

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р **Калинка Маринова Демирева**, дм, патофизиолог

Съгласно заповед на Ректора на МУ – Варна № Р-109-634 / 13.11.2018 г. съм избрана за член на научното жури и определена да изготвя становище относно: Защита на дисертационен труд на тема: **„Роля на ендоканабиноидната система в поведенческите реакции при депресивно-подобни състояния“** по процедура за придобиване на образователната и научна степен **„Доктор“**, специалност **„Патофизиология на животните и човека“** от **д-р Мирослав Димитров Маринов**, асистент в Катедра Физиология и патофизиология, факултет Медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Научни ръководители: Доц д-р **Маргарита Великова**, дм
Доц. Д-р **Роман Ташев**, дм

ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА И ДОКТОРАНТА

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител, необходими за защита на дисертационния труд са подготвени прецизно, в съответствие с изискванията на процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ и правилника на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ

Д-р **Мирослав Димитров Маринов** е роден на 05.02.1965 г. в гр. Шумен. Завършил е висшето си образование по Хуманна медицина във ВМИ – Варна през 1991 г. Известно време е работил като участъков лекар в с. Златар, обл. Шумен. През 1993 г. е избран за редовен асистент към катедра Патофизиология на ВМИ – Варна. През 1997 г. придобива специалност Патофизиология и от 2003 г. е избран за гл. асистент в същата катедра. В последствие – от 2006 г. работи като гл. асистент в Катедра медико-биологични науки към Факултета по дентална медицина, от 2008 г. е гл. асистент в Катедра предклинични и клинични науки към Факултета по

фармация и от 2016 г. е асистент в Катедра Физиология и патофизиология към Факултета по медицина на МУ – Варна, където работи и досега.

Познавам д-р Маринов от постъпването му в катедрата. Той е един изключително етичен и толерантен колега. С голяма всеотдайност и точност изпълнява всяка поставена задача и винаги е помагал на всеки един от колектива на катедрата. Работил е в няколко научни направления. Той е изграден патофизиолог, който предава своите знания и умения на студентите по Хуманна медицина, Дентална медицина и Фармация не само в практическите упражнения и консултации, но и чрез определени лекции от курса по патофизиология, които изнася пред студентите от години. Съавтор е на 6 учебни помагала, между които учебника по „Патологична физиология“ под редакцията на доц. д-р Цветан Цеков, дм, издаден през 2011 г. В него д-р Маринов участва със 7 разработени теми – в 2 като самостоятелен автор и в 5 като съавтор.

Резултатите от научните си разработки д-р Маринов е представил на 57 международни и национални научни форуми и в 46 публикации, от които 8 публикации в реферирани научни списания, от тях 4 с импакт фактор.

Член е на: Съюза на учените в България, Българското физиологично дружество, Европейската федерация на дружествата по физиологични науки и Български лекарски съюз.

АКТУАЛНОСТ И ЗНАЧИМОСТ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Представеният дисертационен труд е изключително актуален, тъй като дисертанта акцентира върху недостатъчно проучени въпроси, които при съвременните условия имат все по-голямо значение за психичното здраве на хората и тяхната адекватна реакция. Това са въпроси, свързани със сравнително скоро откритата медиаторна система – наречена ендоканабиноидна система и нейното значение за депресивните разстройства, които според прогнозите на СЗО в бъдеще ще са на трето място като водещи причини за здравно обременяване на икономиката. Ето защо темата на дисертацията **„Роля на ендоканабиноидната система в поведенческите реакции при депресивно-подобни състояния“** е удачно подбрана по отношение на значимостта на проблема днес и неговата проекция в бъдещето.

СТРУКТУРА И СЪДЪРЖАНИЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд е написан на 162 страници, онагледен с 42 фигури и 8 таблици. Структурата му е логично подредена според изискванията за защита на дисертация. Библиографската справка включва 572 литературни източника изцяло на латински език, като преобладават публикации от последните 5-6 години.

Прави отлично впечатление способността на докторанта да вниква задълбочено в използваната литература и с логическа последователност да представя научните постижения по разглежданата тема.

Литературният обзор, на базата на представената богата библиографска справка е систематизирано и целенасочено представен. Д-р Маринов цитира данни за действие на фитоканабиноидите върху нервната система на човека от дълбока древност до наши дни, като акцентира върху съвременните открития и теории, а именно, че това влияние се осъществява чрез широко представената в организма ендоканабиноидна сигнализация – ендоканабиноидната система. В тази връзка ще си позволя да препоръчам на дисертанта да го представи като самостоятелен труд, което ще обогати научно-медицинските ни познания за ендоканабиноидната система като цяло (рецептори, лиганди, механизъм на действие и по много други въпроси), тъй като основните научни достижения в тази област са извършени едва през последните 10-15 години.

ПОСОЧЕНАТА ЦЕЛ И ЗАДАЧИТЕ за нейното изпълнение са адекватни на темата, която дисертантът разработва, точно формулирани и конкретно представени. Приложеният експериментален модел на двустранна олфакторна булбектомия с цел моделиране на депресивно състояние на мъжки бели плъхове, порода Wistar, както и всички експериментални постановки за отчитане на поведенческите реакции на опитните и контролните групи са целенасочено подбрани, добре описани и приложени за осъществяване на поставените задачи.

За целта са използвани съвременни методи и апарати, подробно описани в раздела материал и методи, като са посочени и авторите, от които са взаимствани. Подчертано е, че използваният модел е широко разпространен и с висока степен на валидност.

