

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Силвия Ганчева Маринова, д.м.

Ръководител Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия към Факултета по медицина на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна

относно

дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на

д-р Елис Рафаилова Гасанзадеева – редовен докторант към Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия при МУ-Варна

на тема „Фармакологични проучвания с анетол в експериментален модел на затлъстяване“

с научен ръководител проф. д-р Стефка Василева Вълчева-Кузманова, д.м.н.

Със заповед № Р-109-168/22.05.2024 г. на Ректора на Медицински университет-Варна съм избрана за член на Научното жури, а на основание Протокол № 1/31.05.2024 г. съм определена да изготвя становище по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ с кандидат д-р Елис Рафаилова Гасанзадеева.

Предоставените за конкурса документи са в съответствие със Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна и са в съответствие с Процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ в Медицински университет – Варна.

Биографични данни

Д-р Елис Рафаилова е родена през 1993 г. Завършва средното си образование през 2012 г. в ГПЧЕ „Н. Й. Вапцаров“, гр. Шумен с профил английски и руски език. Дипломира се като магистър-лекар през 2018 г. в Медицински университет – Варна. По време на обучението си по медицина провежда практически стаж по проект „Студентски практики“ в МБАЛ „Света Анна“ в Първа клиника по хирургия през 2014 г. и в Ендоскопски кабинет през 2017 г. През 2018 г. се включва в качеството на студент-демонстратор в провеждането на упражненията по Фармакология на студентите по медицина от 4 курс в МУ-Варна. След дипломирането си работи за кратко в Отделението по медицинска онкология на УМБАЛ „Дева Мария“, гр.

Бургас, след което започва работа в Катедрата по фармакология и клинична фармакология и терапия при МУ-Варна като хоноруван преподавател. През октомври 2019 г., след спечелване на конкурс, е назначена на длъжност „асистент“ към катедрата. Ангажирана е в преподаването на дисциплините „Фармакология“ за студенти от специалност медицина и дентална медицина и „Клинична фармакология“ за студенти от специалност медицина. Участва в преподаването в англезиковите програми на обучение. Владее английски и руски език. През 2023 г. провежда краткосрочна специализация в Университета Овидус в гр. Констанца, Румъния. Съавтор е на 19 научни публикации. Член е на Българското дружество по фармакология, клинична фармакология и терапия и на Европейската асоциация по клинична фармакология и терапия.

Актуалност на темата на дисертационния труд

Затлъстяването е най-широко разпространеното нарушение на енергийния метаболизъм. За неговата диагноза най-често се използва показателят индекс на телесна маса, като стойности $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ се приемат за наднормено тегло, а стойности $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ – за затлъстяване. Натрупването на висцерална мастна тъкан е свързано с повишаване нивата на оксидативен стрес и развитие на нискостепенно хронично възпаление. Тези нарушения, заедно с придружаващата затлъстяването инсулинова резистентност, са водещите фактори в патогенезата на метаболитния синдром и са свързани с развитието на захарен диабет тип 2, неалкохолна мастна чернодробна болест и още редица социално-значими заболявания. Медико-социалното значение на затлъстяването е огромно, тъй като в световен мащаб се наблюдава трайна тенденция за повишаване на честотата му както сред възрастното население, така и сред децата и юношите. За това допринася „западният“ начин на живот, характеризиращ се с консумация на висококалорични хранителни продукти и напитки и намалена физическа активност. Въпреки че затлъстяването е признато за болест и за световен проблем с пандемичен характер от СЗО и през последните десетилетия се полагат много усилия за подобряване на ранната му диагностика и профилактика, все още няма достатъчно ефективно и безопасно лечение. Затова усилията са насочени към търсене на нови подходи към терапията и превенцията на този здравен проблем.

Растенията се изучават интензивно като потенциален източник на биологично активни вещества с благоприятни протективни и/или терапевтчини ефекти при редица хронични заболявания включително затлъстяване. Биологично активните вещества с природен произход обикновено се ползват с по-голямо доверие от пациентите в сравнение със синтетичните лекарствени молекули и се отличават с добър профил на безопасност. Анетолът е монотерпен, съдържащ се в етеричните масла на редица растения. В различни *in vitro* и *in vivo* експериментални постановки са установени редица негови обещаващи ефекти, вкл. противвъзпалителна и антиоксидантна активност, което дава основание за изграждане на хипотеза, че анетолът би повлиял благоприятно нарушения на енергийния метаболизъм като затлъстяването.

