НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО
ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ
Изх. №: ..... 20 .....
Вх. № 13311 19 . 04 . 20 21

РЕЦЕНЗИЯ

от ДОЦ. Д-Р ДАНИЕЛА ВЕСЕЛИНОВА ПОПОВА, д.м.,
Медицински университет – София, Клиника по ендокринология и болести на обмяната за лечение на метаболитни нарушения, КФТ,
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен **'доктор'** в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1 „Медицина” по научна специалност «Хранене и диететика», докторска програма «Хранене и диететика»

Автор: Елена Йорданова Кузова

Форма на докторантурата: редовна

Научно звено: НЦОЗА, Дирекция „Аналитични и лабораторни дейности“

Тема: ”Молекулярно-генетични маркери за оценка усвояването на хранителни вещества“

Научни ръководители: Проф. Цвета Петрова Георгиева, дм, НЦОЗА
Проф. д-р Веселка Лалева Дулева, дм, НЦОЗА

1. Общо представяне на докторантката.

Елена Йорданова Кузова придобива бакалавърска степен от Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ през 2006 г., като завършва с отличие четиригодишна програма по специалност «Биология и химия». Дипломната й работа е свързана с изолиране и изследване на фосфолипаза С от щамове *Bacillus cereus* и *Bacillus thuringiensis*. През 2009 г. успешно се дипломира като магистър по специалност «Биотехнологии» в ПУ „Паисий Хилендарски“ като магистърската й теза е на тема „Пробиотици, пребиотици и синбиотици в концепцията за функционалните храни”. През 2012 г. е получила квалификация като специалист по икономика и мениджмънт в Училище за бизнес компетенции, София. Владее свободно английски език.

В периода от месец ноември 2007 г. до декември 2010 г., докторантката е заемала позиции като административен сътрудник в МЗ, биолог и програмен асистент по съвместна програма в Министерство на здравеопазването и Национален център по заразни и паразитни болести. От април 2015 г. до ноември 2019 г. след успешен конкурс,

Елена Кузова е редовен докторант в Национален център за обществено здраве и анализи, където от края на 2019 г. след успешен конкурс е назначена на настоящата си позиция като асистент в отдел „Приложна геномика и ГМО“ на НЦОЗА. За повишаване на професионалната си квалификация и следдипломно надграждане в периода от 2015 г. до 2020 г. е преминала 10 специализирани курса за обучение, два от които в чужбина /Дъблин, Ирландия и Словения/, а останалите в НЦОЗА. Член е на Българското дружество по хранене и диететика, Българската асоциация по обществено здраве и Европейска асоциация по обществено здраве.

2. Актуалност на тематиката

Сърдечносъдовите и мозъчносъдовите заболявания и рисковите за тях метаболитен синдром, затлъстяване, предиабет и диабет безспорно представляват социално значим проблем в съвременното общество, който поставя непрекъснато пред медицинската наука необходимостта от решаване на множество превантивни, диагностични и лечебни аспекти поради все повече нарастващата заболеваемост, смъртност и прогресираща инвалидизация. Разкриването на сложните молекулярно-биологични механизми и взаимодействия между различните патогенетични фактори съдейства да се изяснят различни аспекти на този социално значим проблем и със своите резултати допринася за изграждане на по-точни съвременни подходи за превенция и лечение на засегнатите индивиди.

Това прави темата на представения дисертационен труд особено актуална и иновативна. Данните и заключенията на научното изследване на докторантката Кузова имат определено практическо и приложно значение за широката медицинска практика, тъй като правят успешен опит да разкрият малко познатите връзки и взаимодействия между хранителните и генетични фактори.

Храненето на хората, включително съставът на приеманите храни, а така също и индивидуалните особености на всеки човек в усвояването на нутриентите, са сред основните фактори, които определят състоянието на здраве и болест. В тази връзка през последните години нарастват знанията ни в новите и все по-актуални области от науката за хранене - нутригенетика и нутригеномика. Тези клонове на нутрициологията разглеждат взаимодействията между приема на определени нутриенти и индивидуалното им преобразуване, предопределено от персоналния генотип, който от своя страна води

до поява на различни варианти на съответни ензими и упражняваните от тях ензимни активности при метаболизма на нутриентите.

