

До Председателя на научното жури,
определено със заповед №1088/31.03.2026г.
на Ректора на Медицински университет – Плевен

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Мира Валентинова Сидерова, д.м.
научна специалност – Ендокринология и болести на обмяната
Ръководител на Втора катедра по вътрешни болести, МУ-Варна и Клиника по
Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

на дисертационен труд

на д-р **Виктория Цветанова Цветкова**, докторант в **задочна** форма на обучение, на
тема **„Промени в бета клетъчната функция при КОВИД-19“** за присъждане на
образователна и научна степен **„доктор“** в професионално направление 7.1.
Медицина, по докторска програма **„Ендокринология и блести на обмяната“**
с научен ръководител: Доц. д-р Катя Николова Тодорова, дм

1. Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали съответства на изискванията на процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ съгласно Правилника на МУ – Плевен и включва всички необходими документи. Нямам конфликт на интереси в процедурата.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Виктория Цветанова Цветкова е родена през 1994 г. в гр. Тетевен. Завършила е средното си образование през 2013 г. в профилирана езикова гимназия Екзарх Йосиф I в Ловеч с отличен успех 5.90 и профил френски и английски език. През 2019 г. се дипломира като лекар в МУ-Плевен с отличен успех. През 2020 г. е зачислена като задочен докторант към Сектор Ендокринология и болести на обмяната при Катедра по кардиология, пулмология и ендокринология към МУ–Плевен със срок на обучение 4 години, като в следствие е гласувано удължаване на срока на докторантурата с една година. Придобива специалност по Ендокринология и болести на обмяната през 2024 г.

Член е на Българското Дружество по Ендокринология, Български Лекарски Съюз - Районна Колегия Плевен. Владее писмено и говоримо английски и френски език (ниво B2).

3. Актуалност на темата

Пандемията от COVID-19, причинена от SARS-CoV-2, представлява глобално здравно предизвикателство с широкообхватни последици не само върху дихателната система, но и върху редица други органи и регулаторни системи, включително имунната и ендокринната. Натрупаните клинични и експериментални данни показват, че инфекцията със SARS-CoV-2 е тясно свързана с нарушения в глюкозната хомеостаза, инсулиновата секреция и чувствителност, както и с възникването или влошаването на метаболитни заболявания. Въпреки това, механизмите, чрез които вирусът въздейства върху панкреасните β -клетки и β -клетъчната функция, все още не са напълно изяснени.

Липсват национални проучвания, които системно и комплексно да изследват β -клетъчната функция, инсулиновата резистентност и имунно-възпалителните механизми при пациенти, прекарали COVID-19. В световен мащаб също се наблюдава ограничен брой широкомащабни и интегративни изследвания, насочени към фундаменталните патофизиологични механизми, свързващи SARS-CoV-2 инфекцията с β -клетъчната дисфункция. В тази връзка, намирам **темата** на дисертационния труд насочена към изучаване на β -клетъчната функция в контекста на COVID-19 за много актуална.

4. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е разработен в ясен и методологично последователен вид, в обем (524 стр), надвърлящ изискванията за ОНС „доктор“, онагледен с 165 фигури и 144 таблици и обхваща следните основни раздели: „Съдържание“ (4 стр), „Използвани съкращения“ (2 стр.), „Въведение“ (2 стр.), „Литературен обзор“ (49 стр.), „Цел и задачи“ (2 стр.), „Материал и методи“ (15 стр.), „Резултати и обсъждане“ (343 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 дисертацията 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.

5. Оценка на дисертационния труд

Въведението акцентира върху мултиорганния характер на COVID-19, двупосочната връзка между инфекцията и метаболитния статус на пациентите, както и върху ролята на имунното възпаление за нарушенията в глюкозната хомеостаза. Изтъкната е съществуващата непълнота в познанието относно увреждането на панкреасните β -клетки от SARS-CoV-2 и свързаните с това метаболитни нарушения.

