

ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ,
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №Р-109-300/21.08.2026г.
НА РЕКТОРА НА МУ-ВАРНА

РЕЦЕНЗИЯ

**от професор д-р Цветелина Валентинова Митева, д. м.
Ръководител катедра „Обща медицина, съдебна медицина и
деонтология”
Факултет „Обществено здраве”
на Медицински Университет – Плевен**

по процедура за придобиване на ОНС „доктор“ по докторска програма
„Обща медицина”, професионално направление 7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление 7.1. Медицина

Автор: д-р Николай Александров Бекяров

Тема: Оценка и роля на някои маркери на ендотелната дисфункция и
оксидативния стрес при амбулаторни лица с метаболитен синдром

Научен ръководител: професор д-р Валентина Маджова, д.м., Медицински
Университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд е предназначен за обсъждане от научно жури, определено със заповед №Р-109-300/21.08.2026г. на Ректора на МУ-Варна. Получих всички необходими документи по процедурата.

Д-р Николай Бекяров е завършил Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов” гр. Варна като магистър по медицина през 2004 г., след което, през 2014 г. завършва магистратура по Здравен мениджмънт към същия университет. Има придобита специалност по Нервни болести в системата на здравеопазването.

Трудовият му път започва като лекар-ординатор в Неврологичното отделение на МБАЛ-ТЕРВЕЛ ЕООД, гр. Тервел, преминава през Спешното отделение на МБАЛ-ДОБРИЧ АД и към момента д-р Бекаров е ординатор към МБАЛ-ДОБРИЧ АД, като едновременно с това осъществява консултации като невролог в МЦ „Вива Феникс“ ООД гр. Добрич. През 2023 г. е зачислен към к-ра „Обща медицина“ като докторант в задочна форма на обучение на докторска програма по „Обща медицина“.

2. Обща характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 103 страници вкл. библиография и е онагледен е с 4 таблици и 33 фигури. Структурата му отговаря на общоприетите изисквания съдържа всички необходими раздели и части: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси, библиография

Целта на дисертационния труд е да се проучи и оцени ролята някои маркерите на ендотелната активация и оксидативния стрес при амбулаторни лица с метаболитен синдром.

Във връзка с тази цел са формирани в логическа последователност осем задачи:

1. Да се изследва плазменото ниво на асиметричния диметил аргинин (ADMA), маркер на ендотелната дисфункция
2. Да се изследва малон диалдехида (MDA) като маркер на оксидативния стрес при лица с метаболитен синдром
3. Да се изследват показателите на липидния профил, нивото на глюкозата, на пикочната киселина и индекса на телесното тегло (BMI)
4. Да се проучи наличието на корелация на ADMA и MDA с показателите на липидния профил и атерогенните индекси
5. Да се изследва експресията на транскрипционните фактори Nrf2 и NF-kB и HO-1 в PBMC при лица с метаболитен синдром
6. Да се проучи връзката между ADMA, HO-1 и Nrf2, NF-kB при лица с метаболитен синдром
7. Да се изследва и оцени промяната в дебелината на интима - медия комплекс (CIMT) с възрастта при лица с метаболитен синдром
8. Да се оцени връзката между CIMT, ADMA, HO-1 , NF-kB и Nrf2 при лица с метаболитен синдром

3. Актуалност на тематиката

Темата за асиметричния диметиларгинин (ADMA) и малон диалдехида (MDA) като маркери на оксидативния стрес и ендотелната дисфункция при лица с метаболитен синдром в извънболничната практика продължава да бъде изключително актуална и научно значима, като същевременно претърпява еволюция от чисто фундаментално научно търсене към оценка на нейната клинична стойност.

Актуалността на тази тема в научно-теоретичен аспект се определя от централна роля на оксидативния стрес при метаболитния синдром - хипергликемията, инсулиновата резистентност и висцералното затлъстяване водят до свръхпродукция на реактивни кислородни форми (ROS). Малоновият диалдехид (MDA) е един от най-добре проучените крайни продукти на пероксидацията на полиненаситените мастни киселини. Той отразява директно степента на клетъчно увреждане и мембранна деструкция, предизвикани от оксидативния стрес. Асиметричният диметиларгинин (ADMA) е ендегенен инхибитор на ендотелната азотно-оксидна синтаза (eNOS). Повишените нива на ADMA водят до понижено образуване на азотен оксид (NO), ускоряват атерогенезата и влошават вазодилатацията. Оксидативният стрес (висок MDA) инхибира ензима диметиларгинин диметиламинохидролаза (DDAH) отговорен за разграждането на ADMA. Това води до вторично натрупване на ADMA, допълнителна спрегната декуплираност на eNOS и последващо още по-силно генериране на ROS. Комбинацията от MDA и ADMA дава възможност да се оцени увреждането още в субклиничния стадий на сърдечно-съдово засягане, много преди появата на явни клинични събития (като инфаркт или инсулт) или морфологични изменения (плаки, изменена дебелина на интима-медията).

