

Рецензия

от проф.д-р Красимир Т.Методиев, дмн,

Относно: З А П О В Е Д, № Р-1306/25.02.2026

В изпълнение на член 30., ал. 3 от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, във връзка с процедура за публична защита на дисертационен труд за НС „Доктор на науките” по научна специалност „Медицинска биология“ на Проф. Мария Христова Казакова-Велинова, дб, от катедра „Медицинска биология“, МФ, МУ-Пловдив, след предварително обсъждане от разширен Катедрен съвет (пр. № 2/13.02.2026 г.) и приемане от Факултетен съвет (пр. № 2/23.02.2026 г.) на МФ на разработения дисертационен труд на тема „Молекулно-биологични и имунологични проучвания върху хитиназноподобните протеини СН3L1 и СН3L2 в процеси на възпаление, туморогенеза и невродегенерация ”,

аз, долуподписаният проф.д-р Красимир Т.Методиев, съм избран за член на НЖ със заповед на зам.ректора по НИД на Пловдивския Медицински Университет.

В изпълнение на визираната заповед, и след разглеждане, анализ и изводи от приложените от кандидата за НС „Доктор на науките“ проф. Мария Христова Казакова-Велинова, дб, от катедра „Медицинска биология“, МФ, МУ-Пловдив, прилагам по-долу своята рецензия:

Дисертационният труд на колегата проф. М.Казакова е представен в 182 стандартни машинописни страници, и приложения към тях.

Литературата, използвана от автора на дисертационния труд включва 213 източника, на кирилица и латиница, като 2 са на кирилица и 211 на латиница /англ.ез./.

Научните публикации, свързани с дисертационния труд са общо 18, от които в 6 проф. М.Казакова е първи автор, а в останалите е съавтор с други колеги. Всички нейни публикации са в реномирани международни научни списания, като 14 от тях имат импакт фактор.

Участия в научни форуми: данните от дисертационния труд са представени на общо 30 научни форуми, като от тях 15 са национални, а други 15 на международни конгреси и конференции.

Научни проекти: авторът на дисертационния труд представя общо 12 проекта, от които 2 национални, 3 международни и 7 вътреуниверситетски.

В резултат на разработения дисертационен труд направените изводи са седем, както следва:

-Генната и протеиновата експресия на CH3L1 и CH3L2 е значително повишена при пациентите с РА преди началото на терапията, и съществено намаляват, според вида на приложеното лечение, което отразява редуциране на възпалението.

-Повишените плазмени нива на CH3L1 при пациентите с SSc, връзката им с клиничните скали и провъзпалителни цитокини, илюстрират протичащото хронично автоимунно възпаление и определят CH3L1 като маркер за стратификация на пациентите.

-Експресията на CH3L1 при инфекции на ЦНС може да подпомогне ранното разграничаване между вирусни и бактериални инфекции.

-CH3L1 и CH3L2 показват различни модели на експресия, свързани с агресивността при КРК и ГБМ.

-Тъканната експресия на CH3L1 при КРК, в комбинация с туморното пъпкуване, представляват надежден показател за оценка на метастатичния потенциал на тумора.

-CH3L1 може да се разглежда като маркер за митохондриална дисфункция, която корелира с клиничните скали при РАС.

-Представят се нови аспекти на връзката между CH3L1 и CH3L2 и митохондриалната функция/дисфункция, което обогатява възможностите за оценка на възпалението, клиничния ход и прилаганата терапия при редица заболявания.

Авторът на дисертационния труд представя следните три приноса към научно-практическите резултати на своята разработка:

-Представени са нови данни за генна и протеинова експресия на CH3L1 и CH3L2 при заболявания, асоциирани с възпаление, тъканно ремоделиране и невродегенерация.

-Ранното идентифициране на митохондриална дисфункция при процеси, свързани с невродегенерация и възпаление, би позволило по-добра антиоксидантна защита, избор и мониторинг на терапията при РАС и РА.

-CH3L1 стимулира пролиферацията на туморните клетки, инвазията и метастазирането, като модулира възпалението и туморната микросреда.

Съдържанието на самия дисертационен труд е описано точно и логично, свързано със самата разработка на заложената тема:

Въведение

I. Литературен обзор

II. Изводи от литературния обзор

III. Цел и задачи

IV. Материали и методи

V. Резултати

VI. Дискусия

VII. Заключение

IX. Оригинални приноси

X. Научни трудове, свързани с дисертационния труд

XI. Книгопис

Забелязвам, че по невнимание авторът на дисертационния труд е допуснала малка неточност, след X е написала XII, вместо XI, вероятно като технически пропуск.

Дисертацията е осъществена с финансовата подкрепа по проекти от МУ-Пловдив (НО 01/2022; НО 1/2024; НО15/2025), European Union – NextGenerationEU, through the National Recovery and Resilience Plan of the Republic of Bulgaria, project № BG-RRP-2.004-0007-C01; project BG-RRP-2.004-0007-C03, и Българска асоциация за мускулно-скелетен ултразвук (БАМСУ), като това предполага, а и доказва, значението и важността на разработената дисертационна тема.

