитния синдром при хора, както и за разработване на ефективни терапевтични методи за профилактика, диагностика и лечение на тази все по нарастваща глобална пандемия.
- Суплементацията с екзогенен S-AMe при ВФД намалява стойностите на зоометричните показатели, като телесното тегло, теглото на РПМТ, индекса на Lee и TuG индекс, с което се явява потенциално средство за лечение на затлъстяване и инсулинова резистентност.

- Проявените антиоксиданти ефекти на екзогенния S-АМе върху фруктозно-индуцираните морфологични и морфометрични промени в ендотелните клетки и кардиомиоцитите, както и промените в нивата на експресия NOS3, VCAM-1, RIP3 и SOD-1 демонстрират неговия потенциал като ефективно средство за лечение на ендотелна дисфункция, оксидативни увреждания, възпалителни и некроптотични промени, свързани с фруктозно-индуцираното затлъстяване.

Заключение

Представеният ми за оценка дисертационен труд показва много добре професионалните качества на докторантката и уменията ѝ да провежда научно изследване, както и да прави адекватен анализ на получените резултати и да формулира произтичащите от тях изводи. Видно е, че настоящата разработка е плод на дългогодишните усилия на автора. По разглеждания проблем са публикувани 3 статии в български списания, а резултати са представяни на 4 международни научни конгреси и конференции и 1 участие на национален научен форум.

В заключение, искам да изтъкна, че изложените от мен съображения и направените по-горе критични бележки по никакъв начин не намаляват достойнствата на дисертационния труд. Считам, че представената ми за оценка дисертационна разработка **„ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВРЪЗКАТА ЗАТЪЛЪСТЯВАНЕ И КАРДИОВАСКУЛАРНИ УВРЕЖДЕНИЯ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ ”** отговаря на изискванията на ЗВО, Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и на Правилника на МУ – Варна за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“. Като имам предвид положителните страни и несъмнените приноси на представената дисертационна разработка ще гласувам убедено с „ДА“ за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“ на **д-р Дияна Аспарухова Кючукова**.

04.02.2026 г.

Изготвил с

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

Пловдив

Проф. д-р Б. Маринов, дм