

ДО
Председателя
На научното жури
МФ при МУ-Пловдив

ПО
Процедура за защита на дисертационен труд
за придобиване на научната степен
Доктор на медицинските науки

СТАНОВИЩЕ

от доцент, д-р Велислава Илиева Терзиева, дм
лаборатория по ОМИКС Технологии, Институт по биология и имунология на
размножаването "Акад. Кирил Братанов"-БАН; Лаборатория по Клинична микробиология и
вирусология, УМБАЛ "Лозенец"

по защита на дисертационен труда на проф. Мария Христова Казакова, дб за присъждане на
научната степен "Доктор на науките" в област на висше образование 7. Здравеопазване и
спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност "Медицинска
Биология"

Със заповед № P-1306/25.02.2026 г. на ИД Зам. Ректор НИД (на основание Заповед P-1300/25.02.2026 г.) доц. д-р В. Кондева-Главинкова, дм, съм избрана за външен член на Научно жури, а на основание протокол №1 от 06.03.2026 г. съм определена да изготвя становище на български и на английски език по процедура присъждане на научната степен "Доктор на науките" в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност "Медицинска Биология" на професор Мария Казакова, дб от Катедра "Медицинска биология", МФ, МУ-Пловдив.

Тема на дисертационния труд: "Молекулно-биологични и имунологични проучвания върху хитиназноподобните протеини CH3L1 и CH3L2 в процеси на възпаление, туморогенеза и невродегенерация"

Общо представяне на процедурата

Професор Мария Казакова е завеждащ катедра "Медицинска биология" при Медицинския факултет на МУ-Пловдив. Научният труд е обсъден от разширен Катедрен съвет с протоко № 2/13.02.2026 г. . Приет е от Факултетен съвет с протокол № 2/23.02.2026 г.

Представените ми документи са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника за академично развитие на МУ-Пловдив.

Биографични данни и кариерно развитие

Професор Мария Казакова е бакалавър по молекулярна биология, магистър по клетъчна биология и доктор по имунология, придобити съответно в Пловдивския университет "Паисий

Хилендарски” и в Медицинския университет-Пловдив. Тя има магистърска степен по управление на приложните изследвания към Пловдивския университет “Паисий Хилендарски” и е провела обучение за Leadership: Creating Public Value by Harvard University. От 2024 г. е професор в катедра “Медицинска биология” при МУ-Пловдив, а за периода от 2019 до момента е била или е активен член на съвета по учебна дейност на Медицински факултет на МУ- Пловдив, на съвета по учебна дейност на МУ - Пловдив, на съвета по научно-изследователска дейност на МУ- Пловдив. Има проведени множество специализации в направленията на текущата и научно-изследователска дейност и две мобилности по програмата “Еразъм” в University Campus Bio-Medico of Rome, Рим, Италия. Професор Казакова е ръководител на катедра “Медицинска биология” - МУ Пловдив от 2024 г.

Актуалност на темата на дисертационния труд

Актуалността на темата на дисертационния труд произлиза от необходимостта от намиране на нови биомаркери, които на фона на бързо развиващата се биомедицинска наука и стремежа към въвеждане на минимално инвазивни диагностични изследвания, да могат да предоставят достатъчно достоверна и клинично значима информация.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 184 страници. Доказателственият материал е представен в 41 фигури и 31 таблици. В края на дисертационния труд са систематизирани 4 приложения.

Още във Въведението са посочени основните мотиви за избора на CHI3L1/YKL-40 и CHI3L2/YKL-39 като потенциални биомаркери, които съответстват на степента на възпаление, ставна увреда и онкологична прогноза.

Литературният обзор започва с характеристика на понятието “биомаркер”, като нагледно са представени качествата и предимствата, необходими за идеалния биомаркер. Подробно са представени същността и функцията на хитиназите и хитиназоподобните протеини. Двата хитиназоподобни протеина YKL-40 и YKL-39 са описани в детайли, като акцентът е поставен върху имунната функция и основанията за обсъждането им като потенциални биомаркери в кръвообращението и в ликвора.

Отделено е внимание и на други хитиназо-подобни протеини: Ym1/Ym2 (Chi3l3/Chi3l4), Oviductin (mucin 9, oviduct-specific glycoprotein), SI-CLP. От сравнителната организация на домейните на GH18 семейството на фигура 3, и обобщената информация за семейството е дадена в таблица 1, се виждат разликите между отделните членове на семейството не само в структурата, но и във функцията. Ясно е обозначена разликата между двата хитиназоподобни протеина, независимо от значителното генетично сходство.

