

До

Председателя на научно жури,

определено със Заповед № Р -1306/25.02.2026

на ИД Зам.- Ректор по НИД

на Медицински университет –

Пловдив

бул. В. Априлов №15а, 4002 Пловдив

Приложено представям:

СТАНОВИЩЕ

ОТНОСНО

Дисертационен труд за присъждане на Научната степен „Доктор на науките” по научна специалност "Медицинска биология", област на Висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, докторска програма „Ревматология“.

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**

Изготвил становището: Проф. д-р Димитрина Кирилова Димитрова-Диканарова, дм












































































Научни специалности: Медицинска биология; Медицинска педагогика

Институция: МУ- София, МФ-София

Адрес и контакти:

Пощенски адрес: 1431 гр.София, ул. "Здраве" 2, Медико-Биологичен Комплекс, Катедра по Биология, ет. 2, кабинет. 203

Електронен адрес: info@mu-plovdiv.bg

Телефон: +3592 5                                                                           

СТАНОВИЩЕ

относно

Дисертационен труд за присъждане на Научната степен „Доктор на науките“ по научна специалност "Медицинска биология", област на Висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, докторска програма „Ревматология“, във връзка с процедура за публичната защита на дисертационния труд

Дисертационният труд е разработен от **Проф. Мария Христова Казакова-Велинова, дб, от катедра „Медицинска биология“, МФ, МУ-Пловдив** и е на тема **„Молекулно-биологични и имунологични проучвания върху хитиназноподобните протеини *CHI3L1* и *CHI3L2* в процеси на възпаление, туморогенеза и невродегенерация ”**

СТАНОВИЩЕТО е разработено от проф. д-р **Димитрина Кирилова Димитрова - Диканарова, дм, професор по биология при Катедрата по биология, МФ, МУ – София**, участваща в състава на научното жури, назначено със **Заповед № Р - 1306/25.02.2026** на **ИД Зам.- Ректор по НИД на Медицински университет – 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.

Становището е разработено в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ, съобразно „Правилника за приложението на Закона за развитието на академичния състав в МУ – Пловдив“, (2021 г.), съдържащ: изискванията за придобиване на НС "Доктор на науките", Правила/примерна структура на рецензия/становище по конкурс за придобиване на НС в МУ- Пловдив и Приложение 1 от Правилника относно наукометричните показатели за МУ- Пловдив, както и съобразно текстовете, разписани в чл. 10 и чл. 11 от ЗРАСРБ и чл. 40 и чл. 41 от ППЗРАСРБ, във връзка с останалите текстове от закона и правилника по прилагането му, касаещи научната степен „Доктор на науките“.

Общо представяние на процедурата и кандидата

Дисертантът - проф. Мария Христова Казакова – Велинова, дб е доктор по имунология, специалист по медицинска биология, професор в Катедрата по „Медицинска биология“, при МУ – Пловдив, както и Ръководител на Катедрата.

Тя е представила всички необходими документи съгласно изискванията на Закона за развитието на академичния състав и Правилника за Устройството и дейността на Медицински университет – Пловдив. Документите са подредени прецизно и изчерпателно според Препоръчителните изисквания относно конкурс за придобиване на Научната степен "Доктор на науките".

Кратки данни относно професионалното развитие на Дисертанта

Мария Христова Казакова е завършила висшето си образование в Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“, като бакалавър със специалност „Молекулярна биология“ през 2005 г. През 2006 година придобива Образователно-квалификационната степен "магистър" по специалността „Клетъчна биология“. От 2015 година притежава и Образователно-квалификационната степен магистър по специалността „Управление на иновациите и изследователската дейност“. След дипломирането си, като магистър, през периода: май 2006 година – февруари 2007 година, Мария Казакова работи като биолог, младши експерт в ПУ- „Паисий Хилендарски“, след което тя, след успешно положен конкурсен изпит, заема последователно академичните длъжности: асистент (ноември 2007 г.- май 2014 г.), и главен асистент (от 29.05.2014 г.) в Катедрата по Медицинска биология при МФ, МУ – Пловдив. През месец януари 2013 г. придобива специалност в сферата на здравеопазването „Медицинска биология“, а през месец октомври 2013 г. – придобива и образователната и научната степен „доктор“ по Имунология като защитава дисертация на тема: „ Имунобиологични проучвания върху YKL-40 при някои възпалителни ставни и туморни процеси“ под научното ръководство на проф. д-р Виктория Ст. Сарафян, дм, дмн. Следдипломната ѝ квалификация през периода 2009 година – 2024 година включва голям брой (13) курсове и специализации с различна продължителност върху основни проблеми и техники на молекулярната биология и имунология, както и върху: медико-биологични и социални проблеми, въпроси на персонализираната медицина, репродуктивна медицина и др. Участвала е и в обучителни курсове за управление на проекти от Приоритета „Здраве“ по европейски програми. Дейността на проф. Казакова е оценена чрез престижни национални награди от различни научни прояви. От 2016 г. Мария Казакова заема след успешно проведен конкурс Академичната Длъжност "Доцент" в Катедрата по Медицинска биология, от м. Септември 2024 г. заема АД " Професор" по Медицинска биология в същата Катедра, а от месец Април 2024 г. е избрана и за Ръководител на Катедрата. Мария Казакова е избрана за член на

