

## РЕЦЕНЗИЯ

от

Доц. д-р Лалка Рангелова, дм  
Отдел "Храни и хранене", Национален център по общественото здраве и  
анализи

**ОТНОСНО:** Дисертационен труд

**НА ТЕМА:** "Молекулярно-генетични маркери за оценка усвояването на хранителни вещества"

**ДОКТОРАНТ:** Елена Йорданова Кузова

**НАУЧНА СТЕПЕН:** присъждане на научна и образователна степен „Доктор“

**ДОКТОРСКА ПРОГРАМА:** "Хранене и диететика", област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“.

### 1. КРАТКА ОБРАЗОВАТЕЛНА И ПРОФЕСИОНАЛНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ДОКТОРАНТА

През:

- 2006 год. Елена Йорданова Кузова е завършила с отличие, четиригодишна програма за бакалавър по Биология и химия в ПУ „Паисий Хилендарски“;
- 2009 год. получава диплома магистър по Биотехнологии към същия университет;
- 2015 год. е зачислена за редовен докторант в Национален център за общественото здраве и анализи;
- от края на 2019 год. е назначена на настоящата си позиция като асистент в отдел „Приложна геномика и ГМО“ на НЦОЗА.

Преминала е 5 специализирани курса за обучение, свързани с професионалните си ангажиманти.

Автор е на обучителен материал поместен на сайта на НЦОЗА – Нутригенетични тестове за научна и комерсиална употреба.

Владее английски и немски език.

## *2. АКТУАЛНОСТ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД*

Темата на представения за рецензия труд «Молекулярно-генетични маркери за оценка усвояването на хранителни вещества» е актуална и практически значима.

Въвеждането на молекулярно-генетични биомаркери позволява индивидуална оценка на метаболитните пътища и поведението на основните ензими, отговорни за преобразуване на хранителните вещества. Това от своя страна обогатява нутригенетичния информационен фонд, а панелите от добре изучени генни варианти и тяхното взаимодействие с нутриентите, могат да послужат за изготвяне на прецизни персонализирани хранителни режими. В последното десетилетие постиженията на генетиката на храненето позволяват както развитието на хранителната епидемиология, така и индивидуалния подход при хора и групи от хора с определен риск от развитие на неблагоприятни здравословни състояния.

Проучвания на българската популация, доказват изключително нисък прием на омега 3-мастни киселини, поради ниска консумация на риба. Тези констатации и липсата на данни за България относно генетичните варианти на *FADS1* са предпоставка за провеждане на задълбочени проучвания, както на рискови групи, например пациенти със сърдечно-съдови заболявания, дислипидемии или хранителен дефицит на LC-PUFAs, така и при здрави хора, което определя и целта на настоящия труд.

## *3. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД*

Дисертационният труд е представен на 180 машинописни страници и включва следните раздели: въведение (2 стр.), литературен обзор (52 стр.), цел и задачи (1 стр.), материали и методи (15 стр.), резултати и дискусия (80 стр.), обобщения (5 стр.), изводи (2 стр.), приноси (1 стр.), литературни източници (13 стр.), и приложения (11 стр.).

Дисертационният труд е онагледен с 32 фигури и 22 таблици. Литературните източници са 178, от които 6 на български език.

Елена Кузова е съавтор в 4 научни публикации, свързани с научната тематика на работата, представени са и 5 участия в научни форуми.

## *4. ОЦЕНКА НА ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР*

Литературният обзор аргументира избора на темата и на използваните методи. Заема общо 52 стр. и включва 9 теми: 1. Хранителни липиди и мазнини, постъпващи с

храната. 2. Метаболизъм и ключови ензими при трансформация на есенциални мастни киселини. 3. Гени, участващи в метаболизма на омега-3 и омега-6 мастни киселини. 4. Нутригенетика и нутригеномика - бързоразвиващи се интердисциплинарни науки. 5. Нутригенетика и нутригеномика - поглед в миналото. 6. Нутригенетични взаимодействия, свързани с метаболизма на есенциалните мастни киселини. 7. Генетични варианти на *FADS1* и *FADS2* гени при определянето на хранителните нужди от омега-3 и омега-6 мастни киселини. 8. Генетични варианти във *FADS* гените и тяхната роля за развитие на различни заболявания при хората. 9. Модифициране на хранителното поведение чрез използване на генетична информация. Материалът е написан компетентно и проличава добрата подготовка на автора. Литературната справка е богата, целенасочено подбрана и покриваща целия спектър проблеми, засегнати в дисертационния труд.

#### 5. ОЦЕНКА НА ФОРМУЛИРАНИТЕ ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Целта на дисертационния труд и петте задачи за нейното постигане са адекватно и точно формулирани. Да се определи потенциала на дадения единичен нуклеотиден полиморфизъм *rs174547* като молекулярно-генетичен маркер при метаболизма на наситените и ненаситените мастни киселини, постъпили с храната и да се разработи молекулярно-генетичен метод за неговата детекция.

