

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Бисер Кирилов Борисов, д. м.,  
ръководител на Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“,  
зам.-ректор, Медицински университет – Плевен,

относно дисертационният труд на д-р Виктория Цветанова Цветкова, за придобиването на образователна и научна степен „Доктор“, професионално направление 7.1 „Медицина“, докторска програма „Ендокринология и болести на обмяната“, на тема:  
**„Промени в панкреасната бета-клетъчна функция при Ковид-19“.**

*Настоящото становище е изготвено на основание определянето ми за член на Научно жури със заповед №Р-1088/31.03.2026 г. на Ректора на Медицински университет – Плевен и решение на НЖ, на първото, неприсъствено заседание (Протокол №1/03.04.2026 г.).*

**Кратки биографични данни:** д-р Виктория Цветанова Цветкова е завършила Медицински университет – Плевен през 2019 г. (Диплома № 316281/2019 г.).

Понастоящем заема АД „Асистент“ към Сектор „Ендокринология“ на Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“, „УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен.

Има призната специалност „Ендокринология и болести на обмяната“ (Диплома №156170/2024 г.).

Член е на Българско Дружество по Ендокринология, Български Лекарски Съюз - Районна Колегия Плевен.

Владее писмено и говоримо английски и френски език (ниво B2).

**Темата** на дисертационния труд е почерпена от трудните диагностични и терапевтични проблеми от практиката на дисертанта във времето на пандемията от SARS-COV2.

Дисертационният труд е разработен в ясен, логично структуриран и методологично последователен вид, в обем, съответстващ на изискванията за образователната и научна степен „доктор“, като обхваща всички задължителни структурни елементи: „Използвани съкращения“ (2 стр.), „Въведение“ (2 стр.), „Литературен обзор“ (61 стр.), „Цел и задачи“ (2 стр.), „Материал и методи“ (19 стр.), „Резултати и обсъждане“ (355 стр.), „Ограничения на изследването“ (1 стр.), „Заключение“ (2 стр.), „Изводи“ (2 стр.), „Приноси“ (1 стр.), „Публикации и научни участия“ (1 стр.) и „Библиография“ (37 стр.). Структурата на труда е логически

издържана и осигурява последователно и аргументирано представяне на научното изследване.

В библиографията са включени значителен брой литературни източници (463), като преобладаващата част от тях са на латиница и обхващат актуални публикации от последните години.

Оформлението на дисертационния труд е в пълно съответствие с изискванията на Правилника на Медицински университет – Плевен.

Дисертационният труд е написан във формат, който отговаря на термина „стандартна машинописна страница“, според действащият български държавен стандарт. Обемът на дисертационния труд е от 449 (четиристотин четиридесет и девет) машинописни страници, изключвайки използваната литература. Този обем значително надхвърля „обичайните“ обеми на подобни научни разработки, без да се отразява негативно върху качеството на представените данни.

Цитиранията са въвеждани в текста на дисертацията по БДС (по азбучен ред) и начин на посочване на самия източник по Ванкувърската система за представяне.

**Литературният обзор** е изключително подробен, написан на шестдесет и една стандартни машинописни страници.

Изложени са биологията и епидемиологията на COVID-19, съвременните разбирания и актуални класификации на ОБУ и възможните патогенетични връзки между вирусната инфекция и бъбречните изяви.

Въз основа на обширния литературен обзор, дисертанта и неговите научни ръководители си поставят за **основната цел**: *„Да се проследи връзката между възпалителния статус и глюкозната хомеостаза, панкреасната  $\beta$ -клетъчна функция и инсулиновата чувствителност в острата фаза на заболяването от COVID-19 и безсимптомния пост-COVID период“.*

За постигането на тази цел, д-р Цветкова се насочва върху цели **12 (дванадесет) основни задачи**, което е повече от очакваното за подобен научен труд.

Наблюдавани и проследявани са общо 235 (двеста тридесет и пет) пациенти с COVID-19, разпределени в четири групи. Те са проследени по много клинични и лабораторни критерии за тежест на инфекцията и настъпили различни усложнения, които са доказани по категоричен начин посредством образни методики.

Проучването е проведено с разрешение на Комисията по Етика на Научните Изследвания при МУ-Плевен с Протокол №72/05.06.2023 г. Наблюдението е проведено от автора на разработката с водещото участие на научния ръководител на дисертанта.

**Използваните методи** са: анкетен, документален, клинични, лабораторни и инструментални методи, както и съвременен статистически анализ.

Данните от получените резултати са отлично онагледени в 165 (сто шестдесет и пет) фигури и 144 (сто четиридесет и четири) таблици с достатъчна информативност и резолюция.