Съвета по Учебна дейност на МУ-Пловдив (2018, 2022 г.), и за Член на Съвета по Научно-изследователска дейност на МУ-Пловдив (2024 г.)

Към датата на публичната защита на НС "Доктор на Науките" **проф. Мария Христова Казакова, дб** има непрекъснато, последователно и задълбочено академично развитие в областта на медицинската биология, като е получавала много високи атестационни оценки и отличия за своята цялостна дейност в МУ-Пловдив.

Структурата на дисертационния труд

Обсъжданият дисертационен труд е разработен на 198 страници, структуриран е с необходимото съотношение на съставните му части и включва следните основни раздели, които са съобразени с изискванията на Правилника за Приложение на Закона за развитие на Академичния състав в МУ - Пловдив: Списък на използваните съкращения (1 стр.); Въведение (2 стр.), Литературен обзор (със структура, заключение), (38 стр.); Цел на проучването и две основни задачи с три подзадачи (1 стр.); Материали и методи (26 стр.); Резултати (77 стр.); Дискусия (22 стр.); Изводи (2 стр.); Приноси (1 стр.); Литература, а също така и Финансиране, и Списък на публикуваните научни трудове във връзка с дисертационния труд. Включени са като отделни документи и приложения към дисертационния труд.

Библиографската справка се основава на литературни източници с пряко отношение към дискутирания проблем. Библиографията включва 213 литературни източника, от които 211 на латиница и 2 на кирилица. Голяма част от цитираните статии са публикувани през последните години (2018-2026г), като 37 от тях са отпечатани през периода 2021-2026 г.

Резултатите, включени в дисертационния труд, са публикувани в 16 статии, от които 14 са с Импакт фактор.

ДИСЕРТАЦИЯТА включва **илюстративен материал** от 41 фигури и 31 таблици с много високо информативно качество и комплексен характер, от които: 4 фигури и 1 таблица, включени в литературния обзор; 4 таблици и 1 фигура, включени в "Материали и Методи"; 26 таблици и 36 фигури, включени в "Резултати".

Изложението в дисертационния труд е много ясно, последователно, логично и добре документирано с комплексни фигури, таблици и схеми. Показани са: причинно-следствената връзка между анализирания факти и собствените данни, както и задълбочените медико-биологични и клинични познания на

дисертанта.

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Представеният ми за становище дисертационен труд е актуално, задълбочено и с оригинален характер експериментално проучване с фундаментална медико-биологична и приложна клинична стойност. Дисертационният труд е насочен към изследвания върху патогенезата на автоимунни, невродегенеративни, малигнени заболявания и значението: на промените в митохондриалната функция, на възпалението, автофагията, на окислителния стрес и други процеси, във връзка с подобряването на диагнозата и терапията при пациенти, страдащи от такива заболявания. В тази връзка, някои от членовете на консервативното семейство на Хитиназно подобните протеини (CLPs) и най-добре проучените от тях (*CHI3L1/YKL-40* и *CHI3L2/YKL-39*), **при високи концентрации в биологичните течности и повишена експресия на кодиращите ги гени, се свързват с някои автоимунни, малигнени и невродегенеративни заболявания.** Тези белтъци имат значение за повлияване на сигнални пътища в имунната система, възпалението, туморогенезата, регенерацията и фиброзата. Двата белтъка имат различаващи се профили и експресия. Те са изследвани и характеризирани в дисертационния труд като маркери на различни патологични процеси и дават информация за активността на различни клетъчни популации при тези процеси. Те биха могли да бъдат използвани като нови диагностични биомаркери в клиничната практика и научните изследвания, което определя актуалността и значимостта на дисертационния труд.

