

СТАНОВИЩЕ

от

проф. д-р Снежанка Томова Тишева, дмн
МУ - Плевен, Началник на Клиника по кардиология,
УМБАЛ „Георги Странски“, Плевен

Относно: дисертационен труд на тема: „Промени в панкреасната бета - клетъчната функция при Ковид-19 "на д-р Виктория Цветанова Цветкова , задочен докторант към « Катедра по кардиология, пулмология и ендокринология“ при МУ-Плевен. За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ Област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“ Професионално направление 7.1. „Медицина“ "Ендокринология и болести на обмяната"

Научен ръководител: доц. д-р Катя Н. Тодорова, дм

Със Заповед на Ректора на МУ Плевен № 2915/26.9.23 съм определена за член на научното жури за защита на научния труд за придобиване на ОНС „Доктор“ на д-р Виктория Цветанова Цветкова. Становището е изготвено в съответствие със Закона за развитието на академичния състав на Република България и Правилника за приложение на този закон в Медицински Университет – Плевен. Нямам конфликт на интереси с автора.

I. 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).

II. СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИЯТА:

Дисертационният труд съдържа 524 машинописно написани страници и е онагледен с 165 фигури и 144 таблици. Библиографията обхваща 463 литературни източника, от които 4 са на кирилица и 459 на латиница.

Авторефератът съдържа 94 печатни страници и отговаря на всички изисквания, като представя твърде подробно съдържанието на дисертационния труд. Докторантката е представила 5 публикации – 3 на английски език и 2 на български- статиите са свързани с тематиката на дисертационния труд .

Тема: Настоящият дисертационен труд изследва промените в панкреасната β -клетъчна функция при пациенти с Ковид-19, като се разглежда връзката между инфекцията, метаболитните нарушения и развитието на нарушения в глюкозния метаболизъм. Основен акцент в изследването е поставен върху ролята на оксидативния стрес като потенциален механизъм, свързващ инфекцията със засягането на β -клетъчната функция.

В рамките на проучването са анализирани клинични, биохимични и метаболитни показатели при различни групи пациенти, включително пациенти с Ковид-19, пациенти с метаболитен синдром и контролна група. Оценени са параметри на въглехидратния метаболизъм, маркери на оксидативен стрес и показатели за β -клетъчна функция, с цел да се установят възможни патофизиологични връзки между инфекцията със SARS-CoV-2 и нарушената глюкозна хомеостаза.

Представеният литературен обзор е изчерпателен и представлява нужната основа за разгръщането на научното проучване. Литературният обзор е подробен, Дисертантът аналитично разглежда информацията в него и въз основа на нея определя и целта на разработката. Всичко това демонстрира детайлизираните и задълбочени познания на д-р Цветкова по проблема .

Резултати показват, че нарушенията в β -клетъчната функция при пациенти с Ковид-19 са по-тясно свързани с хроничния оксидативен стрес и съпътстващите метаболитни нарушения, отколкото с преходната хипоксия, наблюдавана по време на острата инфекция. Тези данни допринасят за по-доброто разбиране на механизмите, чрез които Ковид-19 може да повлияе върху глюкозния метаболизъм и риска от развитие или влошаване на диабет.

Резултатите от дисертационния труд имат значение за по-доброто разбиране на метаболитните последици от инфекцията със SARS-CoV-2 и могат да бъдат полезни при оценката на риска и проследяването на пациенти след прекаран Ковид-19.

Изводи: Авторката е извела 10 основни извода, които обобщават, че:

1. Иммунната дисрегулация при COVID-19 се характеризира с комплексни нарушения в имунорегулаторната ос, включващи едновременно провъзпалителни и регулаторни цитокини, което надхвърля класическата концепция за „цитокинова буря“.
2. Установеният дисбаланс в оста IL-7/IL-10, характеризиращ се с повишени нива на IL-7 и несъответстващ регулаторен отговор на IL-10, насочва към персистираща нарушена имунна хомеостаза, поддържаща хроничен възпалително-метаболически фон в острия и пост-COVID фазата.
3. Провъзпалителните цитокини TNF- α и IL-17A се асоциират с ИП, докато потискането на IFN- γ след преболедуване насочва към пост-COVID Th1-дисфункция и променен имуноен баланс.
4. Установените връзки между цитокиновия профил, глюкозната хомеостаза, β -клетъчната функция и ИП подкрепят имуномедиран механизъм на метаболитната дисрегулация и концепцията за COVID-19 като имунометаболически тригер за панкреасно засягане.
5. При преболедалите лица с нововъзникнали нарушения във ВХ обмяна се очертава хетерогенен имуновъзпалителен профил, вариращ според клиничния метаболитен фенотип, което предполага наличие на различни, но взаимосвързани патогенетични пътища.
6. Клетъчно-медиираният имуноен отговор има съществено участие за панкреасното засягане, като CD4⁺- и CD8⁺-свързаните механизми участват диференцирано в регулаторните процеси, α - и β -клетъчната дисфункция.
7. Оксидативният стрес и вирус-индуцираната клетъчна хипоксия, медиирани чрез HIF-1 α , се очертават като ключови механизми, свързващи възпалението, метаболитния стрес и β -клетъчната дисфункция в острия и пост-COVID фазата.
8. ИП представлява доминиращ метаболитен дефект при COVID-19 и може да персистира след преболедуване, като комбинираното използване на различни сурогатни индекси осигурява по-пълна оценка на метаболитните нарушения.
9. Адипоцитната дисфункция и нарушенията в инкретиновата и чернодробно-метаболическата регулация допринасят за поддържането на продължителен имунометаболически континуум след SARS-CoV-2 инфекцията.

