

До Председателя на Научното Жури  
съгласно заповед № P-1306/25.02.2026  
на Ректора на МУ- Пловдив

## **СТАНОВИЩЕ**

от проф. д-р Таня Иванова Денева, д.м.  
Ръководител катедра „Клинична лаборатория“  
Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

**Относно:** Дисертационен труд за придобиване на научна степен „Доктор на науките“

**Област на висшето образование:** 7. Здравеопазване и спорт

**Професионално направление:** 7.1. Медицина

**Докторска програма:** „Медицинска биология“

**Автор:** проф. Мария Христова Казакова

Катедра „Медицинска биология“, Медицински факултет,  
Медицински университет – Пловдив

**Тема:** „Молекулно-биологични и имунологични проучвания върху хитиназноподобните протеини CH3L1 и CH3L2 в процеси на възпаление, туморогенеза и невродегенерация“.

### **Биографични данни и академично развитие на кандидата**

Проф. Мария Казакова завършва през 2005 г. ПУ „П. Хилендарски“ като бакалавър по молекулярна биология, а през 2006 г. придобива и магистърска степен по клетъчна биология. От 2005 до 2007 г. работи като биолог в катедра „Биология на развитието“ на същия университет. След успешно положен конкурсен изпит през 2007 г., е назначена за асистент в катедра „Медицинска биология“ на МУ – Пловдив. Паралелно с преподавателската работа, разработва и докторантура по имунология, която защитава успешно през 2013 г. В същата година придобива и специалност по медицинска биология, а от следващата е назначена за главен асистент. През 2015 г. проф. М. Казакова се

дипломира и като магистър - мениджър на приложните изследвания в ПУ „П.Хилендарски“. От 2016 г. е доцент по медицинска биология, а от 2024 г. – професор и ръководител на катедра „Медицинска биология“.

### **Актуалност и значимост на дисертационния труд**

Актуалността на настоящия дисертационен труд се определя от нарастващия интерес към молекулярните и клетъчни механизми, лежащи в основата на хроничното възпаление, автоимунните заболявания, невродегенеративните процеси и злокачествените новообразувания – група патологии с изключително висока социална и медицинска значимост в глобален мащаб. Съвременната медицина е изправена пред необходимостта от по-добро разбиране на комплексните патогенетични връзки между имунната активация, тъканното ремоделиране, митохондриалната дисфункция и оксидативния стрес, които определят хода, тежестта и прогнозата на тези заболявания.

В този контекст хитиназноподобните протеини CH3L1 (YKL-40) и CH3L2 (YKL-39) се очертават като ключови молекули на интерфейса между имунния отговор, възпалението и структурните промени в тъканите. Макар CH3L1 да е относително добре проучен като биомаркер и медиатор в редица възпалителни, автоимунни и неопластични заболявания, данните за неговите механизми на регулация, както и за функционалните му връзки с клетъчния метаболизъм и митохондриалната активност, остават непълни. Още по-ограничени са познанията за CH3L2, чиято експресия, биологична роля и клинична значимост са слабо изяснени, особено в сравнителен аспект с CH3L1.

Научната значимост на дисертационния труд се състои в неговия интердисциплинарен подход, който интегрира молекулярно-биологични, имунологични и клинични анализи за оценка на ролята на CH3L1 и CH3L2 при автоимунни заболявания, невродегенеративни състояния, асоциирани с възпаление и канцерогенеза. Изследването на тези протеини не само като серумни или ликворни биомаркери, но и във връзка с митохондриалната биоенергетика и оксидативния стрес, представлява съвременна и иновативна научна насока, отговаряща на актуалните тенденции в персонализираната медицина.

Особена актуалност има анализът на CH13L1 и CH13L2 при заболявания, за които липсват достатъчно чувствителни и специфични биомаркери за ранна диагноза, стратификация на пациентите и мониторинг на терапевтичния отговор – като ревматоиден артрит, системна склероза, остеоартрит, исхемичен инсулт, инфекции на централната нервна система и разстройства от аутистичния спектър. Паралелното изследване на двата хитиназноподобни протеина позволява да се очертаят както общите, така и различните им патолофизиологични роли, което има съществено значение за разбирането на молекулярната хетерогенност на тези заболявания.