Познаване на проблема и творческа оценка на литературния материал по проблема

Литературният обзор е изчерпателен съобразно темата на дисертационния труд и съдържа критичен преглед на цитираните данни, но също така показва и информираността на Докторанта, както и отличната му академична подготовка. В обзора е направена характеристика на важни биомаркери с цел утвърждаване и въвеждане на нови такива с акценти върху **"потенциалния/идеалния биаомаркер"**. Сред използваните биомаркери, имащи важно значение в редица имуно-биологични процеси, се откроява гликозил хидролазното семейство 18 (GH18) с представители от хитиназно подобни протеини (CLPs). В литературния обзор те са

обсъдени задълбочено, с компетентност, и специфична медико-биологична насоченост, като са анализирани техни представители, главно белтъците **YKL-40**, **YKL-39**, както и кодиращите ги гени. Анализирани са: първичната структура на тези белтъци, пространствената им организация, потенциалните лиганди, клетките, секретирани съответните протеини, експресията на тяхната мРНК, функцията на тези белтъци като биомаркери (в биологични течности и в хода на протичане на заболяването) на проинфламаторния отговор при различни заболявания. Представени са и данни относно хитиназно-подобните протеини и връзката им с митохондриалната активност и клетъчния метаболизъм при пациенти с невродегенеративна патология, автоимунни заболявания и туморогенеза. Разгледани са механизмите на толерантност към собствени антигени, значението на Т и В-клетъчните популации в механизмите на автоимунните процеси, и значението на **CHI3L1/YKL-40** и **CHI3L2/YKL-39** при: **ревматоиден артрит, системна склероза, невродегенеративни процеси, свързани с възпалението, злокачествени заболявания (колоректален карцином, глиобластома)**. Но на този етап в литературата няма установени общоприети данни за: референтните стойности на двете молекули при здрави индивиди, както и за корелацията между нивата на двата протеина в локалната им експресия при колоректален карцином, и нивата им при автоимунни и невродегенеративни заболявания. На този фон са изведени целта и основните задачи на дисертационния труд, които са свързани с изследване на комплексната експресия и биологичната роля на хитиназноподобните протеини **CHI3L1** и **CHI3L2** в процесите на възпаление, туморогенеза и невродегенерация.

Методика на изследването

Материалите и използваните методи са подбрани много подходящо. Те са и предпоставка за достоверен качествен и количествен анализ и постигане на поставената цел. Всички изследвания са проведени при стриктно спазване на етичните правила за работа с пациенти. Изследвани са 270 пациента, разпределени в три групи според заболяванията, от които страдат: I. автоимунни заболявания и възпалителни процеси; II. невродегенеративни заболявания и възпалителни процеси, и III. злокачествени заболявания. Към всяка група пациенти е включена и съответната контролна група по стриктни критерии. В посочените пациентски групи са изследвани: концентрациите на белтъците **CHI3L1** и **CHI3L2**

чрез ELISA; мРНК от левкоцити и генната експресия на CHI3L1 и CHI3L2 чрез qRT - PCR. Проведени са молекулно- биологични и патохистологични изследвания, анализ на митохондриалната активност, клетъчно култивиране, приложена е богата гама от статистически методи. Изследванията са проведени с прецизен алгоритъм на стъпките и точна обосновка при трите групи заболявания.

Резултати и техния анализ. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите му

Описанието на собствените резултати е представено задълбочено и логично. То показва методичната подготовка на Докторанта и неговата съзнателност в работата. Изложението следва логично структурата на литературния обзор и основните задачи. Представеният дисертационен труд е много голямо по обем изследване при интердисциплинарен подход, с цел установяване на молекулните и клетъчните механизми, свързани с отговора в хода на терапията. При автоимунни заболявания с възпаление и ставна дегенерация се установяват повишени серумни нива на проинфламаторни цитокини и **CHI3L1** и корелация с активността на заболяването, доказващи значението на **CHI3L1** като биомаркер за активност и прогресия на ревматоидния артрит (а също и като потенциален автоантиген). Понижаването на **CHI3L1** при лекувани, по определена схема и с определени медикаменти: **TOFA - тофацитиниб** и **MTX - метотрексат**, пациенти предполага пряка модулация на възпалението. От получените резултати професор Казакова прави заключението, че двата използвани медикамента повлияват чрез различни механизми важни проинфламаторни цитокини, имащи значение за патогенезата при ревматоидния артрит. Професор Казакова подчертава, че най-вероятно повишената генна експресия на **CHI3L1** е свързана с по-запазена митохондриална функция на метаболитно ниво. Дисертантът подчертава значението на **CHI3L1** и като растежен фактор за съединителната тъкан (при пациенти със системна склероза). Анализирана е и експресията на **CHI3L2** гените, свързана с имунната среда при пациентите, както и с тъканното ремоделиране и с фиброзата.