ROC анализът идентифицира комплексен профил от клинични, метаболитни и имунологични показатели, асоциирани с повишен риск от развитие на ЗД в контекста на SARS-CoV-2 инфекция – както по време на активното заболяване, така и в пост-COVID периода, което има значение за ранна рискова стратификация

Приноси: Представени са 6 оригинални **научно-теоретични приноси** на дисертационния труд, които аз приемам, че имат важно клинично значение.

Обособени са 4 **научно-приложни приноси**, които са важни за научния и клиничен опит в съвременното лечение.

П.ЗАКЛЮЧЕНИЕ: На основание горесцитираните факти, считам, че представеният дисертационен труд на тема „**Промени в панкреасната бета -клетъчната функция при Ковид-19**“ е авторска разработка на д-р **Виктория Цветкова**, която се отличава с оригиналност, аналитичност и клинична значимост. Резултатите на кандидатката са несъмнен принос към научната литература в сферата на ендокринологията и вътрешните болести на територията на страната. Докторантката показва, че може да провежда самостоятелно комплексни научни проучвания.

Изложените аргументи са база да оценя настоящия научен труд положително и убедено приканвам уважаемите членове на Научното жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Виктория Цветкова.

15.04.26г.г.

Гр. Плевен

На основание чл.59 от ЗЗЛД
Изготвил:

Проф. Снежанка Тишева, дмн.

STATEMENT

by

Prof. Dr. Snezhanka Tomova Tisheva, MD, PhD

MU - Pleven, Head of the Cardiology Clinic,

University Hospital "Georgi Stranski", Pleven

Regarding: dissertation on the topic: "Changes in pancreatic beta-cell function in Covid-19" by Dr. Viktoria Tsvetanova Tsvetkova, part-time doctoral student at the "Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology" at MU-Pleven

For the award of the educational and scientific degree "Doctor" Field of higher education 7. "Healthcare and Sports" Professional field 7.1. "Medicine" "Endocrinology and Metabolic Diseases"

Scientific supervisor: Assoc. Prof. Dr. Katya N. Todorova, MD

By Order of the Rector of the Medical University of Pleven No. 2915/26.9.23, I have been appointed as a member of the scientific jury for the defense of the scientific work for the acquisition of the ONS "Doctor" of Dr. Viktoria Tsvetanova Tsvetkova. The opinion was prepared in accordance with the Law on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria and the Regulations for the Application of this Law at the Medical University - Pleven. I have no conflict of interest with the author.

I. Presentation of the procedure and the doctoral student

Dr. Viktoria Tsvetanova Tsvetkova was born in 1994 in the town of Teteven, Lovech region.

She completed her secondary education in 2013 at the specialized language high school "Ekzarh Yosif I" in the town of Lovech with an excellent grade of 5.90 and a profile of French and English. In 2019, she completed her higher education at the Medical University of Pleven with an average grade of excellent 5.86 and an average grade of excellent 6.00 in the state exams.

In 2020, she was enrolled as a part-time doctoral student in the Sector of Endocrinology and Metabolic Diseases at the "Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology" at the Medical University of Pleven. She was enrolled for part-time doctoral studies with a practical training base at the University Hospital "Dr. Georgi Stranski", starting from 26.10.2020 with a study period of 4 years, and subsequently it was voted to extend the term of the doctoral studies by one year until 26.10.2025.

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

II. STRUCTURE OF THE DISSERTATION:

The dissertation contains 524 typewritten pages and is illustrated with 165 figures and 144 tables. The bibliography includes 463 literary sources, of which 4 are in Cyrillic and 459 in Latin.