Проучването е клинично, проспективно, обсервационно, с включване на контролна група, и е проведено при пациенти, с активен COVID-19 и прекарвали инфекцията, подбрани по ясно дефинирани включващи и изключващи критерии. Контролната група е съставена от лица с метаболитен синдром, неболеждали от COVID-19, което позволява коректно сравнително обсъждане на получените резултати и оценка на специфичното влияние на SARS-CoV-2 инфекцията върху  $\beta$ -клетъчната функция и метаболитния статус. Спазени са всички етични изисквания, включително подписване на информирано съгласие от участниците и одобрение от компетентна етична комисия.

Характеристиката на изследваната популация и методиката на проведените клинични, лабораторни и инструментални изследвания са описани коректно. Изпълнени са всички условия за вземане, съхранение и анализ на биологичния материал.

**Статистически анализ:** Достоверността на получените резултати е доказана чрез прилагането на съвременни и адекватни методи за статистическа обработка. Използвани са подходящи непараметрични статистически тестове, корелационен, регресионен и ROC-curve анализ, които позволяват надеждна оценка на взаимовръзките между изследваните показатели и силата на тяхното рисково действие.

Обсъждането на резултатите е критично и максимално обективно отразява отношението на дисертанта към собственото проучване в светлината на данните от подобни проучвания в световната литература.

Отчетени и обработени са следните важни параметри на инсулиновия метаболизъм и бета-клетъчната панкреасна функция: Индекси на инсулинова чувствителност и  $\beta$ -клетъчна функция, Индекси, базирани на C-пептид и проинсулин, и Индекси на метаболитен и кардиометаболитен риск. Анализирани е рисковата роля на проинфламаторни и антиинфламаторни цитокини (IL-7, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17A), имунологични маркери (CD4, CD8), показатели на тъканна хипоксия (HIF-1 $\alpha$ ), както и про- и антиоксидантни маркери (NFE2L2, 8-epi-PGF2 $\alpha$ ) по отношение на възникването и тежестта на нарушенията в глюкозната хомеостаза, инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност.

Уточнена е чувствителността и специфичността на всеки от посочените индекси/маркери, като предсказващи възникването/влошаването на панкреасна дисфункция или проявен захарен диабет.

В резултат на коректното изпълнение на огромния брой поставени задачи, дисертанта представя **12 (дванадесет) извода**, които са ясно дефинирани, логични и добре структурирани.

Дисертационният труд завършва с общо дванадесет теоритични практически приноса, свързващи риска за развитието на захарен диабет с различни проинфламаторни маркера, индекса и предварителна готовност за изявата на подобни нарушения.

В дисертационния труд за първи път в българската научна литература се представят собствени клинични и лабораторни резултати от комплексно, проспективно обсервационно проучване, насочено към оценка на панкреасната  $\beta$ -клетъчна функция, глюкозната хомеостаза и инсулиновата резистентност при пациенти, прекарвали COVID-19.

Съществен принос представляват получените резултати, характеризиращи метаболитния профил и  $\beta$ -клетъчната функция при пациенти след SARS-CoV-2 инфекция, сравнени с контролна група от лица с метаболитен синдром, неболедували от COVID-19. Данните убедително показват наличие на нарушения в глюкозната хомеостаза, изразени чрез промени в показателите на  $\beta$ -клетъчната функция и повишена инсулинова резистентност, което подкрепя хипотезата за неблагоприятно въздействие на SARS-CoV-2 върху ендокринната функция на панкреаса.

С оригинален характер са резултатите, свързани с оценката на  $\beta$ -клетъчната функция чрез използване на сурогатни индекси, както и анализът на тяхната връзка с възпалителните цитокини, маркерите на оксидативен стрес и вирус-индуцираната клетъчна хипоксия. Установените зависимости допринасят за по-доброто разбиране на патофизиологичните механизми, чрез които COVID-19 може да индуцира или задълбочи  $\beta$ -клетъчната дисфункция и инсулиновата резистентност.

Също с оригинален характер са резултатите от комплексния анализ на имуновъзпалителния статус, включващ про- и антиинфламаторни цитокини, маркери на клетъчно-медиацията имунен отговор и системата на комплемента. Тези данни позволяват да се направи аргументирана връзка между персистиращото възпаление след COVID-19 и настъпилите метаболитни нарушения. С приносен характер са и резултатите, свързани с оценката на оксидативния стрес и антиоксидантната защита, както и тяхното участие в нарушенията на инсулиновата секреция и чувствителност.