Професор Казакова и сътрудниците ѝ приемат, че **CHI3L1** е свързан с възпалителни медиатори и ензими в патогенезата на остеоартрита, а **CHI3L2** се установява в повишена концентрация при заболяването и е маркер за прогресирането му.

CH13L1 е експресиран при възпалителни реакции при пациенти с патология на ЦНС, като Докторантът установява, че концентрацията на CH13L1 в ликвора корелира с тежестта и прогнозата на енцефалита. CH13L1 е повишен при различни невровъзпалителни и невродегенеративни заболявания. Авторът доказва също и повишена концентрация на CH13L2 в ликвор при пациенти с инфекции на ЦНС, корелация със специфични параклинични маркери (CRP) и активността на заболяването (като се установяват по-високи стойности при вирусна етиология на инфекцията, т.е. CH13L1 би могъл да бъде дискриминативен маркер на инфекцията).

Професор Казакова и сътрудници установяват повишени плазмени нива на ***CH13L2 в предтромболитичната фаза на Ишемичен Инсулт***, предполагащо участие на протеина в ремоделирането на тъканите и в отговора на оклузията. Докторантът счита, че по време на острата фаза на исхемията митохондриите в резултат на силен стрес имат ограничен функционален резерв и адаптивен капацитет. Докторантът установява статистически значима отрицателна корелация между ***CH13L1*** и показателя за частта от кислородната консумация, използвана директно за АТФ синтез (по отношение на загубите чрез протонен пренос). Тези данни насочват към идеята, че ***CH13L1 е маркер за митохондриална дисфункция.***

Изследванията на Докторанта са проведени и при състояния с разстройства от аутистичния спектър (с и без регресия) върху митохондриалната дисфункция и предполагаемото значение и на двата протеина в патофизиологията на заболяванията. Установена е променена динамика в митохондриалните параметри между подгрупите и контролите.

Проф.Казакова установява повишена генна експресия на ***CH13L1*** в туморни тъкани от пациенти с глиобластома спрямо здравите контроли. При пациенти с колоректален карцином и метастатичен карцином е установено, че повишената експресия на ***CH13L1*** стимулира метастатичния фенотип и е в корелация с лошата прогноза и терапевтичния отговор. При изследване на група български пациенти за имунохистохимична експресия на двата протеина проф.Казакова установява сходна локализация с висок интензитет на реакцията в областта на туморното пъпкуване. Двата протеина имат структурно сходство, но проявяват различни биологични функции при колоректален карцином и глиобластома.

CH13L1 (хитиназа-3- подобен протеин-1) има характеристики, които са

важни за клетъчен биомаркер на възпаление, фиброза, туморна прогресия, показател за активна прогресия на заболяванията от група I, и степента на ставното увреждане. Повишената концентрация на **CHI3L1** в ликвора е характерна за невродегенеративни заболявания. Концентрацията на **CHI3L1 се повишава при лоша прогноза и повишен риск за метастазиране при онкологични заболявания.**

CHI3L2 (хитиназа-3- подобен протеин-2) има значение в онкологичните заболявания и невродегенеративни процеси и е маркер за възпаление, пролиферация, ангиогенеза, като участва в имунния отговор при автоимунни състояния.

*Динамиката в експресията на **CHI3L1/ CHI3L2** има важна диагностична и прогностична стойност при заболявания с комплексна етиопатогенеза.*

Главните формулирани приноси на дисертационния труд са с оригинален научен и приложен характер и точно съответстват на получените резултати. Имат пряко отношение към: диагностиката и терапията при заболявания, асоциирани с възпаление, тъканно ремоделиране и невродегенерация, и повишена генна и протеинова експресия на **CHI3L1** и **CHI3L2** при тези заболявания; добрата антиоксидантна защита, и терапията на някои автоимунни заболявания; механизмите на пролиферацията на туморните клетки, инвазията и метастазирането; модулирането на възпалението и туморната микросреда.