Тези процеси имат своето клинично проявление и значение тъй като пациентите с метаболитен синдром са с високорисков профил, а Общата медицинска практика е основното място за превенция на захарния диабет тип 2 и сърдечно-съдовите заболявания. Измерването на маркери като ADMA и MDA помага за разделянето на пациентите на подгрупи с нисък и изключително висок оксидативен/съдов риск. Освен това MDA и ADMA са чувствителни към фармакологични въздействия и промени в начина на живот и стойностите им могат да се използват за терапевтично проследяване

при приложение на статини, ACE-инхибитори, SGLT2-инхибитори, хранителни режими, антиоксиданти и физическа активност.

4. Познаване на проблема

Докторантът демонстрира добро познаване на представяния проблем. Анализирани са 269 литературни източника, обхващащи период на изследване от последните 20 г. Проучен е голям обем литература в наши и международни литературни източници. Данните от литературата за ендотелната дисфункция и ролята на оксидативния стрес показват, че маркерите на ендотелната дисфункция все още са слабо проучени, а високите стойностите на общия холестерол, триглицеридите и глюкозата, някои провъзпалителни маркери не са достатъчен критерий за ендотелна дисфункция и оценка на сърдечно-съдовия риск.

Има някои данни за ролята на ADMA като инхибитор на eNOS и маркер на ендотелната дисфункция, но няма данни за ролята на ензима хем-оксигеназа-1 (HO-1) като протективен ензим срещу оксидативния стрес и възпалението. Ограничена е наличната информация за ролята на редокс-сензитивните транскрипционни фактори NF-kB и Nrf2 като регулатори на възпалителния отговор и антиоксидантната защита в патогенезата на ендотелната дисфункция при метаболитен синдром. Има и недостиг на информация относно взаимовръзката между регулираните от свободните радикали ROS транскрипционни фактори NF-kB и Nrf2 и HO-1 и ADMA. Проученият литературен материал е доста обемен и е представен аналитично и задълбочено, което показва добра информираност и умения за извършване на компетентен анализ на използваната литература.

5. Методика на изследването

Използвани са няколко метода при провеждане на проучването:

1. Анкетен - информация за демографски данни (пол, възраст, местоживееене), образователно равнище, наличие на компоненти на метаболитния синдром и други сърдечно-съдови рискови фактори (артериалната хипертензия, захарен диабет тип 2 и затлъстяване), фамилна анамнеза, генетична предизпозиция за съдови заболявания, наличие на хронични ССЗ. дислипидемия, начин на живот, данни за физическа активност.

2. Клиничен – за измерване на ръст, обиколка на талия (WC), индекса на телесната маса (BMI).

3. Лабораторен и биохимичен – за венозно измерване на кръвна захар и серумни нива на общ холестерол; холестерол с висока плътност; холестерол с ниска плътност; триглицериди, плазмените концентрации на асиметричния диметил аргинин (ADMA), липидната пероксидация, анализирана с нивото на малон диалдехида (MDA).

4. Генетичен - събиране на мононуклеарни клетки от периферна кръв (PBMC) за анализ на генната експресия

5. Функционални изследвания – под формата на доплерова сонография за изчисляване на дебелината на интима медия комплекс (CIMT)

6. Статистически - за статистическа обработка на резултатите с ANOVA тест, чифтен t-тест на Student (95% доверителен интервал), корелационен анализ за определяне на коефициент на корелация (r).

В проучването са включени общо 83 души (63 жени, 20 мъже) на възраст от 30 до 64г . Участниците в проучването са разделени на две групи: 1. Група - с новодиагностициран метаболитен синдром ($n = 63$) и 2 група - клинично здрави индивиди (контролна група) ($n = 20$). Лицата в групата с метаболитен синдром са подбрани съгласно критериите на NCEP-АТР III.

6. Собствени резултати

Резултатите от проучването показват сигнификантно по-високи плазмени нива на ADMA при лица с метаболитен синдром спрямо контролната група. Те показват и повишаване на нивото на MDA в плазмата при изследваните пациенти. Установена е и корелационна връзка между MDA и липидните маркери, както и между MDA и BMI в метаболитната група. Това предполага възможната роля на ADMA и MDA като предсказващи биомаркери за ендотелна дисфункция и кардио-метаболитен риск.