The abstract contains 94 printed pages and meets all requirements, presenting the content of the dissertation in great detail. The doctoral student has submitted 5 publications - 3 in English and 2 in Bulgarian - the articles are related to the topic of the dissertation.

Topic: The present dissertation investigates the changes in pancreatic β -cell function in patients with Covid-19, examining the relationship between infection, metabolic disorders and the development of disorders in glucose metabolism. The main emphasis in the study is placed on the role of oxidative stress as a potential mechanism linking infection with the impairment of β -cell function.

The study analyzed clinical, biochemical and metabolic parameters in different groups of patients, including patients with Covid-19, patients with metabolic syndrome and a control group. Carbohydrate metabolism parameters, oxidative stress markers and β -cell function indicators were assessed in order to establish possible pathophysiological links between SARS-CoV-2 infection and impaired glucose homeostasis.

The presented literature review is comprehensive and constitutes the necessary basis for the development of the scientific study. The literature review is detailed, the dissertation author analytically examines the information in it and based on it determines the purpose of the work. All this demonstrates Dr. Tsvetkova's detailed and in-depth knowledge of the problem.

Results show that disorders in β -cell function in patients with Covid-19 are more closely related to chronic oxidative stress and concomitant metabolic disorders than to the transient hypoxia observed during the acute infection. These data contribute to a better understanding of the mechanisms by which Covid-19 may affect glucose metabolism and the risk of developing or worsening diabetes.

The results of the dissertation are important for a better understanding of the metabolic consequences of SARS-CoV-2 infection and may be useful in risk assessment and follow-up of patients after Covid-19.

Conclusions: The author has drawn 10 main conclusions, which summarize that:

1. Immune dysregulation in COVID-19 is characterized by complex disorders in the immunoregulatory axis, involving both pro-inflammatory and regulatory cytokines, which goes beyond the classic concept of a “cytokine storm”.

2. The established imbalance in the IL-7/IL-10 axis, characterized by elevated levels of IL-7 and an inappropriate regulatory response to IL-10, points to a persistent impaired immune homeostasis, maintaining a chronic inflammatory-metabolic background in the acute and post-COVID phase.
3. The pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-17A are associated with IR, while suppression of IFN- γ after recovery points to post-COVID Th1 dysfunction and altered immune balance.
4. The established relationships between the cytokine profile, glucose homeostasis, β -cell function and IR support an immune-mediated mechanism of metabolic dysregulation and the concept of COVID-19 as an immunometabolic trigger for pancreatic involvement.
5. In recovered individuals with new-onset disorders in BX metabolism, a heterogeneous immunoinflammatory profile is outlined, varying according to the clinical metabolic phenotype, which suggests the presence of different but interconnected pathogenetic pathways.
6. The cell-mediated immune response has a significant contribution to pancreatic involvement, with CD4⁺- and CD8⁺-related mechanisms differentially involved in regulatory processes, α - and β -cell dysfunction.
7. Oxidative stress and virus-induced cellular hypoxia, mediated through HIF-1 α , emerge as key mechanisms linking inflammation, metabolic stress and β -cell dysfunction in the acute and post-COVID phase.
8. IR is a dominant metabolic defect in COVID-19 and may persist after recovery, with the combined use of various surrogate indices providing a more complete assessment of metabolic disorders.
9. Adipocyte dysfunction and disorders in incretin and liver-metabolic regulation contribute to the maintenance of a prolonged immunometabolic continuum after SARS-CoV-2 infection.

ROC analysis identifies a complex profile of clinical, metabolic and immunological indicators associated with an increased risk of developing diabetes in the context of SARS-CoV-2 infection - both during active disease and in the post-COVID period, which is important for early risk stratification

Contributions: 6 original scientific and theoretical contributions of the dissertation work are presented, which I assume to have important clinical significance.

4 scientific and applied contributions are distinguished, which are important for the scientific and clinical experience in modern treatment.

II.CONCLUSION: Based on the above-cited facts, I believe that the presented dissertation on the topic "Changes in pancreatic beta-cell function in Covid-19" is an author's work of

Dr. Victoria Tsvetkova, which is distinguished by originality, analyticality and clinical significance. The candidate's results are an undoubted contribution to the scientific literature in the field of endocrinology and internal diseases in the country. The doctoral student shows that she can independently conduct complex scientific research.

The presented arguments are the basis for me to evaluate the present scientific work positively and I confidently invite the esteemed members of the Scientific Jury to award the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Victoria Tsvetkova.

15.04.26

City of Pleven

Prepared by:

Prof. Snezhanka Tisheva, MD, PhD, DMSc

На основание чл.59 от ЗЗЛД