Водещи причини за болест и смърт в България са коронарната и мозъчна съдови болести, които от своя страна се развиват вследствие на метаболитни нарушения, особено дислипидемични състояния и болести. В световен мащаб се натрупват все повече данни, че от една страна ключови при тези болести са както честота на прием, така и съдържанието в храната на определени мастни киселини. От друга страна за наблюдаваните различия между отделни популации се формира научна хипотеза, че роля имат определени генетични варианти в гените, кодиращи ключови метаболитни ензими. Такива при обмяната на мастните киселини са т. нар. десатурази, кодирани от гени, сред които са *FADS1* и *FADS2*. По света са установени редица маркери (полиморфизми) в тези гени, като усилено се изучава тяхната роля при метаболизма на редица полиненаситени мастни киселини.

За България обаче, макар съдовите болести и подлежащата атеросклероза да са значим здравен проблем, досега липсват подобни молекулярно-генетични проучвания, което дава особена значимост на настоящия дисертационен труд.

3. Познаване на проблема

В изготвения литературен обзор проличава умението на докторантката Елена Кузова да изследва и анализира достъпните литературни източници, за да бъде основателно и логично мотивирана избраната научна тема. Направена е успешна интерпретация на съвременни научни данни относно същността на връзката между генетичните фактори, мастните киселини като нутриенти и техните взаимодействия.

Литературният обзор разглежда както базови познания, касаещи структурата и метаболизма на ключови мастни киселини, така и тяхната роля по отношение на човешкото здраве, която определят резултатите на редица проучвания по света. Обсъждат се различни асоциации между определени генетични варианти, нива на съответните мастни киселини и развитието на заболявания.

Анализирани и обобщени са налични научни доказателства за съществуване на множество нуклеотидни полиформизми в двата гена, кодиращи ензимите десатурази и определящи различна ензимна активност, която резултира в достигане на различни метаболитни нива на полиненаситени мастни киселини. На тази база е изградена добра мотивация за дисертационната тема и свързаните с нея цел и научни задачи –

разработване на молекулярно-генетичен модел за детекция и определяне на значението на генетичния вариант във *FADS1* гена при метаболизма на приетите с храната мастни киселини, наситени и ненаситени, както и определяне на потенциала на генетичния вариант като молекулярно-генетичен маркер, подходящ за нутригенетични изследвания. Във връзка с оформената цел са определени и научните задачи на дисертационната разработка – разработване и валидиране на подходяща молекулярно-генетична методология за генотипизиране на генетичния вариант, определяне генотипа на доброволци спрямо генетичния вариант, определяне честотата и разпределението на генните варианти сред българска популация, оценка на хранителния прием на мастни киселини и оценка на влиянието на генетичния вариант на *FADS1* гена върху метаболизма на мастните киселини, липидния статус и потенциалните здравни рискове.

4. Методика на изследването

Изследвана е популационна група от 123 доброволци от Плевен и София на възраст от 28 до 65 години. Използваните методи включват както класически анкетни и статистически методи, така и модерни молекулярно-генетични техники за определяне на изследваните маркери.

В групата методи за оценка на общо здравословно състояние и липиден профил са включени антропометрични измервания, бодиимпедансметрия, клинико-биохимични изследвания респ. липиден профил и измерване на артериално налягане, както и анкетни методи за честота на консумация на храни и за здравен статус и рискови фактори за хронични заболявания.

В групата на молекулярно-генетичните лабораторни методи са включени събиране на биологичен материал – букална лигавица, екстракция на ДНК, количествена и качествена оценка на ДНК, секвенционни реакции, полимеразна верижна реакция в реално време.

Използваните методи са актуални и особено подходящи за получаване на ценни данни, които се анализират във връзка с дисертационния труд.

Считам, че спектърът на приложените методи на изследване и избраните за оценка показатели и маркери са достатъчно информативни, съответстват на поставените научни задачи и позволяват напълно да бъдат направени задълбочени научни изследвания и анализи.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Структурата на работата отговаря на формата на дисертационен труд и включва следните раздели: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати и дискусия, обобщение, изводи, приноси и библиография. Материалът е написан в необходимия научен стил, при който проличава задълбочената работа на докторантката по темата. Дисертационният труд е структуриран правилно и съдържа общо 180 страници и е онагледен с 22 таблици и 32 фигури. Цитирани са 178 литературни източника, от които 6 на български език.