**Данните**, свързани с дисертационният труд са отразени в 5 (пет) пълнотекстови научни публикации и са изнесени на форуми като научни представяния.

Д-р Виктория Цветкова показва, има достатъчно знания, притежава необходимите качества да проведе проучване и да опише на достъпен научен език резултатите от него в медицински списания с високи изисквания към авторите.

Предвид гореизложеното, давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд на д-р Виктория Цветанова Цветкова и приканвам останалите членове на Научното жури да ме подкрепят за присъждането му на ОНС „Доктор“ по научната специалност „Ендокринология и болести на обмяната“.

**На основание чл.59 от ЗЗЛД**

Април, 2026 г.

Изготвил становището:

гр. Плевен

/проф. д-р Бисер К. Борисов, д. м./

## REVIEW

by Prof. Biser Kirilov Borisov, MD, PhD

Head of the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology,

Vice-Rector, Medical University – Pleven,

regarding the dissertation work of Viktoria Tsvetanova Tsvetkova, MD, for the acquisition of the educational and scientific degree “Doctor”, professional field 7.1 “Medicine”, doctoral program “Endocrinology and Metabolic Diseases”, on the topic:

***“Changes in pancreatic beta-cell function in Covid-19”.***

*This statement was prepared on the basis of my appointment as a member of the Scientific Jury by order No. P-1088/31.03.2026 of the Rector of the Medical University – Pleven and the decision of the Scientific Jury, at the first, absentee meeting (Minutes No.1/03.04.2026).*

**Brief biographical data:** Victoria Tsvetanova Tsvetkova, MD, graduated from the Medical University of Pleven in 2019 (Diploma No. 316281/2019).

She currently holds the position of Assistant at the Endocrinology Sector of the Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology, University Hospital "Dr. Georgi Stranski" - Pleven.

She has a recognized specialty "Endocrinology and Metabolic Diseases" (Diploma No. 156170/2024).

She is a member of the Bulgarian Society of Endocrinology, Bulgarian Medical Association - Pleven.

She is fluent in written and spoken English and French (level B2).

**The topic** of the dissertation is drawn from the difficult diagnostic and therapeutic problems from the practice of the dissertationist during the SARS-COV2 pandemic.

The dissertation is developed in a clear, logically structured and methodologically consistent form, in a volume corresponding to the requirements for the educational and scientific degree "doctor", and covers all mandatory structural elements: "Abbreviations used" (2 pages), "Introduction" (2 pages), "Literature review" (61 pages), "Aim and objectives" (2 pages), "Material and methods" (19 pages), "Results and discussion" (355 pages), "Limitations of the study" (1 page), "Conclusion" (2 pages), "Contributions" (1 page), "Publications and scientific participations" (1 page) and "Bibliography" (37 pages). The structure of the work is logically sound and ensures a consistent and reasoned presentation of the scientific research.

The layout of the dissertation is in full compliance with the requirements of the Regulations of the Medical University - Pleven.

The dissertation is written in a format that corresponds to the term "standard typewritten page", according to the current Bulgarian state standard. The volume of the dissertation is 449 (four hundred and forty-nine) typewritten pages, excluding the literature used. This volume significantly exceeds the "usual" volumes of similar scientific works, without negatively affecting the quality of the presented data.

The bibliography contains 463 (four hundred and sixty-three) literary sources, four of which are in Cyrillic.

The citations are entered into the text of the dissertation according to the Bulgarian Literature Classification System (in alphabetical order) and a way of indicating the source itself according to the Vancouver System of Presentation.

**The literature review** is extremely detailed, written on sixty-one standard typewritten pages.

The biology and epidemiology of COVID-19, modern understandings and current classifications of acute respiratory infections and possible pathogenetic links between the viral infection and renal manifestations are presented.

Based on the extensive literature review, the doctoral candidate and his scientific supervisors set the main goal: *"To trace the relationship between inflammatory status and glucose homeostasis, pancreatic  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in the acute phase of COVID-19 disease and the asymptomatic post-COVID period"*.

To achieve this goal, Dr. Tsvetkova focuses on as many as **12 (twelve) main tasks**, which is more than expected for such a scientific work.

A total of 235 (two hundred and thirty-five) patients with COVID-19, divided into four groups, were observed and followed. They were followed up according to many clinical and laboratory criteria for the severity of the infection and various complications occurred, which were proven in a categorical manner using imaging methods.

The study was conducted with the permission of the Research Ethics Committee at MU-Pleven with Protocol No.72/05.06.2023. The observation was conducted by the author of the work with the leading participation of the doctoral supervisor.

**The methods used are:** survey, documentary, clinical, laboratory and instrumental methods, as well as modern statistical analysis.