Литературният обзор предлага задълбочен анализ на съвременните научни данни относно анатомията, функцията и пластичността на панкреасните β -клетки, механизмите на β -клетъчна дисфункция, както и ролята на имуновъзпалителните процеси, оксидативния стрес и вирус-индуцираната хипоксия. Особено подробно са разгледани взаимодействията между SARS-CoV-2 и панкреасните клетки, възможните механизми на β -клетъчно увреждане, както и връзката между COVID-19, инсулиновата резистентност и нововъзникналите въглехидратни нарушения.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и съответства на заглавието на дисертацията. За изпълнението на целта са формулирани 12 задачи. С тях се отговаря на основната цел на изследването, а именно да се оцени влиянието на SARS-CoV-2 инфекцията върху панкреасната β -клетъчна функция, глюкозната хомеостаза и инсулиновата резистентност, както и да се анализира ролята на имуновъзпалителните, оксидативните и хипоксичните механизми в генезата на наблюдаваните метаболитни нарушения при пациенти, прекарвали COVID-19.

Материали и методи: За целите на настоящата дисертация д-р Цветкова провежда проспективно, обсервационно по дизайн проучване, с включване на пациенти с активен COVID-19, както и такива прекарвали инфекцията, подбрани по ясно дефинирани включващи и изключващи критерии. Контролната група е съставена от лица с метаболитен синдром, неболедували от COVID-19, което позволява коректно сравнително обсъждане на получените резултати и оценка на специфичното влияние на SARS-CoV-2 инфекцията върху β -клетъчната функция и метаболитния статус. Спазени са всички етични изисквания, включително подписване на информирано съгласие от участниците и одобрение от компетентна етична комисия. Клиничните, лабораторните и инструменталните методи на изследване са оптимално подбрани. Използван е адекватен статистически анализ.

В раздел „**Резултати и обсъждане**“ последователно са представени и обсъдени промените във въглехидратния и липидния метаболизъм, характеристиките на възпалителния и имунния статус, оксидативния стрес, маркерите на хипоксия и показателите за панкреасна α - и β -клетъчна функция. Анализирани са сурогатни индекси за β -клетъчна функция и инсулинова резистентност, както и ролята на адипоцитокините и други хормонално активни молекули, имащи отношение към глюкозната хомеостаза. Резултатите са онагледени с фигури и таблици. След всеки подраздел е направено обсъждане, в което получените данни са съпоставени по уместен и аргументиран начин със съвременни литературни източници.

Особено ценни са анализите, свързани с комплексната оценка на β -клетъчната функция в контекста на COVID-19, както и с разглеждането на имуновъзпалителните и хипоксичните механизми като ключови фактори за развитие на инсулинова резистентност и нарушения в глюкозната хомеостаза. Тези анализи подчертават научната оригиналност и интердисциплинарния характер на дисертационния труд.

Като рискови фактори по отношение на вероятността за възникване на ЗД в контекста на експозиция на SARS-CoV-2 се очертават както немодифицируеми фактори, като по-висока възраст (≥ 54.5 години), така и широк спектър от биохимични, имунологични и метаболитни показатели и индекси.

Сред имунологичните параметри с най-добра дискриминационна способност по отношение риска от развитие на ЗД се открояват IL-7, IFN- γ , HCF-D и 8-eri-PGF2 α . Значима рискова роля демонстрират също проинфламаторните медиатори IL-17A и TNF- α , както и маркерите, отразяващи участието на клетъчно-медиацията имуноен отговор – CD4⁺ и CD8⁺, което подчертава ролята на имунната дисрегулация в патогенезата на COVID-асоцираните метаболитни нарушения.

Допълнително, маркерът на клетъчната хипоксия HIF-1 α и маркерът на оксидативния стрес 8-eri-PGF2 α демонстрират ясно изразено рисково действие, насочвайки към участие на хипоксично-медиацията и редокс-зависими механизми в развитието на постинфекциозната метаболитна дисрегулация.

От метаболитните показатели се установява значимата рискова роля на плазмената глюкоза на гладно, която се очертава като рисков фактор за ЗД, асоцииран с COVID още при сравнително ниски стойности (≥ 5.85 mmol/L). Наред с това, показатели, отразяващи панкреасната α - и β -клетъчна функция – С-пептид, глюкагон и GP-73, също демонстрират значима асоциация с риска от възникване на заболяването, което подчертава комплексния характер на панкреасната дисфункция в пост-COVID периода.

Проучена е и рисковата роля на допълнително съотношение за оценка на β -клетъчната функция – съотношението С-пептид/глюкоза, което отразява баланса между инсулиновата секреция и гликемичното натоварване. Установената прагова стойност, над която рискът се увеличава, е 0.0985.