Структурата и оформлението на дисертационния труд са съответни на процедурните изисквания и техническото изпълнение е на много добро ниво.

Данните от изследваните групи показатели, сравнителния и корелационен анализ са представени в системен и добре онагледен вид и са придружени от точно анализиране и разширена дискусия, в която проличава самостоятелното и задълбочено обсъждане с аргументирана лична авторска интерпретация. Направено е подробно обсъждане на резултатите, като се започне от резултатите на пилотното изследване, включващо повече молекулярно-генетична дейност, след което са представени резултати от по-мащабното, обсервационно срезово проучване. Това улеснява възприемането им и отразява последователността на избрания подход за конкретния научен труд. Така се създава добра основа за оформянето на конкретни изводи, които са точни, ясни и съдържат отговор на поставените научни въпроси в разработката и логично следват получените резултати за всяка от съответните глави.

Получените резултати са валидни и могат лесно да бъдат възпроизведени. За първи път е дадена информация относно разпространението на изследвания генетичен полиморфизъм rs174547 във *FADS1* гена сред българи. Анализирана е честотната характеристика и е потърсена значима статистическа асоциация по отношение на редица демографски, епидемиологични и хранителни показатели. От особено приложно значение е създаването на авторска система за откриване и охарактеризиране на изучаваните молекулярно-генетични маркери. Това позволява разширяване на обема и задълбочаване на изследванията в бъдеще трудове.

Генотипът и хранителният прием на мононенаситени и полиненаситени мастни киселини оказват влияние върху липидния профил, но обясняват само 1,9% от стойността на общия холестерол, с което се доказва, че вариабилността на холестеролния профил е сложен и многопластов процес и се определя от множество

епигенетични и генетични фактори. Вариабилността на изследвания генетичен вариант във *FADS1* гена в комбинация с нисък хранителен прием на полиненаситени мастни киселини може да допринесе за повишен кардиоваскуларен риск чрез промяна в нивата на хол-ЛПВП и триглицеридите.

Въз основа на цялостната разработка в дисертационния труд са формулирани напълно основателно три важни приноси с приложно-методологичен характер, касаещи разработване на молекулярно-генетична методология за алелна дискриминация на единичен нуклеотиден полиморфизъм във *FADS1* гена и определяне на съответен генотип, същият може да послужи в практиката за определяне на индивидуален диетичен подход и да бъде основа за информационно-обучителен панел. Трябва да бъдат отбелязани и трите приноси с научно-теоретичен характер – определянето за първи път на алелна и генотипна честота на единичен нуклеотиден полиморфизъм във *FADS1* гена сред българска популация, установяване на висока честота /75%/ на Т-алел на този полиформизъм, свързан с повишен коронарен риск и нутригенетично взаимодействие на изследвания полиморфизъм с холестероловия профил.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторантката.

Във връзка с дисертационния труд са представени 4 публикации в съавторство /3 в български научни списания и сборници и 1 в чуждестранно научно списание и 5 научни съобщения в съавторство /3 на национални форуми и 2 на международни научни форуми в чужбина/, на всички от които Елена Кузова е водещ автор. Тя участва и в два изследователски проекта, спечелили грант към Медицински университет - Плевен.

Всички представените публикации са във връзка с дисертационната тема и отразяват елементи от дисертационната разработка.

Считам, че темата на дисертационния труд е формулирана много по-общо и обхваща едно цяло направление в нутригенетиката - оценка на усвояването на нутриенти чрез молекулярно-генетични маркери, докато същността на дисертационната разработка е насочена към изследване и установяване на генетичен полиморфизъм в ген, кодиращ ензими, метаболизиращи мастните киселини. С тази забележка не се омаловажава представения дисертационен труд.

7. Автореферат

Авторефератът съдържа 60 стр. В него са отразени основните глави и резултати от дисертационната разработка. Той е много добре онагледен и оформен на нужното техническо ниво, с което отговаря напълно на съответните изисквания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд ***съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, 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 НЦОЗА. Дисертационният труд показва, че докторантката Елена Йорданова Кузова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност хранене и диететика, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята ***положителна оценка*** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и ***предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'*** на Елена Йорданова Кузова в докторска програма по хранене и диететика.

19.04.2021 г. **Рецензент:** .....

София Доц. Д-р Даниела Попова, д.м.