Използвани са общо 40 съкращения на термини, индекси и означения към текста, с което авторът дава отлична представа за включените към дисертационния труд съответни параметри.

Във **Въведението** към самата дисертационна разработка проф. Мария Казакова коректно уточнява, че хитиназноподобните протеини (CLPs) са група протеини, които структурно приличат на ензимите хитинази, но нямат способността да разграждат хитин. Тези протеини са важни за активацията на сигнални пътища в имунната система, възпалението и туморогенезата. Участват във възстановяването на тъканите и фиброза, като безспорно, CLPs могат да послужат като ценни биомаркери, отразяващи степента на възпаление, ставната увреда и онкологична прогноза.

Литературният обзор на дисертационната разработка на проф. Мария Казакова е разработен на 31 стандартни машинописни страници, като в този обем авторът на дисертацията по изключително коректен и достоверен подход

дава много добра база за планираното научно дирене, акцентирайки на ролята на CHI3L2 в развитието на ГБМ, независимо, че е представена само в няколко публикации, като точно този факт е използван за планираното изследване, предполагайки, че CHI3L2 е нов прогностичен биомаркер, асоцииран с имунната инфилтрация при ГБМ. Пред вид именно на недостатъчно изяснените функции, тепърва предстои да бъде проследена експресията и секрецията на CHI3L2 в сравнителен аспект с CHI3L2, задача която авторът си поставя и в нейния дисертационен труд.

Като извод от детайлно разработения литературен обзор, авторът посочва, че предвид значението на клетъчния метаболизъм в развитието на редица патологични процеси, проучванията в тази посока са ключови за изясняване на патогенетичната роля на двете хитинази.

И логично посочва, че съвкупността от тези наблюдения и факти обуславят необходимостта от реализираното на задачите, включени в дисертационния труд, задача, която е безспорно заложена с много точна преценка.

Целта на проучването по заложената дисертационна тема е да се изследва комплексната експресия и биологична роля на хитиназноподобните протеини (CHI3L1 и CHI3L2) в процеси на възпаление, туморогенеза и невродегенерация.

А към **задачите** за изпълнение на поставената цел авторът включва комплексно изследване на хитиназноподобните протеини в процеси, свързани с възпаление, невродегенерация и туморогенеза в корелация с утвърдени клинично-лабораторни показатели, както и установяване на връзка между хитиназноподобните протеини, клетъчния метаболизъм и митохондриалната функция при различни патологии.

Към основната глава **Материал и Методи** проф. М.Казакова включва като контингент в своето изследване общо 270 пациенти, разпределени в три основни групи:

- автоимунни заболявания и възпалителни процеси, n=129 (РА, SSc, ОА)
- невродегенеративни заболявания и възпалителни процеси, n=88 (иЦНС, ИИ, РАС)
- злокачествени заболявания, n= 53 (КРК и ГБМ).

Това е контингент пациенти от няколко основни болници в Пловдив, с контролни групи към всяка една патология.

Авторът използва следните клинични методи: РА, SSc и ОА

За изследване на пациентите с РА, SSc, OA са използвани инструментални и клинични методи (ехографска диагностика, двуразмерна ултрасонография), което отговаря напълно на съвременното диагностично търсене, при разработка на дисертационна работа.

Сходен подход проф. Мария Казакова използва при своето авторско проучване на пациентите с иЦНС, с ИИ, с РАС, с ГБМ, с КРК, с което разширява максимално обхвата на болните, включени в дисертационната разработка.

Важен подход е използването на включващи и изключващи критерии, подход който дава допълнителна светлина на проучването на автора на дисертационния труд.

Авторът прилага в своята разработка лабораторни методи, с определена насока: изолиране на биологични материали, пред вид на данните от литературния анализ, като от включените в разработката пациенти са получени плазма, серум, ликвор, клетки или тъкани при спазване на стандартните клинични изисквания.

Плазма/серум за имуноензимен анализ, ликвор, изолиране на WBCs за РНК анализ, изолиране на иРНК от WBCs и от тъкани, ELISA, синтез на кДНК чрез RT-PCR, количествена полимеразна верижна реакция (qRT-PCR), патологични тъкани, рутинна хистология, парафинови срезии, антигенно демаскиране, биотин–стрептавидин-пероксидазен метод, анализ на митохондриална активност – всички тези методични подходи за разработка на дисертационната тема носят определен бонус на автора на разработката.

Използваните реагенти, както и статистическите методи отговарят напълно на оценката на очакваните резултати.

Резултатите от проведеното проучване са достоверни, пред вид на това, че CH3L1 е обект на интензивно проучване, а данните за CH3L2 са оскъдни в световен мащаб.

Авторът за първи път, по достъпните литературни данни, представя комплексни резултати за паралелната експресия (генно и протеиново ниво) и секреция на двете CLPs при възпалителни, дегенеративни и туморни процеси, което е особен бонус за дисертационната работа.

Особена стойност за авторската разработка на темата е корелационният анализ за връзките между промените в таргетните показатели, отчетени след проведената терапия, като изчисляването на данните е резултат от разликата между стойностите на изходно ниво и след проведеното лечение.

