

**СТАНОВИЩЕ**

от доц. Антоанета Трифонова Гатева, д.м.н.,

Катедра по вътрешни болести, Медицински Университет - София,

**Професионално направление:** Медицина

**Докторска програма:** "Ендокринология и болести на обмяната", шифър 03.01.16

**Автор:** д-р Виктория Цветанова Цветкова

**Форма на докторантурата:** задочна

**Катедра:** Катедра по кардиология, пулмология и ендокринология; **Сектор:** Ендокринология и болести на обмяната

**Тема:** „Промени в панкреасната бета-клетъчна функция при КОВИД-19”

**Научен ръководители:** доц. д-р Катя Н. Тодорова, дм, Ръководител Сектор по Ендокринология и болести на обмяната, към Катедра Кардиология, пулмология и ендокринология, Факултет „Медицина“ МУ-Плевен, Началник Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „д-р Георги Странски“ – Плевен.

**Общо представяне на процедурата и докторанта**

Д-р Виктория Цветанова Цветкова е родена 1994 г. в гр. Тетевен, обл. Ловеч. Завършила е средното си образование през 2013 г. В профилирана езикова гимназия Екзарх Йосиф I град Ловеч с отличен успех 5.90 и профил френски и английски език. През 2019 г. е завършила висшето си образование в МУ Плевен със среден успех от следването: отличен 5.86 и среден успех от държавните изпити: отличен 6.00.

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. Зачислена е за задочна докторантура с база за практическо обучение УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, считано от 26.10.2020 г. със срок на обучение 4 години, като в последствие е гласувано удължаване на срока на докторантурата с една година до 26.10.2025 г.

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

#### Представяне на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд е посветен на един от най-актуалните и бързо развиващи се проблеми в съвременната медицина – взаимодействието между инфекциозните заболявания и метаболитната регулация, с акцент върху влиянието на SARS-CoV-2 върху панкреасната  $\beta$ -клетъчна функция и глюкозната хомеостаза. В условията на глобалната пандемия от COVID-19, довела до значителна заболеваемост и смъртност, все по-голямо значение придобиват дългосрочните метаболитни последици от инфекцията, включително развитието на нововъзникнал захарен диабет и задълбочаването на вече съществуващи метаболитни нарушения.

Метаболитните заболявания, като затлъстяване, метаболитен синдром и захарен диабет, отдавна се разглеждат не само като рискови фактори за по-тежко протичане на инфекциозни заболявания, но и като състояния, които могат да бъдат повлияни и модифицирани от самата инфекция. В този контекст COVID-19 предоставя уникален модел за изследване на сложните взаимовръзки между имунната активация, възпалителните процеси и метаболитната хомеостаза. В основата на тези процеси стои сложна мрежа от патофизиологични механизми, включващи директно вирусно въздействие върху клетките, системен възпалителен отговор, оксидативен стрес, нарушения в микроциркулацията и клетъчна хипоксия. Все по-голямо внимание се отделя на ролята на панкреасните  $\beta$ -клетки, които са отговорни за синтеза и секрецията на инсулин и играят ключова роля в поддържането на глюкозната хомеостаза. Данни от експериментални и клинични проучвания предполагат, че тези клетки могат да бъдат директно или индиректно засегнати от SARS-CoV-2, което води до нарушена инсулинова секреция и развитие на метаболитна дисрегулация.

Паралелно с това, инсулиновата резистентност се очертава като централен елемент в патогенезата на COVID-19–асоциираните метаболитни нарушения. Възпалителните цитокини, отделяни в хода на инфекцията, могат да нарушат инсулиновата сигнализация и да доведат до намалена чувствителност на периферните тъкани към инсулина. Това състояние, комбинирано с потенциална  $\beta$ -клетъчна дисфункция, създава условия за развитие на хипергликемия и захарен диабет.

