

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Галя Цветанова Ставрева-Маринова, д.м.  
катедра „Фармакология и токсикология“  
Медицински Университет - Плевен

на дисертационен труд на тема: **„ЕФЕКТИ НА ВИТАМИН К ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ“** за присъждане на образователната и научна степен **„доктор“** в професионално направление **„7.1. Медицина“** в област на висше образование **„7. Здравеопазване и спорт“**,

**Докторска програма:** Фармакология

**Автор:** д-р **Силвия Ганчева Маринова**, асистент

**Катедра:** „Фармакология и клинична фармакология и терапия“, Медицински университет – Варна

**Форма на докторантурата:** самостоятелна подготовка

**Научен ръководител:** Доц. д-р Мария Делчева Желязкова-Савова, д.м., МУ – Варна.

Представям становището в качеството си на член на Научно жури, утвърдено със Заповед № Р-109-200/02.05.2018 г. на Ректора на МУ – Варна и решение от I-во неприсъствено заседание на Научното жури. Декларирам, че нямам конфликт на интереси, включително съавторство с дисертанта д-р Силвия Ганчева.

### Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с изискванията на Чл. 44 от Правилник за развитието на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна. Въз основа на набора материали и документи заявявам, че са спазени реда и условията за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“, съгласно Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилник за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилник за развитието на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за публична защита от разширен катедрен съвет на Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия към МФ на МУ - Варна, състоял се на 04.04.2018 год. (Протокол №7/04.04.2018).

### Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Силвия Ганчева е завършила средното си образование през 2001 г. в природоматематическа гимназия „Св. Кл. Охридски“ гр. Силистра, биологически профил с преподаване на английски език, а ОКС „Магистър“ придобива през 2007 г. в Медицински университет – Варна. От месец февруари 2008 г. работи като асистент в Катедрата по фармакология и клинична фармакология и терапия. Основните дейности на д-р Силвия Ганчева са преподаване на фармакология на студенти и научноизследователска работа в областта на психофармакологията, нарушенията в енергийния метаболизъм.

Зачислена е за докторант на самостоятелна форма на обучение през април 2015 г. в докторска програма по фармакология. Има придобита специалност по фармакология от 2017 г. (Диплома № 021028/07 юли 2017 г, серия МУВ – 2017)

Владее английски език, има отлични компютърни умения, усвоила е широк набор от експериментални методики и има компетенции за работа с аналитична апаратура.

Дисертантката е член на Българско дружество по фармакология и Българско дружество по клинична фармакология.

Участвала е в четири научноизследователски проекта, финансирани от МУ – Варна, като три от тях са свързани с тематиката на дисертационния труд.

#### **Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

При метаболитния синдром става дума за цяла гама от метаболитни разстройства, основните от които са наднорменото тегло и централно затлъстяване, дислипидемията, повишената глюкоза на гладно или предварително диагностициран захарен диабет тип 2 и хипертонията. Експерименталните проучвания върху метаболитния синдром и възможностите за повлияване на нарушенията в енергийния метаболозъм са много актуални поне в два аспекта. От една страна усложненията на метаболитния синдром са много, но най-важни от тях са сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите инциденти, които често са инвалидизиращи или фатални и захарен диабет тип 2. При хора с метаболитен синдром е повишен и рискът от нарушения в когнитивната функция и развитие на ранна деменция, както и на психични разстройства. От друга страна честотата му от 20-25% ще нараства непрекъснато с увеличаване на продължителността на живота и нездравословния начин на живот. В последните години се натрупват все повече знания за многостранните ефекти на антикоагулационния витамин К и значението на дефицита му в развитието на остеопорозата, сърдечно-съдовата патология, злокачествените заболявания, нарушенията в енергийния метаболитизъм, тревожно-депресивните и когнитивните разстройства.

#### **Познаване на проблема**

Литературният обзор е задълбочен, фокусиран върху съвременните познания за метаболитния синдром, витамин К и зависимия от него протеин остеокалцин. Обзорът завършва с въпрос, представляващ логичен преход към поставената цел. Прави впечатление осведомеността на д-р Силвия Ганчева по разработвания проблем и умението ѝ да анализира и обобщава информация.

#### **Цел и задачи**

Целта е добре формулирана и поставените задачи са адекватни за изпълнението ѝ.

#### **Методика на изследването**

Наборът от експериментални модели и методи прави много добро впечатление, описани са кратко и прецизно. Те позволяват да се получи многостранна информация. Метаболитният синдром е индуциран чрез високо калорични диети; измервани са биологични и биохимични параметри и маркер за липидна пероксидация; нивата на карбоксилиран и некарбоксилиран остеокалцин; инсулин и лептин са изследвани чрез имуноензимен метод по типа на сандвич ELISA; проведени са следните поведенчески тестове: тест открито поле, тест за социално взаимодействие, тест за принудително плуване и тест за разпознаване на обект. Изследвани са ефекти на варфарин и алендронат при плъхове с експериментален модел на метаболитен синдром. Използвани са адекватни методи за статистическа обработка и анализ на данните от експерименталното проучване. Избраните, представени и приложени методични подходи са позволили на д-р Силвия Ганчева да постигне поставената цел и да изпълни задачите на изследването.