Анализирано е също и съотношението адипонектин/лептин, като интегрален индикатор за адипоцитната функция и инсулиновата чувствителност. ROC анализът показва, че стойности на съотношението адипонектин/лептин над 0.722 са асоциирани с повишен риск от възникване на ЗД по време и след преболедуване от COVID-19.

Прави впечатление самокритичността на докторантката, посочваща някои ограничения/недостатъци на дисертационния труд.

Изведените дванадесет **изводи** са в съответствие с получените резултати и следват поставените в дисертационния труд задачи.

Съгласна съм с **приносите** на дисертационния труд, които са разделени в две категории: с научно-теоретичен (6) и с научно-практически характер (4).

С оригинален характер е оценката на β -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 β -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 имуноен 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.

Към оригиналните резултати на дисертационния труд следва да се отнесе и проведеното анкетно проучване за оценка на качеството на живот при пациенти, прекарвали COVID-19 с нововъзникнали метаболитни нарушения, осъществено чрез валидиран въпросник.

Важни както за националната, така и за международната научна общност са резултатите, отразяващи взаимовръзките между β -клетъчната функция, адипоцитокините и други хормонално активни молекули, имащи отношение към глюкозната хомеостаза. Анализът на силата на рисковото действие на изследваните показатели допълнително подчертава практическата значимост на дисертационния труд и неговата приложимост в клиничната практика.

Проучването може да бъде определено като пионерно за страната, тъй като предоставя систематизирани и оригинални данни за β -клетъчната функция, метаболитните нарушения и качеството на живот при пациенти, прекарвали COVID-19, в контекста на метаболитния риск.

6. Автореферат и публикации, свързани с дисертационния труд

Авторефератът е напълно достатъчен като съдържание и качество за представяне на основните резултати, постигнати в дисертацията. Докторантката е приложила към документацията 5 на брой пълнотекстови публикации (три - в реферирани в Световни бази данни списания, две от които с IF), както и 4 доклади в конгреси, свързани с дисертационния труд. Приложеният списък отговаря и надхвърля изискванията на МУ-Плевен за придобиване на ОНС „доктор“.

7. Критични забележки и препоръки.

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното научно изследване и предоставените ми материали.

В заключение, рецензираната от мен дисертация, посветена на актуална и социално-значима тема, отразява задълбочен и стойностен научен труд. Извършената научно-изследователска работа е сред първите по рода си за България и допринася съществено за разширяване на съществуващите знания в областта на ендокринологията и метаболитните нарушения в контекста на COVID-19. Считам, че разработката отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен за придобиване на научна и образователна степен „доктор“ и гласувам **положително** за присъждане на тази степен на д-р Виктория Цветанова Цветкова.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

16.04.2026г.

Изготвил рецензията:

проф. д-р Мира Сидерова, д.м.

To the Chairman of the Scientific Jury,
appointed with Order №1088/31.03.2026r
of the Rector of the Medical University of Pleven

REVIEW

By prof. Mira Valentinova Siderova, MD, PhD

Scientific specialty – Endocrinology and metabolic diseases
Head of Second Department of Internal diseases,
Medical University “Prof. dr. P. Stoyanov”, Varna
Head of Clinic of Endocrinology and metabolic diseases,
University Hospital “St. Marina”, Varna

of the PhD dissertation thesis

of dr. Victoria Tsvetanova Tsvetkova, MD,
A PhD doctoral student on the topic

"Changes in Pancreatic Beta-Cell Function in COVID-19" for the award of the educational and scientific degree "doctor" in the professional field 7.1. Medicine, under the doctoral program "Endocrinology and metabolic diseases"

with scientific supervisor: Assoc. Prof. Dr. Katya Nikolova Todorova, MD, PhD

1. General presentation of the procedure

The presented set of materials complies with the requirements of the procedure for acquiring the educational and scientific degree "doctor" according to the Regulations of the Medical University - Pleven and includes all necessary documents. I have no conflict of interest in this procedure.

2. Brief biographical data about the doctoral student

Dr. Victoria Tsvetanova Tsvetkova was born in 1994 in the town of Teteven. She completed her secondary education in 2013 at the specialized language school Ekzarh Yosif I in Lovech with an excellent grade of 5.90 and a French and English profile. In 2019, she graduated as a medical doctor at Medical University of Pleven with excellent grades. In 2020, she was enrolled as a part-time doctoral student at the Sector of Endocrinology and Metabolic Diseases at the Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology at MU-Pleven with a study period of 4 years, and subsequently the doctoral program was extended by one year. She obtained a specialty in Endocrinology and Metabolic Diseases in 2024.