Практическата значимост на труда се изразява във възможността резултатите да допринесат за въвеждането на CH13L1 и CH13L2 като допълващи или нови биомаркери в клиничната практика – за оценка на болестната активност, прогнозата и ефективността на терапията. Натрупаните данни създават предпоставки за разработване на нови диагностични и прогностични панели, както и за идентифициране на потенциални терапевтични мишени, насочени към модулиране на възпалението, тъканното ремоделиране и митохондриалната функция.

В обобщение, дисертационният труд е актуален и значим както от фундаментална, така и от приложна гледна точка, тъй като допринася за разширяване на знанията относно ролята на хитиназноподобните протеини в ключови патологични процеси и предлага нови перспективи за подобряване на диагностиката, мониторинга и лечението на социално значими заболявания

**Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Дисертационният труд е структуриран в следните основни раздели: увод, литературен обзор, цели и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи и приноси. Библиографията включва 231 литературни източника, от които два са на кирилица, което свидетелства за задълбочено и актуално познаване на международната научна литература. В дисертационния труд са включени 41 фигури и 31 таблици, които онагледяват и подкрепят представените резултати. В края на труда са систематизирани четири приложения, допълващи основното изложение.

Изложението на проблема в литературния обзор, разработено в обем от 34 страници, е фокусирано върху хитиназите и хитиназноподобните протеини. Подробно и систематизирано е разгледана ролята на CH13L1 и CH13L2 при

няколко заболявания с различна етиология, включително ревматоиден артрит, системна склероза и остеоартрит. Представени са и обобщени данни за нивата и клиничното значение на двата хитиназноподобни протеина при исхемичен инсулт, разстройство от аутистичния спектър и инфекции на централната нервна система. Отделна глава е посветена на значението на CHI3L1 и CHI3L2 в процесите на онкогенезата, с акцент върху колоректалния карцином и глиобластомите.

**Целта** на дисертационния труд е да се изследва комплексната експресия и биологична роля на хитиназноподобните протеини CHI3L1 и CHI3L2 в процесите на възпаление, туморогенеза и невродегенерация. За постигане на тази цел са формулирани две основни задачи, като едната от тях включва три подзадачи, логически подчинени на общата концепция на изследването.

**Разделът „Материали и методи“**, разработен в обем от 24 страници, включва широк спектър от молекулно-биологични, имунологични и клетъчно-биологични методи. Използваните аналитични подходи варират от иновативни експериментални техники до утвърдени рутинни методи, което гарантира надеждност, възпроизводимост и интердисциплинарна валидност на получените резултати.

**Разделът „Резултати“** е най-обемен и е представен на 72 страници. Данните са логически структурирани в отделни подглави според изследваните нозологични единици. За тяхното онагледяване и по-добра интерпретация са използвани 41 фигури и 31 таблици, което допринася за яснота и прегледност на изложението.

В резултат на проведените изследвания са формулирани седем **основни извода**:

1. Генната и протеиновата експресия на CHI3L1 и CHI3L2 е значително повишена при пациенти с ревматоиден артрит преди началото на терапията и се понижава съществено в зависимост от приложеното лечение, което отразява редукция на възпалителния процес.

2. Повишените плазмени нива на CHI3L1 при пациенти със системна склероза, както и връзката им с клиничните скали и провъзпалителните

цитокини, илюстрират хроничното автоимунно възпаление и определят CHI3L1 като подходящ маркер за стратификация на пациентите.

3. Експресията на CHI3L1 при инфекции на централната нервна система може да подпомогне ранното разграничаване между вирусна и бактериална етиология.

4. CHI3L1 и CHI3L2 демонстрират различни модели на експресия, асоциирани с агресивността на туморния процес при колоректален карцином и глиобластом.

5. Тъканната експресия на CHI3L1 при колоректален карцином, в комбинация с туморното пъпкуване, представлява надежден показател за оценка на метастатичния потенциал на тумора.