Особено важно е да се отбележи, че тези процеси не се ограничават само до острата фаза на заболяването. Все по-често се описват дългосрочни метаболитни последствия при пациенти, преболедували COVID-19, което поставя въпроса за необходимостта от продължително проследяване и оценка на метаболитния статус. В този смисъл COVID-19 може да се разглежда не само като остро инфекциозно заболяване, но и като потенциален тригер за хронични метаболитни нарушения.

В светлината на тези данни изследването на промените в панкреасната  $\beta$ -клетъчна функция при COVID-19 придобива особена значимост. По-доброто разбиране на механизмите, чрез които SARS-CoV-2 влияе върху глюкозната регулация, би могло да допринесе за разработването на по-ефективни стратегии за диагностика, лечение и превенция на метаболитните усложнения, свързани с инфекцията.

Настоящият дисертационен труд е насочен именно към този проблем, като си поставя за цел да изследва комплексните взаимодействия между вирусната инфекция,  $\beta$ -клетъчната функция и инсулиновата чувствителност, както и да оцени тяхното значение за развитието на нарушения във въглехидратната обмяна. Подобен подход има потенциала да обогати съществуващите научни знания и да допринесе за по-доброто разбиране на имунометаболитните процеси, свързани с COVID-19.

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“ (63 стр.), „Цел и задачи“ (2 стр.), „Материал и методи“ (33 стр.), „Резултати и обсъждане“ (369 стр.),

„Ограничения на изследването“ (1 стр.), „Заключение“ (3 стр.), „Изводи“ (2 стр.), „Приноси“ (1 стр.), „Публикации и научни участия“ (1 стр.) и „Библиография“ (52 стр.). Структурата на труда е логически издържана и осигурява последователно и аргументирано представяне на научното изследване.

Изложението се отличава с яснота, точност и професионализъм, като използваната терминология е коректна, а езикът – граматически издържан. Представени са общо 165 фигури и 144 таблици, които нагледно и в логична последователност илюстрират постигнатите резултати. Структурата и оформлението на дисертационния труд напълно съответстват на нормативните изисквания на Медицински университет – Плевен.

#### **Актуалност на тематиката:**

Актуалността на темата е изключително висока. Натрупаните международни данни от последните години, включително големи кохортни проучвания, показват, че COVID-19 е свързан с повишен риск от развитие на нововъзникнал захарен диабет, като този риск може да се увеличи с 30–60% в рамките на първата година след инфекцията. Важно е да се има предвид наличието на хетерогенност в клиничната изява на диабета след COVID-19, включително форми, които комбинират характеристики на тип 1 и тип 2 диабет. Тези наблюдения подкрепят хипотезата за директно и индиректно въздействие на вируса върху  $\beta$ -клетките.

В този контекст дисертационният труд се вписва напълно в съвременните научни търсения, като предлага комплексен анализ на  $\beta$ -клетъчната функция в различни фази на инфекцията. Особено ценен е фактът, че авторът разглежда не само класическите метаболитни показатели, но и широк спектър от имунологични и оксидативно-стресови маркери, което позволява интегриран подход към проблема.

Пандемията от COVID-19 се оказва огромно предизвикателство за здравните специалисти в световен мащаб, тъй като се оказва, че SARS-CoV-2 инфекцията засяга не само дихателните пътища, но и редица други органи и системи, вкл. и ендокринната и може да доведе до сериозни метаболитни

усложнения, като по този начин влошава значително прогнозата на засегнатите пациенти. От практическа гледна точка изключителен интерес представлява до колко нарушенията във въглехидратната обмяна са свързани с директна увреда на бета-клетките от вируса, изява или влошаване на инсулинова резистентност или са в резултат на имунни механизми и освобождаване на възпалителни маркери. В този смисъл дисертационният труд на д-р Виктория Цветкова притежава съществена научна и практическа значимост, тъй като е насочен към актуален и социално значим проблем – въздействието на COVID-19 върху  $\beta$ -клетъчната функция и метаболитната хомеостаза. Проучване с подобен дизайн и обхват е сред първите по рода си за България и допринася за разширяване на съществуващите познания в международен аспект.