Дисертационният труд на д-р Елис Рафаилова е посветен именно на тази актуална тема – затлъстяването и възможностите за неговото повлияване чрез употребата на биологично активни вещества от природен произход, в случая анетол.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Елис Рафаилова съдържа общо 157 страници и е оформен съобразно изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. В структурата му са включени всички задължителни раздели, които са правилно балансирани като обем, както следва: Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 33 стр., Цел и задачи – 2 стр., Материали и методи – 9 стр., Собствени резултати и обсъждане – 72 стр., Изводи – 4 стр., Приноси – 1 стр., Списък на публикациите и участията, свързани с дисертационния труд – 4 стр., Литература – 22 стр. Дисертационният труд е онагледен с 40 фигури и 27 таблици. Литературните източници са 311 на брой.

Литературният обзор е фокусиран върху основния проблеми, засегнат в дисертационния труд – затлъстяването. Разгледана е неговата епидемиология, факторите, допринасящи за развитието му, другите хронични заболявания, с които се асоциира, както и фармакологичните и нефармакологични методи за лечението му, които се използват към настоящия момент. В обзора са включени и наличните до момента експериментални данни за благоприятно повлияване на това нарушение на енергийния метаболизъм от натурални продукти, вкл. монотерпени. Втората част на литературния обзор е посветена на експерименталното вещество, използвано за третиране на опитните животни в дисертационния труд – анетола. Описани са физико-химичните му свойства, фармакокинетичните му характеристики и наличните до момента данни за фармакологична активност – противовъзпалителна, антиоксидантна, невропротективна, антиагрегантна и др. Установените до момента ефекти на анетола подсказват, че това вещество има потенциала да подобри показателите на енергийния метаболизъм и да повлияе патогенезата на затлъстяването при прием на висококалорична диета, което е и основната хипотеза на дисертационния труд. В литературния обзор са включени 2 фигури за онагледяване на представената информация.

Целта и задачите на дисертационния труд са логично свързани с представения литературен обзор. Целта е точно и ясно формулирана, а поставените задачи са адекватни за изпълнението ѝ.

Използваните **материали и методи** са подходящо подбрани за изпълнение на поставените задачи. Подробно е описан експерименталния модел, целящ индукция на затлъстяване, и третирането на опитните животни. За реализацията на дисертационния труд е използван широк набор от изследвания: поведенчески тестове за оценка на двигателната активност, тревожно- и депресивно-подобно поведение и пространствената памет; биохимични изследвания за оценка на енергийния метаболизъм, чернодробната функция, оксидативния стрес и времето на кръвосъсирване; хистологични изследвания за детекция на структурни промени във висцерална мастна тъкан, черен дроб, сърце и коронарни съдове; имунохистохимични методи за определяне експресията на провъзпалителни, про- и антиапоптоични маркери в проби от чернодробна и мастна тъкан; модел на карагенан-индуцирано възпаление за оценка на противовъзпалително действие. Прави впечатление, че за реализацията на дисертационния труд са използвани както класически, така и съвременни методи, които дават възможност не само да се установят промените в биохимичните

показатели, но и да се хвърли светлина върху патогенетичните механизми, стоящи в основата им. Всички използвани методи са детайлно описани. Статистическият анализ е избран и извършен адекватно.