Задачите са представени в 5 основни групи и дават възможност да се верифицира / валидира метода за детекция: 1. Да се разработи и валидира подходяща молекулярно-генетична методология за генотипиране на *rs174547*. 2. Да се определи генотипа на доброволци спрямо генетичния вариант *rs174547* във *FADS1* гена. 3. Да се определи честотата и разпределението на генните варианти *rs174547* на *FADS1* гена сред българска популация. 4. Да се оцени хранителния прием на наситени и ненаситени мастни киселини, постъпили чрез храната. 5. Да се оцени влиянието на конкретния генетичен вариант на *FADS1* гена върху метаболизма на мастните киселини, а оттам и върху липидния статус и потенциалните рискове за здравето.

Използваните материали са подходящи за поставените цели. Използвани са голям набор разнообразни методи: анкетни, за оценка на общо здравословно състояние и липиден профил, молекулярно-генетични методи и статистически методи.

## 6. ОЦЕНКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ И ИЗВОДИТЕ

Резултатите и обсъжданията са представени задълбочено и са в съответствие с поставените цел и задачи, онагледени са с необходимите фигури и таблици. Направено е подробно обсъждане на резултатите в десет раздела, което улеснява систематизирането и възприемането им. 1. Дизайн на проучването. 2. Разработване и имплементиране на методология за анализ на rs174547 генетичен полиморфизъм. 3. Основни характеристики на популационната група. 4. Клинични и биохимични показатели на участниците в проучването. 5. Определяне на алелната честота и честотата на генотиповете по отношение на rs174547 SNP полиморфизъм в гена FADS1 сред българската популация. 6. Честота на консумация на обичайни групи храни и храни, богати на наситени, мононенаситени и полиненаситени мастни киселини. 7. Изследване връзката между генотипа и биохимичните маркери за оценка на холестероловия профил (Cholesterol Total, HDL, LDL, TG) и кръвна захар. 8. Оценка на влиянието на единичния нуклеотиден полиморфизъм rs174547 във FADS1 гена върху кардиоваскуларния риск. 9. Влияние на еднонуклеотидния полиморфизъм rs174547 във десатуразияния ген FADS1 върху изявата на метаболитен синдром. 10. Взаимодействие между хранителния прием на мастни киселини, холестероловия профил и генотипа.

Изследвания *rs174547* може да бъде потенциален фактор при развитието на сърдечно-съдови заболявания. В потвърждение, докторантката е установила статистически значима разлика при нивата на HDL холестерола и средните нива на общ холестерол при мъжете от двата генотипа. При жените се наблюдава статистически значима разлика само в средните нива на триглицериди от двата генотипа. При носителите на C/T генотип се наблюдават по-ниски средни стойности на изследваните показатели, отколкото при носителите на T/T варианта. В Българската популация се установява по висока честота на T алела на по неблагоприятния генетичен вариант на *FADS1*., като само при лицата с нисък прием на n-3 PUFAs, този генетичен терен е сериозна предпоставка за повишения риск от дислипидемии, исхемична болест на сърцето и висока смъртност. Установените взаимодействия между генните варианти C/T и T/T и мастните киселини, приемани от храната, дават възможност за персонализиране и оптимизиране на хранителния модел с цел бъдещи здравни ползи.

Формулирани са 9 извода, съответстващи на поставените задачи и основна цел и които логично следват от получените резултати.

## 7. ОЦЕНКА НА ПРИНОСИТЕ

Приносите са формулирани в две основни групи, като е подчертан тяхният научно-теоретичен и приложно-методологичен характер.

Значим научно приложен принос на работата представлява факта, че за първи път е определена и охарактеризирана алелната честота и честотата на генотиповете по отношение на rs174547 SNP полиморфизъм в гена FADS1 сред българската популация. Определен е дялът на носителите на T-алел на полиморфизма rs174547 във FADS1 гена, и е доказано, че той е доста висок (75%) сред българското население, като има научни доказателства, че този вариант е по-неблагоприятния що се отнася до риска от дислипидемия коронарна артериална болест.

## 8. ОБОБЩЕНИЕ

Давам висока оценка на представения за рецензия труд относно задълбочеността и комплексността на изследване: на избраната тема, прецизното графично и таблично представяне на резултатите, оригиналните статистически анализи при установяване на нивата на достоверност на получената информация.

Авторефератът от 60 страници коректно отразява основните раздели и резултати от дисертационния труд.

## 9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение темата е актуална, научно-обоснована и дисертабилна. Основната цел и задачите са формулирани ясно и в съответствие с темата. Резултатите са с оригинален характер и с определена практическа приложимост. Представеният материал съдържа голям обем научна информация, резултати от анализи, които са интерпретирани адекватно. Пролитчава опита, владенето на използваните методи и познаването на специфичната литература от кандидатката. Базирайки се на гореизложеното изразявам положителна оценка на представения ми за рецензия материал «Молекулярно-генетични маркери за оценка усвояването на хранителни вещества» и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да дадат своя положителен вот за присъждането на асистент Елена Йорданова Кузова на образователната и научна степен „Доктор” по Научна специалност “Хранене и диететика” - област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1 „Медицина”

14.04.2021 год.

Доц. д-р Лапка Рангелова, дм:.....