Формулировката на **темата** на дисертационния труд се отличава с яснота и прецизност и отразява актуалните направления на научни изследвания в областта на ендокринологията и метаболитните нарушения в контекста на COVID-19 — заболяване, което запазва своето дългосрочно значение за общественото здраве.

В раздел „**Въведение**“ авторът аргументира значимостта на проблема, като посочва съществуващите противоречия и непълнотата в научните данни относно директното и индиректното увреждане на панкреасните  $\beta$ -клетки от SARS-CoV-2, което логично обосновава необходимостта от провеждане на настоящото изследване.

**Литературният обзор** е актуален и целенасочен като последователно разглежда анатомията, ембриологията и физиологията на бета клетките, тяхната функционална хетерогенност и възможности за регенерация, дедиференциация, редиференциация и трансдиференциация. Особено внимание е отделено на бета клетъчната дисфункция и различните етиологични фактори за възникването ѝ, включително ролята на цитокините, директните ефекти на SARS-CoV-2 инфекцията и ролята на главните и допълнителните фактори за навлизането на вируса в клетката. Анализирани са и потенциалните механизми на бета-клетъчно увреждане, както и двупосочната връзка между хипергликемията и COVID-19. Така представените литературни данни и наличните в тях противоречия

обосновават необходимостта от провеждане на представеното дисертационно изследване.

**Целта** на дисертационния труд е формулирана ясно, точно и коректно. Тя съответства напълно на заглавието на дисертацията, както и на постановката на проведеното проучване. Задачите са единадесет на брой и адекватно отразяват поставената цел и проверка на представената хипотеза - Причинява ли вируса SARS-CoV-2 Захарен диабет?

В раздела "**Методи и материали**" подробно са отразени: дизайна на проучването; начин на набиране на пациентите с критерии на включване и изключване; изследвани показатели. Стриктният подбор на обхванатия контингент по стандартизирани критерии гарантира надеждността на получените резултати. Методите на отделните клиничко-лабораторни показатели, както и на използваните дефиниции са прецизно описани. Достоверността на получените резултати е доказана чрез прилагането на съвременни и адекватни методи за статистическа обработка.

Разделът "**Резултати и обсъждане**" съдържа отделните аспекти на дисертационната разработка и са представени, следвайки логиката на поставените за изпълнение на целта задачи. Разгледани са общата клинична и метаболитна характеристика на изследваната популация, включително показатели за въглехидратния и липидния метаболизъм, чернодробната функция, възпалителния и имунния статус, оксидативния стрес, маркерите на хипоксия и показателите за панкреасна  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетъчна функция, някои индекси за  $\beta$ -клетъчна функция и инсулинова резистентност, нива на адипоцитокени и други хормонално активни молекули, имащи отношение към глюкозната хомеостаза.

Патофизиологичната рамка, заложена в изследването, е напълно съвременна. Известно е, че SARS-CoV-2 може да инфектира панкреасните клетки чрез ACE2 рецептора и ко-рецептора TMPRSS2, което е демонстрирано в редица експериментални модели. Освен директното вирусно увреждане, ключова роля играе и т.нар. „цитокинова буря“, характеризираща се с повишени нива на IL-6, TNF- $\alpha$  и други провъзпалителни медиатори, които индуцират инсулинова резистентност

чрез нарушаване на инсулиновата сигнализация на ниво IRS-1 и PI3K/Akt път. Оксидативният стрес и митохондриалната дисфункция, както и хипоксично-индуцираните механизми (чрез HIF-1 $\alpha$ ), допълнително компрометират  $\beta$ -клетъчната функция. Всички тези механизми са разгледани и експериментално подкрепени в дисертационния труд.

Резултатите са представени ясно, логично и систематизирано, онагледени с фигури и таблици, което улеснява тяхното възприемане и сравняване. След всеки подраздел е направено обсъждане, в което получените данни са съпоставени по уместен и аргументиран начин със съвременните литературни източници.