Впечатление ми направи позоваването на собствени проучвания на дисертантката за серумните нива на CHI3L1 в серуми на здрави индивиди, което е представено на стр. 17 от обзора. Приемам тези данни като доказателство за опит в направлението на дисертацията, а

самата дисертация като последователно надграждане на предшестващите резултати. Достатъчно добре е аргументирана и необходимостта от задълбочено изследване на CH13L2 (стр.17-18).

В обзора е направен преглед на участието на изследваните показатели в имунопатогенезата на автоимунни, дегенеративни процеси, вкл. възпалителни заболявания на ЦНС, исхемични инсулти, разстройство от аутистичния спектър, неопластични заболявания с висока социална значимост. Литературните източници обхващат период от повече от 20 години, което приемам като доказателство за отличната информираност на проф. Казакова по изследваното направление.

Въз основа на прегледа на литературата, проф. Казакова е направила три **извода**: насочени към: а) потенциала на двата хитиназоподобни протеина да бъдат прогностични/диагностични маркери за активността на възпалителни, дегенеративни и туморни процеси. и б) връзка с митохондриалната активност и клетъчния метаболизъм.

Целта на проучването е логично следствие от тези изводи. За нейното изпълнение са изведени две групи задачи. Първата има три подзадачи, съответстващи на три основни патологични процеси - възпаление, невродегенерация и туморогенеза.

От раздел **Материали и методи** прави впечатление големият брой изследвани лица - общо 270 пациента разпределени в трите направления - автоимунни, невродегенеративни и злокачествени заболявания. Включени са и съответни контролни групи. Всяка група съдържа достатъчен брой лица за достоверна статистическа обработка на резултатите. Проучването е одобрено от етична комисия, участниците са попълнили форма за информирано съгласие.

За изпълнение на поставената цел, професор Казакова прилага комбинация от клиничен и лабораторен подход. Лабораторните изследвания са направени върху различни биологични материали - периферна кръв, тъкани, ликвор, което приемам като израз на широки методични познания и основание за пълен анализ на хитиназоподобните протеини CH13L1 и CH1L2. Те включват разнообразни методи, които позволяват цялостна оценка на изследваните показатели - от нуклеинови киселини до протеин, вкл. неговата клетъчна и тъканна локализация. Подробно и методично обосновано са представени и използваните реагенти. Оценявам положително направеното обобщение (фигура 5, стр. 61) на включените патологии, биологични материали и на методите, вкл. оценката на митохондриалната активност.

Резултатите от проучването са обобщени в 25 таблици и 35 фигури в обем от стр. 65 до стр. 139. Прави впечатление диагностично свързаното представяне на данните - автоимунни, неврологични и туморни заболявания. Високо оценявам избрания подход за извеждане на намерените тенденции в таблици след всяка нозологична единица, вкл. зависимостите между отделните параметри. Това прави резултатите достъпни, полезни и разбираеми.

Интересно е дали има връзка между нивата на CHI3L1 в синовиална течност и тежестта на клиничните симптоми и/или с давността на заболяването, според последния параграф на стр 85 и началото на стр. 86.?

Интересна находка е намерената разлика в концентрацията на двете CLPs в плазмата при Колоректален карцином. Освен като фактор, който стимулира ангиогенезата, може ли да се свърже със стадия на процеса и ако да - в кой стадий? Има ли значение дали туморът е ендофитен или екзофитен? Как може да се обясни?

Връзката между двата хитиназоподобни протеина и инфекциите на ЦНС също е много интересна. Въпреки, че проучванията са направени при ограничен брой случаи, резултатите заслужават сериозно внимание с оглед продължаване на изследванията върху възрастово обусловените промени в имунната реактивност.

Интерес буди фактът, че двата маркера са свързани по различен начин с проинфламаторните фактори при различните заболявания. Това подсказва, че има сериозни възможности за надграждане и продължаване на изследванията и обосновава необходимостта от измерване на двата показателя едновременно в качеството им на прогностични маркери.

Успоредно е направено изследване и при пациенти с исхемичен инсулт. Всъщност, проучванията при това състояние са твърде ограничени. Проф. Казакова намира съществени разлики в плазмените нива на двата инхибитора, но не и в нивата на генна експресия.

Как би могла да бъде обяснена тази находка?

Друго важно направление в дисертационния труд е изследването при пациенти с разстройство от аутистичния спектър. По този проблем, професор Казакова е била ръководител на успешно защитен научен проект, финансиран от ФНИ. Въпреки, че не е установена промяна в експресията на двата изследвани гена, а плазмените протеинови нива са изключително ниски, е доказана сигнификантна корелация между нивата на CHI3L1 в плазма и клиничната скала ADOS. Приемам представените резултати като високо специфични за конкретната патология и изключително обещаващи в направлението на дисертационния труд.