Исключително добро впечатление в представената ми за рецензия дисертационна работа правят обобщените **таблицы, графики, снимки и фигури**, които дават напълно реалистична картина и представа за това как авторът планира, провежда и анализира своята дисертационна разработка.

На една от фигурите в приложението /фиг.41/ проф. Мария Казакова показва анализ на генните взаимодействия на CLPs, използвайки веб-базиран инструмент за прогнозиране, подход, който е съвсем иновативен и вероятно се прилага за пръв път у нас, което е комплимент за автора на разработката.

В глава **Дискусия**, като обсъждане на авторското си изследване, проф. Мария Казакова представя многопластов и интердисциплинарен подход към патогенезата на редица заболявания, с особен фокус върху ролята на възпалението, невродегенерацията и митохондриалната функция при пациенти с автоимунни, туморни и невродегенеративни процеси.

Тя обективно посочва как получените резултати разкриват важни молекулярни и клетъчни механизми, които стоят в основата на терапевтичния отговор, и коректно представя доказателства в подкрепа на персонализирания подход в лечението и мониторинга на редица заболявания, като основна част от нейната дисертационна разработка.

Стойността на проведеното от автора проучване е още по-значимо, пред вид на факта, освен че е всеобхватно в посока на подбрания материал, използваните методи и включване на специално обособени групи пациенти, в достъпната литература няма публикувани данни за генната или протеиновата експресия на CH3L1 при пациенти с иЦНС в зависимост от етиологичния агент, като по този начин дисертационната разработка е пионерска, не само у нас, но и в международен аспект.

Друг положителен момент в авторското проучване е фактът, че проф. М.Казакова са заема с важна изследователска задача, пред вид на недостатъчните изследвания върху връзката между експресията на CLPs и туморното пъпкуване при КРК.

Нейните резултати показват връзка между туморното пъпкуване и лимфната инвазия, което подкрепя потенциалната роля на тези гликопротеини в инвазивността на КРК, докато липсата на паралелел между повишената тъканна експресия на CH3L2 и ниските концентрации в плазма при КРК е забележимо, факт, който хвърля допълнителна светлина върху механизмите на проучваната патология.

В глава **Заклучение** авторът на дисертационния труд доказва, че CH3L1 (хитиназа-3-подобен протеин 1) и CH3L2 (хитиназа-3-подобен протеин 2) са консервативни протеини, които играят роля на биомаркери и представляват функционални участници в патогенезата на заболявания, свързани с

възпаление, тъканно ремоделиране и невродегенерация, независимо че въпреки структурната им прилика, те често проявяват различни, а понякога и противоположни функции, което в комплексен подход би могло да води до разширяване на патологиите, свързани с автоимунитет, невродегенерация и канцерогенеза, изискващи детайлно изследване на постраскрипционната модификация на двата протеина. По този начин може да се изясни и значението на обкръжаващата ги микросреда по отношение на техните комплексни имунобиологични функции.

В глава **Изводи**, проф. М.Казакова съвсем достоверно, аналитично и доказателствено посочва в общо 7 извода екзистенцията на своята дисертационна разработка, посочвайки разработените от нея нови аспекти на връзката между СН3L1 и СН3L2 и митохондриалната функция/дисфункция, като по този начин дава нов подход и възможности за оценка на възпалението, клиничния ход и прилаганата терапия при редица заболявания.

В глава **Приноси**, която ще си позволя да цитирам дословно, авторът на дисертационния труд дава своята оценка на разработката на темата, като приносите са напълно достоверни, убедителни и правомерни:

1. Представени са нови данни за генна и протеинова експресия на СН3L1 и СН3L2 при заболявания, асоциирани с възпаление, тъканно ремоделиране и невродегенерация.
2. Ранното идентифициране на митохондриална дисфункция при процеси, свързани с невродегенерация и възпаление, би позволило по-добра антиоксидантна защита, избор и мониторинг на терапията при РАС и РА.
3. СН3L1 стимулира пролиферацията на туморните клетки, инвазията и метастазирането, като модулира възпалението и туморната микросреда.

В заключение на моята рецензия относно дисертационния труд на проф. Мария Казакова, представен за придобиване на НС “Доктор на науките” по научна специалност „Медицинска биология“:

„Молекулно-биологични и имунологични проучвания върху хитиназноподобните протеини СН3L1 и СН3L2 в процеси на възпаление, туморогенеза и невродегенерация ”,

аз, долуподписаният проф. д-р Красимир Т. Методиев, дмн, убедено и напълно логично, въз основа на задълбочения ми анализ на предоставените материали, давам своята напълно **положителна и заслужена оценка**, с категоричното ми

„ДА“ като моя глас, в качеството ми на рецензент по процедурата за НС „Доктор на науките“, със Заповед, № Р-1306/25.02.2026, и в изпълнение на член 30., ал. 3 от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, на МУ Пловдив, като се надявам, че и моите колеги от НЖ по процедурата ще подкрепят със своя глас същото.

Варна, 21 април 2026 г.
Проф.д-р Красимир Т. Методиев, дмн

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