Особено ценен принос на труда е интеграцията на имунологичните и метаболитните данни. Установените корелации между цитокини, адипокини и показатели на глюкозния метаболизъм потвърждават ролята на имунометаболизма като ключов механизъм в патогенезата на COVID-19-асоцираните метаболитни нарушения. Това съответства на съвременните концепции, според които метаболитните и имунните процеси са тясно свързани и взаимно регулиращи се.

Положителна оценка заслужава задълбоченият и интердисциплинарен подход при анализа на резултатите, както и уменията да се обединят клинични, метаболитни и имунологични данни в единна патофизиологична концепция. Формулираните хипотези и интерпретации засягат актуални и все още недостатъчно изяснени аспекти на  $\beta$ -клетъчната дисфункция в контекста на SARS-CoV-2 инфекцията.

**Изводите** са представени отделно по различните задачи и конкретно и точно и отразяват в резюме резултатите, свързани с основните и най-важни аспекти на разработката.

**Приносите** са разделени на такива с научно-теоретичен и научно-приложен характер. Повечето от приносите са оригинални и допринасят за обогатяването на цялостните познания в областта на връзката между метаболитните нарушения (в частност хипергликемията) и SARS-CoV-2 инфекцията. Научните приноси на дисертационния труд са значими и могат да бъдат обобщени като разширяване на съществуващите знания относно ролята на SARS-CoV-2 в патогенезата на метаболитните нарушения, както и

въвеждане на комплексен диагностичен подход за оценка на  $\beta$ -клетъчната функция. Резултатите имат потенциално приложение в клиничната практика, особено по отношение на ранния скрининг и проследяване на пациенти с риск от развитие на диабет след COVID-19.

**Библиографията** обхваща значителен брой литературни източници (463), като преобладаващата част от тях са на латиница и обхващат актуални публикации от последните години, което я прави достатъчно изчерпателна и съвременна.

Дисертантът има 5 публикации във връзка с дисертацията и 4 участия в национални конгреси и симпозиуми.

В заключение, дисертационният труд представлява висококачествено, оригинално и научно обосновано изследване, което допринася съществено за разбирането на сложните взаимодействия между инфекциозните и метаболитните процеси. Авторът демонстрира задълбочени знания, отлични аналитични умения и способност за интерпретация на комплексни научни данни.

#### **Заключение:**

Дисертационният труд **съдържа клинично значими научни, научно-приложни и приложни резултати, някои от които представляват оригинален принос в науката** и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ – Плевен. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Плевен за приложение на ЗРАСРБ.

С убеденост изказвам своята положителна оценка за дисертационния труд на д-р Виктория Цветанова Цветкова и **предлагам на научното жури да присадят на д-р Цветкова образователната и научна степен „Доктор“** в професионално направление „Медицина“ по научната специалност „Ендокринология и болести на обмяната“.

**На основание чл.59 от ЗЗЛД**

07.04.2026г.

Изготвил рецензията:

(Доц. А. Гатева, дмн)

## DISSERTATION REVIEW

by **Assoc. Prof. Antoaneta Trifonova Gateva, MD, PhD, DMedSci**

Department of Internal Medicine, Medical University – Sofia,

**Professional field:** Medicine

**PhD program:** “Endocrinology and Metabolic Diseases”, code 03.01.16

**Author:** Dr. Viktoria Tsvetanova Tsvetkova

**Department:** Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology;

**Sector:** Endocrinology and Metabolic Diseases

**Topic:** “Changes in pancreatic beta-cell function in COVID-19”

**Scientific supervisor:** Assoc. Prof. Katya N. Todorova, MD, PhD, Head of Sector of Endocrinology and Metabolic Diseases, Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology, Faculty of Medicine, MU–Pleven, Head of Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT “Dr. Georgi Stranski” – Pleven

### **General presentation of the procedure and the PhD candidate**

Dr. Viktoria Tsvetanova Tsvetkova was born in 1994 in Teteven, Lovech region. She completed her secondary education in 2013 at the Exarch Joseph I Specialized Language High School in Lovech with excellent results (5.90), with a profile in French and English. In 2019 she graduated from the Medical University – Pleven with an average grade from her studies of excellent (5.86) and an average grade from state examinations of excellent (6.00).