В дисертацията са представени и резултатите, получени от пациенти с глиобластом и колоректален карцином. От обобщените в таблица 28 резултати, а и от предшестващите фигури и хистологична документация се вижда, че плазмените нива на CHI3L1 и CHI3L2 имат специфична изява, която ги отличава от здравите контроли, а локалната протеинова експресия в туморната тъкан има специфични за тумора характеристики.

В дисертационния труд за първи път се представят данни за биоенергетичния профил при пациенти с ревматоиден артрит, исхемичен инсулт и разстройство от аутистичния спектър чрез оценка на митохондриалната активност при българска кохорта. При пациентите с РА, резултатите от анализите показват нарушена обща функция на митохондриите, но и

значително подобрене в протонното изтичане и максималния резервен капацитет след терапията.

Намерено е еднакво начално биоенергетично състояние на клетките при децата с аутизъм и в контролните проби, израз на високата надеждност на извършените измервания. Представени са доказателства за повишени стойности на максималното дишане (41%) при РАС пациенти в сравнение с нормално развиващи се деца. Тези данни извеждат значението на показателите на митохондриалната функция като потенциални маркери за оценка и стратификация на пациенти с РАС. Професор Казакова доказва, че предиктивният модел, базиран на показателите максимално дишане и резервен дихателен капацитет, е статистически достоверен и позволява стратифицирането на изследваните пациентите на такива с и без регрес.

В края на раздел "Резултати" е направен анализ на генните взаимодействия на СНІЗL1 и СНІЗL2. Той е представен на фигура 41 и показва връзката им с 24 гена, между които ETS протоонкоген, прогестероновият рецептор и други, както е посочено в таблица 31.

Дискусията обхваща 20 страници и 213 литературни източници за периода от 1988 до 2026 г. Акцентът е поставен върху мястото и значението на двата хитиназоподобни протеина в механизмите на възпалителния отговор. Положителният резултат от терапията е интерпретиран въз основа на молекулярните механизми на съответния медикамент и участието на изследваните показатели в тях. Обсъждането на резултатите при различните нозологични единици е основано на ролята на CLPs в патофизиологията на заболяванията и на активността на процесите. Професор Казакова показва и интересни направления за бъдещи изследвания върху хитиназоподобните протеини като важен елемент от механизмите на възпалителната реакция. Специално внимание е отделено на изследванията на митохондриалното дишане и митохондриалната функция. Изказана е хипотеза, че наблюдаваното метаболитно превключване при РАС пациенти е по-вероятно да бъде резултат отколкото причина за възпаление. При един от най-честите тумори - колоректален карцином, е намерена връзка между експресията на СНІЗL1 и инвазивността на тумора.

Заклучението на дисертацията обобщава получените резултати и посочва перспективи за по-нататъшни проучвания върху двата протеина, не само като биомаркери, но и като потенциални таргети за терапия.

Направени са седем извода, които кратко и ясно отговарят на поставените цели и на получените резултати.

Изведени са три основни приноса, които потвърждават смисъла от бъдещото приложение на двете молекули.

Във връзка с дисертационния труд са представени 18 публикации, разпределени както следва: Q1-7, Q2-7, два материала са под резенция, един е в международно списание и един - в българско научно списание. Резултатите са представени на 30 национални и международни

научни форуми. Професор Казакова е участвала в 12 научни проекта. От приложените документи е видно, че показателите на професор Казакова надвишават минималните изисквания към научната и преподавателска дейност на кандидатите за придобиване на научна степен.

Авторефератът е написан на 84 страници. Той съответства на структурата на дисертационния труд и представя целта и задачите, материалите и методите, резултатите, изводите и приносите достатъчно ясно и кратко.

Критични бележки нямам. Въпросите съм задала в хода на изложението - стр. 4, параграфи 1, 2 и 5..

Оценявам настоящия дисертационен труд като изключително перспективен и полезен в направленията биомедицински науки и медицинска практика.

Заключение

Дисертационният труд на проф. Мария Казакова представлява цялостно проучване върху ролята на хитиназоподобните протеини CH13L1/YKL-40 и CH13L2/YKL-39 в процесите на възпаление, туморогенеза и невродегенерация. Чрез високоинформативни и най-съвременни методи е направен задълбочен сравнителен анализ на двете молекули при различни групи заболявания - всички с изразено медицинско и социално значение. Проучването е новаторско, тъй като изследваните показатели се обсъждат сравнително рядко в световната научна литература, а за България това са първите подобни данни. Считам, че дисертационният труд напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за академично развитие на МУ-Пловдив за придобиване на НС "Доктор на науките".

Всичко гореизложено ми дава основание да подкрепя и убедено да препоръчам на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на професор Мария Христова Казакова, дб, на научната степен "Доктор на науките" в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт. професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност "Медицинска Биология".

Гр. София
17 април 2026 г.

Изготвил становището:
(доц. д-р Велислава Илиева Терзиева, дм)

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