

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Иванка Илиева Костадинова, дм при МФ на Медицински университет Пловдив

за присъждане на ОНС « Доктор » д-р Веселин Петров Маринов, за дисертационен труд на тема „Фармакологично проучване на ефектите на биологично активни вещества от растителен произход в експериментален модел на възпалителни чревни заболявания“ в област на висше образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, по научна специалност: «Фармакология»

Научен ръководител: проф. д-р Стефка Василева Вълчева-Кузманова, д.м.н.

Научен консултант: Проф. д-р Мария Ангелова Цанева, дм

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с чл.115 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ в МУ –Варна; Правилник на МУ-Варна. Документите, които се изискват по процедурата за придобиване на ОНС „ Доктор“ са представени и подредени коректно от д-р Веселин Маринов, и в съответствие с изискванията на нормативните документи.

2. Кратки биографични данни за докторанта

През 1999 година д-р Маринов се дипломира като магистър по медицина в Медицински университет Варна. Започва работа във филиал Вълчи дол към ЦСМП Варна, след това отбива войнишката си служба през 2000 година. От 2001 до 2002 година работи като лекар във филиал Вълчи дол към ЦСМП Варна. От юни 2002 до април 2014 година е работил като лекар в медицински кабинет в Златни пясъци, лекар в неотложна помощ на ДКЦ „ Вл. Варненчик“, като лекар и отговорен лекар към филиал в град Девня към ЦСМП – Варна. От септември 2012 до април 2014 година д-р Малинов работи в частна аптека „ Маринова“ Вега 7 град Варна и като хонорован асистент в катедра по предклинична и клинична фармакология към МУ „ Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна. От месец април 2014 година и до момента е асистент към катедра по Фармакология, клинична фармакология и терапия към МУ Варна. Владее

английски ниво B2, руски език – писмено и говоримо и немски език ниво A2. Д-р Маринов има много добра компютърна грамотност, притежава качества за работа в екип.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Актуалността на дисертационния труд е свързана с разглеждане на дискусабилни въпроси за възпалителни чревни заболявания. Възпалителните заболявания на червата /ВЧЗ/ имат най-голямо разпространение в страни от Западна Европа, САЩ и Канада. През 2015 г. приблизително 1,3% от възрастните (3 милиона) в САЩ съобщават, че са диагностицирани с ВЧЗ (болест на Крон, или улцерозен колит). От 1999 година това увеличение е 0,9% или 2 милиона възрастни. Увеличава се броят на хоспитализираните за периода от 2003 година до 2014 година от 44,2 на 59,7 на 100 000 души население. Хората с ВЧЗ боледуват по-често и от сърдечно-съдови заболявания, заболявания на дихателната система, заболявания на бъбреците и черния дроб, злокачествени заболявания. Няма етиологично лечение на ВЧЗ. Патогенетичното лечение е скъпоструващо. Продължителното лечение е свързано с потенциален риск от нежелани лекарствени реакции.

Според СЗО около 80% от населението на света използват за профилактика и първична здравна помощ лекарствени продукти от растителен произход. Растителните продукти, които се използват с лечебна и профилактична цел имат лесен и удобен начин на приложение, което осигурява по-добро участие на пациента в профилактиката и лечението на различни заболявания. От 2500000 видове растения са изследвани химически състав и фармакологични ефекти на 5 до 15% от тези видове, което дава възможност за откриване на нови алтернативи в лечението на социално значими заболявания. Проучванията на фармакологичните ефекти на различни продукти от растителен произход са необходими за подобряване на качеството на живот на болните и намаляване на смъртността от социално значими заболявания като ВЧЗ. Темата на дисертационния труд е актуална, защото е свързана със социално значим проблем.

4. Познаване на проблема

Д-р Веселин Маринов е направил обширна литературна справка. Проследяването на въпросите, поставени в дисертационния труд за продължителен период от време помагат на докторанта да изгради собствено мнение, съвместно с

научния си ръководител и научен консултант да прецени необходимостта от допълнителни изследвания, които не са правени до момента. В дисертационния си труд д-р Маринов поставя за разглеждане дискуссионни въпроси, изказва собствено мнение, обосновава аргументирано избора на избраните дози, използвани в експериментите. Последователно и подробно разглежда основните въпроси, свързани с дисертационния труд. В направените заключения към литературния обзор, обсъждането и заключението в края на обсъждането проличават възможностите на д-р Маринов да анализира данните на други автори, да ги съпоставя със собствените резултати, да аргументира получените резултати и направените изводи.