In 2020 she was enrolled as a part-time PhD student in the Sector of Endocrinology and Metabolic Diseases at the Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology at MU–Pleven. She was enrolled with a training base at UMHAT “Dr. Georgi Stranski”, starting from 26.10.2020, with a duration of 4 years, later extended by one year until 26.10.2025.

She is a member of the Bulgarian Society of Endocrinology and the Bulgarian Medical Association – Pleven Regional College. She has written and spoken proficiency in English and French (level B2).

#### Presentation of the dissertation

The presented dissertation is devoted to one of the most novel and rapidly developing problems in modern medicine – the interaction between infectious diseases and metabolic regulation, with emphasis on the influence of SARS-CoV-2 on pancreatic  $\beta$ -cell function and glucose homeostasis. In the context of the global COVID-19 pandemic, which has led to significant morbidity and mortality, increasing importance is being placed on the long-term metabolic consequences of the infection, including the development of new-onset diabetes mellitus and the worsening of already existing metabolic disorders.

Metabolic diseases such as obesity, metabolic syndrome, and diabetes mellitus have long been considered not only as risk factors for a more severe course of infectious diseases but also as conditions that can be influenced and modified by the infection itself. In this context, COVID-19 provides a unique model for studying the complex interactions between immune activation, inflammatory processes, and metabolic homeostasis. At the core of these processes lies a complex network of pathophysiological mechanisms, including direct viral effects on cells, systemic inflammatory response, oxidative stress, microcirculatory disturbances, and cellular hypoxia. Increasing attention is being paid to pancreatic  $\beta$ -cells, which are responsible for insulin synthesis and secretion and play a key role in maintaining glucose homeostasis. Data from experimental and clinical studies suggest that these cells may be directly or indirectly affected by SARS-CoV-2, leading to impaired insulin secretion and metabolic dysregulation.

At the same time, insulin resistance is emerging as a central element in the pathogenesis of COVID-19-associated metabolic disorders. Inflammatory cytokines released during infection may impair insulin signaling and reduce peripheral tissue sensitivity to insulin. This condition, combined with potential  $\beta$ -cell dysfunction, creates conditions for the development of hyperglycemia and diabetes mellitus. It is particularly important to note that these processes are not limited to the acute phase of the disease. Long-term metabolic consequences are

increasingly being described in patients who have recovered from COVID-19, raising the need for prolonged monitoring and evaluation of metabolic status. In this sense, COVID-19 can be considered not only as an acute infectious disease but also as a potential trigger for chronic metabolic disorders.

In light of these data, the study of changes in pancreatic  $\beta$ -cell function in COVID-19 acquires particular significance. A better understanding of the mechanisms by which SARS-CoV-2 affects glucose regulation could contribute to the development of more effective strategies for diagnosis, treatment, and prevention of metabolic complications associated with the infection.

The present dissertation is precisely focused on this problem, aiming to investigate the complex interactions between viral infection,  $\beta$ -cell function, and insulin sensitivity, as well as to assess their significance for the development of disorders in carbohydrate metabolism. Such an approach has the potential to enrich existing scientific knowledge and contribute to a better understanding of immunometabolic processes associated with COVID-19.

The dissertation is presented 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" (63 pages), "Aim and objectives" (2 pages), "Material and methods" (33 pages), "Results and discussion" (369 pages), "Limitations of the study" (1 page), "Conclusion" (3 pages), "Conclusions" (2 pages), "Contributions" (1 page), "Publications and scientific participations" (1 page) and "Bibliography" (52 pages). The structure of the work is logically sound and ensures a consistent and reasoned presentation of the scientific research.