Резултатите и дискусията са обединени в един раздел и следват поставените задачи. Последователно са разгледани ефектите на анетол при опитни животни, приемащи висококалорична диета, върху: телесното тегло, консумацията на храна и течности и приема на калории; поведението и пространствената памет; биохимичните показатели на енергийния метаболизъм, антиоксидантната защита и оксидативния стрес; мастната тъкан; миокарда и кръвоносните съдове; черния дроб; карагенан-индуциран оток на задна лапа. Резултатите са ясно представени и онагледяването с таблици, фигури и снимков материал улеснява възприемането им. След представянето на всяка група резултати, те са дискутирани в контекста на наличните до момента данни за механизма на действие и ефектите на анетола. Много от получените резултати потвърждават изходната хипотеза на докторанта – анетолът подобрява пространствената памет на опитните животни, предотвратява проявите на тревожно поведение в една от експерименталните групи, показва тенденция за антидепресивно-подобно действие, предотвратява влошаването на глюкозния толеранс и нарушаването на антиоксидантната защита и намалява висцералното затлъстяване в най-високата изследвана доза. Друга част от резултатите се различават от първоначално очакваните – например не се установява антидислипидемичен, антиагрегантен или хепатопротективен ефект, както и противовъзпалително действие в модела на карагенан-индуциран оток на лапа. Интерес представляват имунохистохимичните изследвания, които показват, че намаляването на висцералното затлъстяване в експерименталната група, получаваща най-висока доза анетол се дължи на активиране на апоптозата на мастните клетки. Подобно активиране на апоптозата се установява и в черния дроб. Интерес буди и установеният ефект на анетола върху консумацията на храна и течности и общия калориен внос, индикиращ възможно повлияване на централната регулация на апетита. Прави впечатление, че въпреки повишения калориен внос, групата, получаваща най-висока доза анетол са с намалено наддаване на телено тегло и редуцирана висцерална мастна тъкан.

Въз основа на постигнатите резултати са оформени 2 основни **извода**, които съответстват на поставените задачи, като всеки един от тях е допълнително разделен и описан подробно в подточки. Бих препоръчала на д-р Рафаилова изводите да бъдат представени обобщено и съкратено без детайлно описание на получените резултати към тях.

Научните приноси на дисертационния труд са добре формулирани от докторанта. Могат да бъдат класифицирани като такива с оригинален характер, тъй като за първи път са получени данни, че при плъхове с експериментален модел на диетично-индуцирано затлъстяване анетолът:

- Повишава консумацията на храна, приема на течности и калорийния внос
- Подобрява пространствената памет и проявява антианксиогенен ефект и тенденция за намаляване на депресивно-подобна симптоматика

- Предотвратява влошаването на глюкозния толеранс и потиска липидната пероксидация в мозъка
- Предотвратява структурните промени в ретроперитонеалната мастна тъкан
- Повишава проапоптотичния фенотип в ретроперитонеалната мастна тъкан и черния дроб
- Намалява експресията на възпалителния маркер MAC387 в черния дроб

Наукометричен анализ на дисертационния труд

Д-р Рафаилова е представила списък от 5 пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд, като във всички тях тя е първи автор. Високата активност на докторанта е видима от представения списък от 14 участия на научни форуми, 3 от които проведени в чужбина, като д-р Рафаилова е първи и представящ автор на 11 от тях. Разработките на д-р Рафаилова са отличавани с награди 3 пъти, като тя 2 пъти е печелила Excellence award за млади учени от European College of Neuropsychopharmacology, което е доказателство за високото качество на представяните резултати.

Автореферат

Авторефератът е изготвен съобразно изискванията, включва 100 страници и е правилно структуриран и онагледен.

Заклучение

Дисертационният труд на д-р Елис Рафаилова Гасанзадеева на тема „Фармакологични проучвания с анетол в експериментален модел на затлъстяване“ е фокусиран върху един от най-актуалните проблеми на съвременното общество. Използвани са много и разнообразни методи на изследване и са получени резултати с висока значимост, представляващи оригинален научен принос. Представеният дисертационен труд напълно съответства на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна.

Дисертационният труд на д-р Елис Рафаилова показва, че тя притежава теоретични знания и професионални умения, усвоила е широк набор от експериментални методики, анализира и представя получените резултати и демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Въз основа на гореизложеното, давам своя **положителен вот** и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват „за“ присъждането на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на д-р Елис Рафаилова Гасанзадеева.

Дата: 25.06.2024 г.
гр. Варна

Изготвил становището

/доц. д-р Силвия Гайчева, д.м./

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679