Преценка на публикациите и личния принос на Докторанта

Докторантът-Професор Казакова, има публикационна активност, която отговаря и надвишава изискванията на Правилника за развитие на академичния състав и на нормативните документи на МУ – Пловдив. Резултатите, включени в дисертационния труд, са публикувани в 16 статии, от които 14 са с Импакт фактор, като 7 от тях са в списания с импакт фактор и Q1, 6 статии в списания с импакт фактор и Q2, 1 статия - в списание с Q4, 2 статии – в реферирани и рецензирани авторитетни издания. Проф. Казакова е първи автор на 6 от тези публикации. Резултатите са докладвани и са включени в публикуваните материали от 30 форума, 15 от които са международни. Проф. Казакова е включила и данни за 12 научни проекта, свързани с дисертационния труд, от които: 3 са международни; 2 са национални и 7 - вътреуниверситетски.

Общият брой точки от публикуваните статии на Проф.Казакова в групата Г е 133
(Общият брой изисквани точки по Група Г показател, според Приложение 1, е 100

точки, като Кандидатът надвишава изискванията за публикувани статии в списания с импакт фактор и за първи автор).

Отражение (цитиране) на публикациите на кандидата в националната и чуждестранна литература:

Цитиранията, свързани с темата на дисертационния труд през последните две години са 166, което съответства на 2490 точки в група Д *при необходими 200 точки според количествените критерии на МУ-Пловдив, Табл.1).*

Общият брой точки от групите показатели А, Б, Г и Д на кандидата е 2773 точки, при необходими 450 точки.

Авторефератът на дисертационния труд е направен според изискванията и точно отразява основните резултати, получени от дисертанта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Представеният за становище Дисертационен труд на тема **„Молекулно-биологични и имунологични проучвания върху хитиназноподобните протеини *СН13L1* и *СН13L2* в процеси на възпаление, туморогенеза и невродегенерация ”** е актуално, задълбочено и с оригинален характер експериментално проучване с фундаментална медико-биологична и приложна клинична стойност. Дисертационният труд е насочен към изследвания върху патогенезата на автоимунни, невродегенеративни, малигнени заболявания и значението: на промените в митохондриалната функция, на възпалението, автофагията, на окислителния стрес и други процеси, във връзка с подобряването на диагнозата и терапията при пациенти, страдащи от такива заболявания. Направена е задълбочена експериментална характеристика на важни биомаркери с цел утвърждаване и въвеждане на нови такива с акценти върху **„потенциалния/идеалния биаомаркер“**. Научно-изследователската работа, включена в анализирания труд, е много голяма по обем. Резултатите са компетентно дискутирани и имат оригинален и важен научно-теоретичен, клинично-приложим, както и методичен приносен характер, в областта на молекулярната биология, имунология и диагностиката и мониторинга на терапията в медицината. Дисертационният труд, както и публикационната, и научно-изследователската активност на Докторанта **Проф. Мария Христова Казакова-Велинова, дб**, напълно отговарят на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и на Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ – Пловдив, с оглед присъждане на

научната степен „Доктор на Науките“. **Качествата на дисертационния труд** а именно: много задълбоченият и компетентен преглед на литературните данни, актуалността и значимостта на анализиранияте проблеми, прилагането на съвременни експериментални методи с висока чувствителност и специфичност, оригиналността и научно-приложното и клинично-диагностично значение на приносите във фундаменталната медико-биологична област и клиничната практика, **ми дават основание да оценя положително: дисертационния труд, автореферата, постигнатите резултати и приноси. Убедено заявявам пред Уважаемите членове на Научното жури, че Професор Мария Христова Казакова-Велинова, дб, напълно отговаря на изискванията за придобиване на научната степен „Доктор на науките“. Предлагам на Почитаемото научно жури да присъди научната степен „Доктор на науките“ по научна специалност "Медицинска биология", област на Висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина на Проф. Мария Христова Казакова-Велинова.**

Подпис:

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

15.04 . 2026 г.

София

(Проф. д-р Д. Димитрова-Диканарова, дм)