Цялостно експерименталното работа е извършена в Института по невробиология при БАН.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Прави добро впечатление подхода на д-р Маринов при разработване на експерименталните проучвания. В изследванията той акцентира върху промените на комплекс от поведенчески реакции, характерни за депресивното заболяване при хора. Те са широко обхватни и имат пряко отношение към ролята на ЕКС в организма и конкретно за патогенезата на депресията. На базата на съвременен експериментален модел – двустранна олфакторна булбектомия на плъхове, той провежда много и разнообразни изследвания, натрупани са голямо количество данни, които са правилно систематизирани, статистически обработени и логично анализирани. Резултатите са получени и интерпретирани по отношение на фактори като: време и вещество; промени настъпили след булбектомията; влияние на агонисти (HU-210) и антагонисти (SR 141716A) върху канабиноидните рецептори тип CB1R, локализирани предимно в ЦНС, при интактни и булбектомирани животни и всички те са проследени при изследване на следните поведенчески реакции: изследователско поведение и локомоторна активност (хоризонтални и вертикални движения), състояние на тревожност, болкова чувствителност, обучение и памет.

Изтъкната е връзката на ендоканабиноидната система с другите невротрансмитерни системи в ЦНС: GABA-ергичната, серотонинергичната, холинергичната, адренергичната и глутаматергичната, като е подчертано влиянието ѝ върху интерневронните регулации на функциите на самите невронни мрежи. В тази връзка са посочени двете водещи хипотези за патогенезата на депресията и ролята на ЕКС, а именно: 1) нарушената регулация на моноаминната невротрансмитерна система и 2) дисрегулация на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос. Направен е опит за обяснение на въздействието на канабиноидите чрез повлияване на ендоканабиноидната сигнализация в организма.

Всички резултати са добре онагледени с таблици и фигури и са критично коментирани в сравнение с литературните данни. Заслужава особено внимание предоставената статистическа достоверност за влияние на агонисти и антагонисти на CB1R при здрави и булбектомирани животни, изчислена на няколко нива: 1) достоверност спрямо здрави контроли, 2) достоверност спрямо лъжливо (sham) булбектомирани, 3) достоверност спрямо булбектомирани плъхове.

Тези данни предоставят на автора широко поле за интерпретиране ролята на ендоканабиноидната система в регулаторните механизми на ЦНС и конкретно в патогенезата на депресивно-тревожните разстройства, както и възможността за прилагане на адекватна профилактика и терапия.

ПРИНОСИТЕ на разработения дисертационен труд могат да се характеризират като значими, както с теоретико-познавателен характер, така и с практическо-потвърдителен и приложен характер, представени в няколко пункта:

1) Потвърдено е участието на ЕКС в регулацията на изследваните поведенчески реакции. 2) Предоставени са данни за ролята на канабиноидните СВ1 рецептори, локализирани в ЦНС при формиране на поведението, както и за участието им в нарушените поведенчески реакции при модел на депресия чрез приложена двустранна олфакторна булбектомия на бели плъхове. 3) Установено е, че при активиране на СВ1 рецепторите настъпва подобряване в обучението и паметовите процеси, понижаване на тревожността и намаляване на болковата чувствителност при плъхове с ОВХ. 4) Методът на механичен натиск върху лапичката на плъх е приложен успешно за първи път за изследване влиянието на СВ1 рецепторите върху ноцицепцията на плъхове с ОВХ модел на депресия – принос с практическо приложение. 5) Получените данни, представени в дисертационния труд могат да спомогнат за изясняване механизмите, лежащи в основата на депресивните разстройства при човека, както и за разработване на нови терапевтични подходи.

ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Във връзка с дисертационния труд са посочени четири пълнотекстови публикации в научни списания и четири заглавия на доклади, изнесени на научни форуми. Във всички представени научни трудове д-р Маринов е първи (водещ) автор. Това е доказателство за ангажираността на докторанта с изследваните проблеми и ми дава основание да приема, че разработеният дисертационен труд е негова лична заслуга.

ОЦЕНКА НА АВТОРЕФЕРАТА

Авторефератът е изготвен според изискванията и отразява синтезирано и точно съдържанието, изводите и приносите на дисертационния труд. Оценявам направеното заключително обсъждане като силно положително, както във връзка с анализираниите собствени резултати и данните от литературни източници, така и с направените препоръки за бъдещи научни проучвания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд е посветен на изключително актуална тема, разработен е прецизно и предоставя съвременни данни по тематика, която все още е недостатъчно проучена от медицинската общност. Със своите проучвания д-р Маринов допринася съществено за обогатяване на познанията в тази област.

Дисертационният труд, както и предложеният автореферат ми дават основания да приема, че дисертантът д-р Мирослав Маринов притежава качества и умения за собствена интерпретация на научната информация и за самостоятелно провеждане и обсъждане на научни изследвания. Дисертацията отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ и правилника за развитие на академичния състав на МУ – Варна.

На тези основания давам своето положително становище и убедено предлагам на уважаемото Научно жури да гласува положително за присъждане на д-р Мирослав Димитров Маринов на образователната и научна степен „Доктор“ в областта на висшето образование 7 здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 медицина, по научната специалност „Патофизиология на животните и човека“.

Гр. Варна 30.01.2019 г.

Изготвил становището:



Доц. д-р Калинка Маринова Демирева
Специалист: патофизиология

Адрес за контакти: гр. Варна, ул. „Иван Драсов“ 16,
вх. А, ет. 5, ап. 21

Телефон: 0888 360311