6. CHI3L1 може да се разглежда като маркер за митохондриална дисфункция, която корелира с клиничните скали при разстройство от аутистичния спектър.

7. Представени са нови аспекти на връзката между CHI3L1, CHI3L2 и митохондриалната функция/дисфункция, които разширяват възможностите за оценка на възпалението, клиничния ход и ефекта от прилаганата терапия при редица заболявания.

## **Приноси**

1. Представени са нови оригинални данни за генната и протеиновата експресия на CHI3L1 и CHI3L2 при заболявания, асоциирани с възпаление, тъканно ремоделиране и невродегенерация, които разширяват съществуващите познания за ролята на хитиназноподобните протеини в патогенезата на тези състояния.

2. Показано е, че ранното идентифициране на митохондриална дисфункция при процеси, свързани с възпаление и невродегенерация, създава предпоставки за по-ефективна антиоксидантна защита, оптимален избор и мониторинг на терапията при пациенти с разстройство от аутистичния спектър и ревматоиден артрит.

3. Доказано е, че CHI3L1 стимулира пролиферацията, инвазията и метастатичния потенциал на туморните клетки, чрез модулиране на възпалението и туморната микросреда, което обосновава значението му като молекула с прогностична и потенциална терапевтична стойност в онкологията.

## Публикационна активност и научна реализация

Резултатите от проведеното комплексно изследване са публикувани в 17 научни статии, като проф. Мария Казакова е първи автор на шест от тях. Научните данни са представени на 30 научни форума, включително 15 международни конгреса, което свидетелства за висока научна видимост и международна разпознаваемост на получените резултати.

Реализирането на дисертационния труд е осъществено с финансовата подкрепа на няколко вътреуниверситетски проекта, два национални проекта и един европейски проект, което допълнително подчертава научната и практическата значимост на изследването.

### Съответствие с задължителните количествени критерии и наукометрични показатели

Проф. Мария Казакова е представила самооценка за съответствие и изпълнение на задължителните количествени критерии и наукометрични показатели в съответствие с ПЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ – МУ-Пловдив за придобиване на научна степен „Доктор на науките“.

Група от показатели	Съдържание	Доктор на науките	Кандидат Мария Казакова
А	Показател 1	50	50
Б	Показател 2	100	100
Г	Сума от показатели от 5 до 9	100	133
Д	Сума от показатели 10-12	100	166 x 15 т. = 2490
	Приложение на МУ-Пловдив	+100	
	<b>Общо</b>	<b>450</b>	<b>2 773</b>

На база посочената активност на кандидата се покриват и надхвърлят многократно изискванията на ЗРАСРБ и неговия правилник за приложение в МУ-Пловдив за за

придобиване на научна степен „Доктор на науките“

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на тема „Молекулно-биологични и имунологични проучвания върху хитиназноподобните протеини СНІЗL1 и СНІЗL2 в процеси на възпаление, туморогенеза и невродегенерация“ представлява завършено, мащабно и интердисциплинарно научно изследване, отличаващо се с висока научна стойност, оригиналност и значимост както от фундаментална, така и от приложна гледна точка.

Работата демонстрира задълбочена теоретична подготовка, отлично владение на съвременни молекулно-биологични, имунологични и клетъчно-биологични методи, както и способност за критичен анализ и интерпретация на сложни експериментални данни. Формулираните изводи и приноси са логично обосновани и убедително подкрепени с получените резултати.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка на дисертационния труд и препоръчвам на уважаемите членове на разширения катедрен съвет да гласуват положително и да дадат ход на процедурата за официална защита на дисертационния труд на тема: „Молекулно-биологични и имунологични проучвания върху хитиназноподобните протеини СНІЗL1 и СНІЗL2 в процеси на възпаление, туморогенеза и невродегенерация“, с автор проф. Мария Казакова, за придобиване на научната степен „Доктор на науките“ в направление 7. Медицина, докторска програма „Медицинска биология“.

проф. д-р Таня Денева, д.м

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