5. Методика на изследването

Д-р Маринов е използвал експериментален модел на ВЧЗ, ТНБС - индуциран колит. В материал и методи са описани подробно методи за функционална, макроскопска, хистопатологична оценка, биохимични и статистически методи. Резултатите са обработени коректно. Те са представени и описани добре. За обработка на данните от експерименталните изследвания са използвани подходящи статистически тестове, които осигуряват достоверност и съпоставимост на получените резултати с данни на други автори.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Д-р Веселин Маринов е представил дисертационен труд с обем 189 страници. Дисертационният труд на д-р Маринов е конструиран правилно, съобразно изискванията, посочени в нормативните документи на МУ Варна. Спазено е съотношението между отделните части на дисертационния труд: въведение -2 стр., литературен обзор – 48 стр., цел и задачи – 1 стр., материал и методи – 9 стр., резултати обсъждане– 82 стр., изводи -3 стр., приноси – 1 стр. Представен е списък с 342 литературни източника, 6 са на кирилица., 95 от посочените източници са от последните 5 години. Д-р Маринов използва книжовен български език, което повишава стойността на дисертационния труд. Получените резултати са представени професионално и точно в 43 таблици и 59 фигури. Онагледяването на данните улеснява оценката и контрола при рецензирането на труда.

Във въведението д-р Маринов обосновава избора на тема за дисертационния си труд. В литературния обзор той представя исторически данни и данни от епидемиологични проучвания за честотата на ВЧЗ. В обзора са разгледани и системно подредени въпросите за етиологията и патогенезата на ВЧЗ, обсъдено е значението на

фактори от околната среда, генетични фактори, имунологични фактори, мукусната бариера, антимикробни пептиди, епителната бариера, реактивни кислородни и азотни съединения, проинфламаторни цитокини за възникване на ВЧЗ. Обсъдени са нарушения в адаптивния имуен отговор. Тези данни са важни за изследователите от експерименталната и клиничната медицина. Докторантът е посочила важната роля на антиинфламаторните клетки и цитокини, хемокини и сигнална трансдукция. В обзора задълбочено са представени данни за клиничното протичане и диагностика на ВЧЗ, общите принципи за лечението на ВЧЗ. Обсъдени са данни от клинични проучвания с биологично активни вещества от растителен произход. Разгледани са въпроси, по които има противоречиви мнения и които изискват по-нататъшно проучване. Д-р Маринов описва особеностите на експерименталните модели на ВЧЗ. Животинските модели на чревно възпаление могат да бъдат разделени според типа индукция а именно генетична модификация, клетъчен трансфер и химически индуциран колит. В табличен вид са посочени животински модели на ВЧЗ, индуцирани чрез генетична модификация на протеини, участващи във вродения и придобития имуен отговор, животински модели на ВЧЗ, индуцирани чрез Т-клетъчен трансфер. Описани са химически индуцирани модели на чревно възпаление. Д-р Маринов аргументира избора на химически модел на чревно възпаление чрез ТНБС. Описани са произход, химически състав, фармакокинетични и фармакодинамични особености на анетол, евгенол и галовата киселина, включени в дизайна на проучването. В заключението на обзора д-р Маринов посочва основните въпроси, обсъждани в достъпната литература. Представените данни в литературния обзор доказват, че д-р Маринов познава много добре литературата по темата на дисертацията. Направените изводи в края на литературния обзор обосновават дизайна на дисертационния труд. Посочени са дискуссионни въпроси, както и въпросите, които не са изяснени в литературата.

Целта на дисертационния труд е формулирана точно и ясно. За изпълнение на поставената цел са поставени за решаване 4 задачи. Направени са проучвания на ефектите на анетол, евгенол и галова киселина в различни дози върху експериментален модел на ТНБС - индуциран колит при плъхове. Проследени са функционални, макроскопски, хистопатологични и биохимични показатели. Резултатите са обработени статистически. Използвани са подходящи статистически тестове, които осигуряват достоверност и съпоставимост на получените резултати. Собствените резултати за изследваните вещества са представени поотделно като е направено и обсъждане на получените резултати. В резултатите са поставени изследователски