Настоящото проучване показва повишена експресия на HO-1 в PBMC, както и значението на транскрипционния фактор Nrf2, играещ важна роля в защитата на ендотела и на NF- κ B, транскрипционен фактор, медиращ възпалителния отговор в патогенезата на ендотелната дисфункция при метаболитния синдром.

Данните показват нарастване на CIMT при лицата с метаболитен синдром и положителна корелационна зависимост между CIMT и възрастта, както и факта, че повишената експресия на NF- κ B съответства на повишени плазмени нива на ADMA и MDA.

Обсъждането на резултатите е проведено на добро академично ниво на базата на сравнение с редица международни данни и са изведени логични причинно-следствено връзки. Докторантът демонстрира добри умения за интерпретация на данните, анализ и синтез на събраната информация.

7. Приносите на научния труд са в теоретичен и в практически аспект.

Изследването допринася за обогатяване на концепцията за ранни "биомаркери на съдовото стареене" и персонализиран подход при лечението на метаболитния синдром в първичната извънболнична помощ. Приносите му могат да се групират в теоретичен и практически аспект:

Научно-теоретични приноси:

А. Оригинални приноси:

За първи път в българската извънболнична практика е извършено едновременно проучване на генетичната/протеиновата експресия на транскрипционните фактори Nrf2 и NF-kB, съчетано с цитопротективния ензим HO-1 в периферни мононуклеарни клетки (PBMC) при лица с метаболитен синдром. Разкрита е патогенетичната взаимовръзка между клетъчния антиоксидантен капацитет (Nrf2/HO-1), провъзпалителния сигнал (NF-kB), плазмените маркери за оксидативен стрес (MDA), ендотелната дисфункция (ADMA) и структурните съдови изменения (CIMT). Доказано е съществуването на синергичен ефект между напредването на възрастта и нарушения редокс-баланс върху ускореното удебеляване на комплекса интима-медия (CIMT) при пациенти с метаболитен синдром.

Б. Потвърдителни приноси:

Потвърдено е сигнификантното повишаване на малон диалдехида (MDA) и асиметричния диметиларгинин (ADMA) при лица с метаболитен синдром, както и тяхната строга позитивна корелация, отразяваща връзката между липидната пероксидация и инхибирането на ендотелната NO. Потвърдена е високата информативна стойност на изчислените атерогенни индекси (TC/HDL и LDL/HDL) за определяне на сърдечно-съдовия риск при атерогенна дислипидемия в условията на метаболитен синдром.

Научно-практически (приложни) приноси:

А. Предложен е надграден биохимичен панел, включващ ADMA и MDA, за откриване на ранен оксидативен и ендотелен стрес при

амбулаторни пациенти с метаболитен синдром, още преди появата на манифестни органични увреждания или плаки.

Б. Доказаната корелация между CIMT и показателите за оксидативен стрес/антиоксидантна защита обосновава съвместното използване на ехографското изследване на каротидните артерии и редокс-маркерите за идентифициране на рискови пациенти с ускорено съдово стареене.

В. Представена е допълнителна възможност за мониторинг на терапевтичния ефект. Показателите Nrf2, HO-1, ADMA и MDA се очертават като чувствителни биологични таргети за последваща оценка на ефективността от прилаганите фармакологични средства (напр. статини, SGLT2-инхибитори, ACE-инхибитори) и промени в начина на живот при амбулаторно проследяване.

Като известни ограничения и предизвикателства за практиката могат да бъдат посочени:

- Лабораторната стандартизация: Определянето на MDA и ADMA изисква специфично оборудване и стандартизирани референтни граници, които все още не са рутинно внедрени в масовите амбулаторни лаборатории.

- Финансова и аналитична достъпност: Методите с висока точност за това определяне са скъпи и се използват предимно в научноизследователските центрове.

8. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта.

Публикациите на д-р Николай Бежаров представят основните резултати от направените изследвания. Докторантът е представил три пълнотекстови публикации, публикувани в реферирани международни списания с висок IF.

Авторефератът отговаря на нормативните изисквания, структуриран е коректно и отразява напълно съдържанието, методите, резултатите, изводите и приносите на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Николай Александров Бежаров отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна. Той съдържа научни и приложни резултати, отговаря на най-новите тенденции за търсене на молекулярни таргети и предиктивни биомаркери за ранна превенция на

кардиометаболитните заболявания и показва, че д-р Николай Бекяров притежава качества за самостоятелно провеждане на научно изследване в областта.

Предвид тези обстоятелства считам, че представеният дисертационен труд отговаря на всички нормативни изисквания и подкрепям присъждането на научната и образователна степен „Доктор“ на д-р Николай Бекяров.

9.09. 2026 г.

Рецензент:

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

Проф. д-р Цветелина Валентинова, д.м