She is a member of the Bulgarian Society of Endocrinology, Bulgarian Medical Union - Pleven Regional College. He is fluent in written and spoken English and French (level B2).

3. Relevance of the topic

The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 represents a global health challenge with far-reaching consequences not only on the respiratory system, but also on a number of other organs and regulatory systems, including the immune and endocrine systems. Accumulating clinical and experimental data indicate that SARS-CoV-2 infection is closely associated with disturbances in glucose homeostasis, insulin secretion and sensitivity, and with the onset or exacerbation of metabolic diseases. However, the mechanisms by which the virus affects pancreatic β -cells and β -cell function are still not fully understood.

There is a lack of national studies that systematically and comprehensively examine β -cell function, insulin resistance, and immune-inflammatory mechanisms in patients who have had COVID-19. Worldwide, there is also a limited number of large-scale and integrative studies aimed at the fundamental pathophysiological mechanisms linking SARS-CoV-2 infection with β -cell dysfunction. In this regard, I find the topic of the dissertation work aimed at studying β -cell function in the context of COVID-19 to be very relevant.

4. Structure of the dissertation work

The dissertation is written in a clear and methodologically consistent form, in a volume (524 pages) exceeding the requirements for the educational and scientific degree "doctor", illustrated with 165 figures and 144 tables and includes the following main sections: "Contents" (4 pages), "Abbreviations used" (2 pages), "Introduction" (2 pages), "Literature review" (49 pages), "Aim and tasks" (2 pages), "Material and methods" (15 pages), "Results and discussion" (343 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 dissertation is logically sound and provides a consistent and reasoned presentation of the

scientific research. The bibliography includes a significant number of literary sources (463), the majority of which are in Latin and cover current publications from recent years.

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

5. Evaluation of the dissertation work

The introduction emphasizes the multiorgan nature of COVID-19, the bidirectional relationship between infection and patients' metabolic status, and the role of immune inflammation in glucose homeostasis disorders. The existing knowledge gap regarding pancreatic β -cell damage by SARS-CoV-2 and the associated metabolic disorders is highlighted.

The literature review provides an in-depth analysis of current scientific data on the anatomy, function and plasticity of pancreatic β -cells, the mechanisms of β -cell dysfunction, as well as the role of immunoinflammatory processes, oxidative stress and virus-induced hypoxia. In particular, the interactions between SARS-CoV-2 and pancreatic cells, possible mechanisms of β -cell damage, as well as the relationship between COVID-19, insulin resistance and emerging carbohydrate disorders are discussed in detail.

The aim of the dissertation is clearly formulated and corresponds to the title of the dissertation. To achieve this aim, 12 tasks have been formulated. They meet the main objective of the study, namely to assess the impact of SARS-CoV-2 infection on pancreatic β -cell function, glucose homeostasis and insulin resistance, as well as to analyze the role of immunoinflammatory, oxidative and hypoxic mechanisms in the genesis of the observed metabolic disorders in patients who have had COVID-19.

Materials and Methods: For the purposes of this dissertation, Dr. Tsvetkova conducted a prospective, observational study design, including patients with active COVID-19, as well as those who had previously been infected, selected according to clearly defined inclusion and exclusion criteria. The control group was 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 β -cell function and metabolic status. All ethical requirements were met, including signing of informed consent by the participants and approval by a competent ethics committee. Clinical, laboratory and instrumental research methods were optimally selected. Adequate statistical analysis was used.

In the section "**Results and Discussion**" the changes in carbohydrate and lipid metabolism, the characteristics of the inflammatory and immune status, oxidative stress, markers of hypoxia and indicators of pancreatic α - and β -cell function are sequentially presented and discussed. Surrogate indices for β -cell function and insulin resistance are analyzed, as well as the role of adipocytokines and other hormonally active molecules related to glucose homeostasis. The

results are illustrated with figures and tables. After each subsection, a discussion is made, in which the obtained data are compared in a relevant and reasoned manner with modern literary sources.

Particularly valuable are the analyses related to the comprehensive assessment of β -cell function in the context of COVID-19, as well as the consideration of immunoinflammatory and hypoxic mechanisms as key factors for the development of insulin resistance and disorders in glucose homeostasis. These analyses emphasize the scientific originality and interdisciplinary nature of the dissertation work.