**Представените резултати** от дисертационната работа показват, че експерименталното фармакологично изследване е не само добре планирано, но и успешно изпълнено. Данните от проучването са описани кратко и ясно. От представените методи на изследването и получените резултати може да се направи извода, че дисертантката владее и прилага експерименталните методи, умело и разбираемо представя получените резултати. Резултатите и обсъждането са обединени в една глава. Подглавите започват с обзорна част и завършват с обсъждане на резултатите, което остава леко

непропорционално в цялостната постройка на работата, но улеснява възприемането на резултатите. Тази глава завършва с обобщена дискусия

Обобщени са 13 извода в отговор на поставените задачи, които са логично отражение на получените резултати. Изводите са точни и изчерпателни. Последният обобщава ефекта на витамин К и некарбоксилираният остеокалцин върху въглехидратния метаболизъм и поведенческите нарушения при метаболитен синдром.

#### **Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Принципно приемам приносите, формулирани от докторантката, които имат квалифицирам като научно-приложни:

1. Разработен и верифициран е възпроизводим и икономичен диетичен модел на метаболитен синдром при плъхове порода Wistar
2. За първи път е установена връзка между показатели на енергийния метаболизъм и нивото на некарбоксилирания остеокалцин при плъхове, като:
  - При модел на метаболитен синдром нивата на некарбоксилирания остеокалцин са понижени.
  - Фармакологично повишеното ниво на некарбоксилирания остеокалцин (с warfarin) е съпроводено с подобряване на метаболитните и поведенчески показатели
  - Фармакологично пониженото ниво на некарбоксилирания остеокалцин (с alendronate) е съпроводено с влошаване на метаболитните и поведенчески показатели
3. За първи път лекарствата warfarin и alendronate са охарактеризирани от гледна точка на ефектите им върху метаболитни и поведенчески показатели.
4. За първи път е установено, че третирането с витамин К2 предотвратява развитието на метаболитен синдром и появата на тревожно-депресивно поведение при плъхове, подложени на диета обогатена с мазнини и фруктоза.

#### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Представеният от д-р Силвия Ганчева дисертационен труд е написан на 166 стр., онагледена е с 37 фигури и 17 таблици. Дисертацията е написана на книжовен български език, в стегнат научен стил, като използването на чуждици е минимизирано. Трудът е правилно структуриран и включва: Въведение – 2 стр.; Литературен обзор – 36 стр.; Цел и задачи - 2 стр.; Материали и методи - 7 стр.; Резултати и обсъждания - 71 стр.; Обобщено обсъждане - 4 стр.; Изводи - 2 стр.; Приноси - 1 стр.; Библиография – 24 стр., включваща 352 източника на латиница. Впечатление прави доброто техническо изпълнение на дисертационния труд и прецизността в цитирането на използваните литературни източници в академичния стил „Ванкувър“ (Vancouver Style).

#### **Автореферат**

Авторефератът отговаря на изискванията, както по съдържание, така и по оформление. Той отразява прецизно и коректно същността на дисертационния труд. Обемът му от 79 стр. е оптимален. Онагледен е с високо информативни фигури и таблици. В него са отразени методологията, основните резултати с обсъждането им и съответните изводи и приноси.

#### **Преценка на публикациите по дисертационния труд**

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 6 статии, като 4 от тях в списания, които са реферирани и индексирани в световни бази данни, което е гаранция за нивото на извършената работа и качествата на направените публикации. Във всички статии д-р Силвия Ганчева е първи автор. Представените статии отразяват и са свързани напълно с тематиката на изследователската ѝ работа. Резултатите от изследването са представени в 21 научни съобщения, от които 6 на научни форуми в чужбина.

### Критични забележки и препоръки


Оценявам високо извършената експериментална работа, написаната дисертация и автореферат. Дисертационният труд би спечелил, ако надписите под фигурите съдържат повече информация и обяснения, включително броя на експерименталните животни в група. По-прецизно би било реагиращите с тиобарбитуровата киселина субстанции да са описани като маркери за липидна пероксидация в графиките, показващи тези резултати. В литературния обзор, само в надписа на фиг. 3 е показан литературния източник, от който е взимствана представената схема.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на тема: „Ефекти на витамин К при експериментален модел на метаболитен синдром“ съдържа научно-теоретични и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на всички изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р **Силвия Ганчева Маринова** притежава библиографска култура на високо научно ниво, овладяла е значителен набор от експериментални методики, умее да синтезира и анализира резултати и да формулира изводи. Д-р С. Ганчева има задълбочени теоретични знания и професионални умения по специалност фармакология. От гореизложеното следва, че са изпълнени двете квалификационни задачи на докторантурата – образователната и научната. Убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на многоуважаемите членове на Научното жури да присъдят образователната и научна „доктор“ на д-р **Силвия Ганчева Маринова** в докторска програма по „Фармакология“.

28 юни 2018 г.  
Плевен

Изготвил становището:   
/доц. д-р Т. Ставрева, дм/