The presentation is distinguished by clarity, accuracy and professionalism, as the terminology used is correct, and the language is grammatically sound. A total of 165 figures and 144 tables are presented, which clearly and in a logical sequence illustrate the achieved results. The structure and layout of the dissertation work fully comply with the regulatory requirements of the Medical University - Pleven.

## **Relevance of the topic**

The relevance of the topic is extremely high. Accumulated international data from recent years, including large cohort studies, show that COVID-19 is associated with an increased risk of developing new-onset diabetes mellitus, and this risk can increase by 30–60% within the first year after infection. It is important to consider the presence of heterogeneity in the clinical presentation of diabetes after COVID-19, including forms that combine features of type 1 and type 2 diabetes. These observations support the hypothesis of a direct and indirect effect of the virus on  $\beta$ -cells.

In this context, the dissertation work fits perfectly into modern scientific research, offering a comprehensive analysis of  $\beta$ -cell function in different phases of infection. Particularly valuable is the fact that the author considers not only classical metabolic indicators, but also a wide range of immunological and oxidative stress markers, which allows for an integrated approach to the problem.

The COVID-19 pandemic has proven to be a huge challenge for healthcare professionals worldwide, as it has been shown that SARS-CoV-2 infection affects not only the respiratory tract, but also a number of other organs and systems, including the endocrine system, and can lead to serious metabolic complications, thus significantly worsening the prognosis of affected patients. From a practical point of view, it is of great interest to what extent carbohydrate metabolism disorders are associated with direct damage to beta cells by the virus, the appearance or worsening of insulin resistance, or are a result of immune mechanisms and the release of inflammatory markers. In this sense, the dissertation of Dr. Victoria Tsvetkova has significant scientific and practical significance, as it is aimed at a current and socially significant problem - the impact of COVID-19 on  $\beta$ -cell function and metabolic homeostasis. A study with a similar design and scope is among the first of its kind in Bulgaria and contributes to expanding existing knowledge internationally.

The **formulation of the topic** of the dissertation is distinguished by clarity and precision and reflects current directions of scientific research in the field of endocrinology and metabolic disorders in the context of COVID-19 — a disease that retains its long-term importance for public health.

In the "**Introduction**" section, the author argues for the significance of the problem, pointing out the existing contradictions and incompleteness of scientific data regarding direct and indirect damage to pancreatic  $\beta$ -cells by SARS-CoV-2, which logically justifies the need to conduct the present study.

**The literature review** is up-to-date and targeted, consistently examining the anatomy, embryology and physiology of beta cells, their functional heterogeneity and possibilities for regeneration, dedifferentiation, redifferentiation and transdifferentiation. Particular attention is paid to beta cell dysfunction and the various etiological factors for its occurrence, including the role of cytokines, the direct effects of SARS-CoV-2 infection and the role of the main and additional factors for the entry of the virus into the cell. The potential mechanisms of beta cell damage are also analyzed, as well as the bidirectional relationship between hyperglycemia and COVID-19. The literature data presented in this way and the contradictions present in them justify the need to conduct the presented dissertation research.

**The aim** of the dissertation is formulated clearly, accurately and correctly. It fully corresponds to the title of the dissertation, as well as the statement of the conducted study. The tasks are eleven in number and adequately reflect the set goal and verification of the presented hypothesis - Does the SARS-CoV-2 virus cause Diabetes?

The "**Methods and Materials**" section provides a detailed description of: the study design; the method of patient recruitment with inclusion and exclusion criteria; the indicators studied. The strict selection of the covered contingent according to standardized criteria guarantees the reliability of the results obtained. The methods of the individual clinical and laboratory indicators, as well as the definitions used, are precisely described. The reliability of the results obtained has been proven through the application of modern and adequate methods for statistical processing.