въпроси, и е направена дискусия, в която компетентно д-р Маринов е посочил своята позиция, обсъждайки представените резултати. В обсъждането е представен сравнителен анализ на получените резултати и данни от проучвания на други изследователи. Коректно са обсъдени резултатите по направленията на проучването. Направеното структуриране в обсъждането на резултатите улеснява оценката на получените резултати, направените изводи и приносите на дисертационния труд. Пероралното третиране с анетол води до сигнификантно увеличение в генната експресия на муцин 2. Мукусният слой на лигавицата на дебелото черво притежава протективен ефект срещу проникването на бактерии и други агресивни фактори. В проведеня експеримент са установени признаци на намалена увреда на възпаление на дебелото черво след перорално приложение на ниски дози евгенол. Д-р Маринов изказва предположение, че получените резултати могат да се свържат с противовъзпалителните и антиоксидантни ефекти на евгенол в ниски дози, но и с промяна в състава на бактериалната флора. Галовата киселина понижава оксидативния стрес, проявява най-изразена антиоксидантна активност в сравнение с активността на други фенолни киселини.

Резултатите са обобщени в 4 извода. Те са изградени върху основните резултати от проучването и правилната интерпретация на данните чрез обобщаващи заключения за това.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Всички приноси са ясно формулирани. За първи път са изследвани ефектите на анетол, евгенол и галова киселина върху експериментален модел на ТНБС-индуциран колит. Приемам и оценявам по достойнство посочените от д-р Веселин Маринов приноси. Приносите имат научно и приложно значение в клиничната и експерименталната медицина.

8. Преценка на публикациите, свързани с дисертационния труд по дисертацио

Д-р Маринов е приложил списък на публикациите и участията в научни форуми, които са свързани с темата на дисертационния му труд. Той представил списък на 4 публикации, в които е първи автор. От тях 1 публикация е публикувана в списание с импакт фактор. Докторантът е посочил и 9 участия в научни форуми. Посочените факти за публикационната активност на д-р Маринов са доказателство за възможностите и уменията му да обработва, обобщава и представя данните от експерименталните изследвания в публикации и участия в научни форуми. Те

доказват личния принос на д-р Маринов при извършването на експериментите, обработването и представянето на данните от тях.

9. Лично участие на докторанта

Д-р Веселин Маринов е провел експериментите по дизайна на дисертацията, обработил е и е обобщил получените резултати. Много добри компютърни умения му помагат при презентирането и публикуването на получените резултати. Представеният дисертационен труд, научните публикации и участията в научни форуми ми дават основание да считам, че проведеното експериментално проучване, получените резултати и приносите от това проучване са лична заслуга на д-р Веселин Маринов.

10. Автореферат

Авторефератът на дисертационния труд „Фармакологично проучване на ефектите на биологично активни вещества от растителен произход в експериментален модел на възпалителни чревни заболявания“ съдържа 84 страници и отразява основното съдържание на дисертационния труд и получените резултати. Той е онагледен с 55 фигури и 41 таблици. Има разминаване в номерирането на таблиците и фигурите, включени в автореферата. Авторефератът е конструиран правилно, съобразно изискванията, посочени в нормативните документи на МУ Варна.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки към проведеното изследване и комплекта от материали и документи. Считам, че би било по-добре ако в изводите не се посочват установените резултати от проведеното проучване. Резултатите могат да бъдат обобщени в края на раздел резултати.

12. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Препоръката ми към д-р Веселин Маринов е да продължава работа в избраното от него направление, да популяризира получените резултати чрез съвместни разработки с колеги от МУ Пловдив и другите ВМУ у нас.

Заклучение:

Оценката ми за представения дисертационен труд и автореферат на д-р Веселин Маринов е положителна. Дисертационният труд е актуален и социално значим. Целта

и поставените задачи имат както научно така и приложно клинично значение. Докторантът познава добре представения проблем, овладял е съвременни методики, които използва в този дисертационен труд. Оценявам положително съвместната работа на фармаколози и патолози. Това повишава възможностите за комплексна оценка на получените резултати, създава условия за използване на съвременни методики, утвърдени в световната практика.

Д-р Веселин Маринов успява под ръководството на научния си ръководител и научен консултант да овладее съвременни методики, да работи в екип и да поддържа изследователските си интереси и контакти по задачи на дисертационния труд, които развива с последователност и в колаборация с другите изследователи. Данните от проведеното експериментално изследване представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Представените материали и получените резултати при разработването на дисертационния труд напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ. Разработката на дисертационния труд показва, че д-р Веселин Маринов има задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия). Дисертантът притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Въз основа на гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд и проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси и **предлагам на почитаемите членове на научното жури да присъдят на д-р Веселин Петров Маринов ОНС „Доктор“ по докторантска програма Фармакология.**

10.09.2020г.

Рецензент:

Проф. д-р И. Костадинова, дм