Risk factors for the likelihood of developing diabetes in the context of exposure to SARS-CoV-2 include both non-modifiable factors, such as older age (≥ 54.5 years), and a wide range of biochemical, immunological and metabolic indicators and indices. Among the immunological parameters with the best discriminatory ability regarding the risk of developing diabetes, IL-7, IFN- γ , HCF-D and 8-epi-PGF2 α stand out. The proinflammatory mediators IL-17A and TNF- α also demonstrate a significant risk role, as do the markers reflecting the participation of the cell-mediated immune response – CD4+ and CD8+, which emphasizes the role of immune dysregulation in the pathogenesis of COVID-associated metabolic disorders.

Additionally, the cellular hypoxia marker HIF-1 α and the oxidative stress marker 8-epi-PGF2 α demonstrate a clearly expressed risk effect, pointing to the involvement of hypoxia-mediated and redox-dependent mechanisms in the development of post-infectious metabolic dysregulation.

Metabolic indicators reveal the significant risk role of fasting plasma glucose, which emerges as a risk factor for COVID-associated diabetes even at relatively low values (≥ 5.85 mmol/L). In addition, indicators reflecting pancreatic α - and β -cell function – C-peptide, glucagon, and GP-73 – also demonstrated a significant association with the risk of developing the disease, which highlights the complex nature of pancreatic dysfunction in the post-COVID period.

The risk role of an additional ratio for assessing β -cell function – the C-peptide/glucose ratio, which reflects the balance between insulin secretion and glycemic load – was also studied. The established threshold value above which the risk increases is 0.0985.

The adiponectin/leptin ratio was also analyzed as an integral indicator of adipocyte function and insulin sensitivity. ROC analysis shows that values of the adiponectin/leptin ratio above 0.722 are associated with an increased risk of developing diabetes during and after COVID-19.

The self-criticism of the doctoral student, pointing out some limitations/shortcomings of the dissertation work, is striking.

The twelve conclusions drawn are in accordance with the results obtained and follow the tasks set in the dissertation.

I agree with the **contributions** of the dissertation, which are divided into two categories: of a scientific-theoretical nature (6) and of a scientific-practical nature (4).

The assessment of β -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, is of original nature. The established relationships contribute to a better understanding of the pathophysiological mechanisms by which COVID-19 may induce or exacerbate β -cell dysfunction and insulin resistance.

Also of original nature are the results of 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 occurred. Also of contributing nature are the results related to the assessment of oxidative stress and antioxidant protection, as well as their participation in disorders of insulin secretion and sensitivity.

The original results of the dissertation should also include the survey conducted to assess the quality of life in patients who have had COVID-19 with newly emerging metabolic disorders, carried out using a validated questionnaire.

Important for both the national and international scientific community are the results reflecting the interrelationships between β -cell function, adipocytokines and other hormonally active molecules relevant to glucose homeostasis. The analysis of the strength of the risk effect of the studied indicators further emphasizes the practical significance of the dissertation work and its applicability in clinical practice.

The study can be defined as pioneering for the country, as it provides systematized and original data on β -cell function, metabolic disorders, and quality of life in patients who have recovered from COVID-19, in the context of metabolic risk.

6. Dissertation summary and publication related to the dissertation work

The abstract is fully sufficient in content and quality to present the main results achieved in the dissertation. The doctoral student has attached to the documentation 5 full-text publications (three - in journals referenced in World databases, two of which with IF), as well as 4 reports in congresses related to the dissertation work. The attached list meets and exceeds the requirements of MU-Pleven for acquiring the educational and scientific degree "doctor".

7. Critical remarks and recommendations

I have no critical remarks or recommendations regarding the scientific research conducted and the materials provided to me.

In conclusion, the dissertation I reviewed, dedicated to a relevant and socially significant topic, reflects a profound and valuable scientific work. The research work carried out is among the first of its kind in Bulgaria and contributes significantly to expanding the existing knowledge in the field of endocrinology and metabolic disorders in the context of COVID-19. I believe that the work meets the requirements of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ADSRB), the Regulations for its implementation and the Regulations for the Development of the Academic Staff at MU-Pleven for the acquisition of the scientific and educational degree "doctor" and I vote **positively** for the award of this degree to Dr. **Victoria Tsvetanova Tsvetkova**.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

16.Apr.2026

Reviewer:
prof. Mira Siderova, MD, PhD