The section "**Results and Discussion**" contains the individual aspects of the dissertation which are presented following the logic of the tasks set to achieve the goal. The general clinical and metabolic characteristics of the study population were examined, including indicators of carbohydrate and lipid metabolism, liver

function, inflammatory and immune status, oxidative stress, markers of hypoxia and indicators of pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell function, some indices of  $\beta$ -cell function and insulin resistance, levels of adipocytokines and other hormonally active molecules related to glucose homeostasis

The pathophysiological framework set forth in the study is completely modern. It is known that SARS-CoV-2 can infect pancreatic cells through the ACE2 receptor and the co-receptor TMPRSS2, which has been demonstrated in a number of experimental models. In addition to direct viral damage, a key role is played by the so-called "cytokine storm", characterized by increased levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and other pro-inflammatory mediators, which induce insulin resistance by disrupting insulin signaling at the level of IRS-1 and the PI3K/Akt pathway. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction, as well as hypoxia-induced mechanisms (via HIF-1 $\alpha$ ), further compromise  $\beta$ -cell function. All of these mechanisms are reviewed and experimentally supported in the dissertation.

The results are presented clearly, logically and systematized, illustrated with figures and tables, which facilitates their perception and comparison. After each subsection, a discussion is made, in which the obtained data are compared in a relevant and reasoned manner with contemporary literary sources.

A particularly valuable contribution of the work is the integration of immunological and metabolic data. The established correlations between cytokines, adipokines and indicators of glucose metabolism confirm the role of immunometabolism as a key mechanism in the pathogenesis of COVID-19-associated metabolic disorders. This is consistent with modern concepts, according to which metabolic and immune processes are closely related and mutually regulated.

The in-depth and interdisciplinary approach to the analysis of the results, as well as the ability to integrate clinical, metabolic and immunological data into a single pathophysiological concept, deserves positive evaluation. The formulated hypotheses and interpretations address current and still insufficiently understood aspects of  $\beta$ -cell dysfunction in the context of SARS-CoV-2 infection.

**The conclusions** are presented separately for the different tasks and specifically and accurately, and reflect in a summary the results related to the main and most important aspects of the development.

*The contributions* are divided into those of a scientific-theoretical and scientific-applied nature. Most of the contributions are original and contribute to the enrichment of the overall knowledge in the field of the relationship between metabolic disorders (in particular hyperglycemia) and SARS-CoV-2 infection. The scientific contributions of the dissertation are significant and can be summarized as expanding the existing knowledge about the role of SARS-CoV-2 in the pathogenesis of metabolic disorders, as well as introducing a complex diagnostic approach for assessing  $\beta$ -cell function. The results have potential application in clinical practice, especially in terms of early screening and monitoring of patients at risk of developing diabetes after COVID-19.

*The bibliography* covers a significant number of literary sources (463), the majority of which are in Latin and cover current publications from recent years, making it sufficiently comprehensive and contemporary.

The dissertation author has 5 publications related to the dissertation and 4 participations in national congresses and symposia.

In conclusion, the dissertation represents a high-quality, original and scientifically sound study that contributes significantly to the understanding of the complex interactions between infectious and metabolic processes. The author demonstrates in-depth knowledge, excellent analytical skills and the ability to interpret complex scientific data.

#### **Conclusion:**

The dissertation **contains clinically significant scientific, scientifically applied and applied results, some of which represent an original contribution to science and meet all the requirements** of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for the Implementation of the ADSRB and the Regulations of the Medical University of Pleven. The presented materials and dissertation results fully comply with the specific requirements adopted in connection with the Regulations of the Medical University of Pleven for the Implementation of the ADSRB.

With conviction, I express my positive assessment of the dissertation work of Dr. Victoria Tsvetanova Tsvetkova and I propose to the scientific jury to award Dr. Tsvetkova the educational and scientific degree "Doctor" in the professional field of "Medicine" in the scientific specialty "Endocrinology and Metabolic Diseases".

07.04.2026г.

**На основание чл.59 от ЗЗЛД**

(A. Gateva MD, PhD, DMedSci)