The data from the obtained results are excellently illustrated in 165 (one hundred sixty-five) figures and 144 (one hundred forty-four) tables with sufficient informativeness and resolution.

The study is clinical, prospective, observational, with the inclusion of a control group, and was conducted in patients with active COVID-19 and who had recovered from the infection, selected according to clearly defined inclusion and exclusion criteria. The control group is composed of individuals with metabolic syndrome who did not suffer from COVID-19, which allows for a correct comparative discussion of the results obtained and an assessment of the specific impact of SARS-CoV-2 infection on  $\beta$ -cell function and metabolic status. All ethical requirements have been met, including signing of informed consent by the participants and approval by a competent ethics committee.

The characteristics of the study population and the methodology of the clinical, laboratory and instrumental examinations performed are described correctly. All conditions for taking, storing and analyzing the biological material have been met.

**Statistical analysis:** The reliability of the results obtained has been proven through the application of modern and adequate methods for statistical processing. Appropriate non-parametric statistical tests, correlation, regression and ROC-curve analysis were used, which allow a reliable assessment of the relationships between the studied indicators and the strength of their risk effect.

The discussion of the results is critical and maximally objectively reflects the doctoral candidate's attitude towards his own study in the light of data from similar studies in the world literature.

The following important parameters of insulin metabolism and beta-cell pancreatic function were recorded and processed: Indices of insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function, Indices based on C-peptide and proinsulin, and Indices of metabolic and cardiometabolic risk. The risk role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-7, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17A), immunological markers (CD4, CD8), indicators of tissue hypoxia (HIF-1 $\alpha$ ), as well as pro- and antioxidant markers (NFE2L2, 8-epi-PGF2 $\alpha$ ) was analyzed in relation to the occurrence and severity of disorders in glucose homeostasis, insulin secretion and insulin sensitivity.

The sensitivity and specificity of each of the indicated indices/markers as predictors of the occurrence/worsening of pancreatic dysfunction or manifest diabetes mellitus were specified.

As a result of the correct completion of the huge number of tasks set, the dissertation candidate presents **12 (twelve) conclusions** that are clearly defined, logical and well-structured.

The dissertation work ends with a total of twelve theoretical and practical contributions, linking the risk of developing diabetes mellitus with various proinflammatory markers, indices and preliminary readiness for the manifestation of such disorders.

The dissertation, for the first time in the Bulgarian scientific literature, presents our own clinical and laboratory results from a complex, prospective observational study aimed at assessing pancreatic  $\beta$ -cell function, glucose homeostasis and insulin resistance in patients who have had COVID-19.

A significant contribution is made by the results obtained, characterizing the metabolic profile and  $\beta$ -cell function in patients after SARS-CoV-2 infection, compared with a control group of individuals with metabolic syndrome who did not suffer from COVID-19. The data convincingly show the presence of disorders in glucose homeostasis, expressed through changes in  $\beta$ -cell function indicators and increased insulin resistance, which supports the hypothesis of an adverse impact of SARS-CoV-2 on the endocrine function of the pancreas.

The results related to the assessment of  $\beta$ -cell function using surrogate indices, as well as the analysis of their relationship with inflammatory cytokines, markers of oxidative stress and

virus-induced cellular hypoxia, are of original nature. The established dependencies contribute to a better understanding of the pathophysiological mechanisms by which COVID-19 can induce or exacerbate  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance.

Also of original nature are the results from the complex analysis of the immunoinflammatory status, including pro- and anti-inflammatory cytokines, markers of the cell-mediated immune response and the complement system. These data allow us to make a reasoned connection between the persistent inflammation after COVID-19 and the metabolic disorders that have occurred. The results related to the assessment of oxidative stress and antioxidant protection, as well as their participation in disorders of insulin secretion and sensitivity, are also of a contributing nature.

**The data** related to the dissertation work are reflected in 5 (five) full-text scientific publications and have been presented at forums as scientific presentations.

Victoria Tsvetkova, MD shows that she has sufficient knowledge, possesses the necessary qualities to conduct a study and describe its results in an accessible scientific language in medical journals with high requirements for authors.

Given the above, I give my **positive assessment** of the dissertation work of Victoria Tsvetanova Tsvetkova, MD and invite the other members of the Scientific Jury to support me in awarding it the ESD "PhD-Doctor of Philosophy" in the scientific specialty "Endocrinology and Metabolic Diseases".

April, 2026

Pleven

**На основание чл.59 от ЗЗЛД**

Prepared the statement:

/prof. Dr. Biser K. Borisov, MD/