

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Камелия Жечкова Братоева, д.м.

Специалист по патофизиология в Катедра „Физиология и патофизиология” на Медицински университет- Варна

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Научна специалност: Патофизиология

Автор на дисертационния труд: Д-р Дария Леонидовна Чивчибаши-Павлова, редовен докторант към УС по патофизиология, Катедра Физиология и патофизиология на МУ-Варна.

Тема на дисертационния труд: „Изследване на ендотелната дисфункция при експериментален модел на затлъстяване и суплементация с мелатонин”

Научен ръководител:

доц. д-р Камелия Жечкова Братоева, д.м.

Със заповед № Р-109-85/23.02.22 г. на Ректора на МУ-Варна съм избрана за член на научно жури за провеждане на процедура по защита на дисертационния труд на Д-р Дария Леонидовна Чивчибаши-Павлова, а с Решение от I-то заседание на НЖ (протокол №.1/08.03.22 г.) съм определена да изготвя становище по процедурата.

Общо представяне на процедурата

За изготвянето на становището ми бяха предоставени всички документи и материали на електронен носител изготвени в съответствие с чл. 69 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – Варна.

При изготвяне на настоящото становище са спазвани изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности и неговото приложение на МУ–Варна.

Предложеният за обсъждане дисертационния труд е в обем от 170 страници и онагледен с 35 фигури и 10 таблици. Библиографската справка обхваща 313 литературни източника, от които 51 на кирилица и 262 на латиница.

Авторефератът включва 84 страници, 34 фигури и 8 таблици. Дисертацията и авторефератът са правилно структурирани с оптимален баланс между отделните й

части, съобразно темата на труда и съдържа всички основни елементи – въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, заключение, изводи, приноси и библиография.

Разделите в дисертацията са представени както следва: въведение – 2 стр.; литературен обзор - 55 стр., цел и задачи – 1 стр., материали и методи – 12 стр., резултати - 34 стр.; обсъждане на резултатите – 24 стр.; заключение – 1 стр.; изводи – 2 стр.; приноси – 2 стр.; публикации и научни съобщения – 1 стр. и библиография – 26 стр.

Прочитът на дисертационния труд остава впечатление за стегнато и компетентно познаване на проблема, в което личат задълбочени познания, творчески подход и критичен анализ на цитираната литература. В своето изследване дисертантът и неговият ръководител ни представят едно актуално проучване върху патогенетични механизми за ранни прояви на ендотелна дисфункция и комплексната функционална връзка между патоморфологичните промени в стената на абдоминалната аорта, маркери на оксидативен стрес и хронично нискостепенно възпаление при фруктозоиндуциран модел на затлъстяване и суплементация с мелатонин.

Биографични данни и кариерно развитие на докторанта

Д-р Дария Леонидовна Чивчибаши-Павлова е родена в гр. Рубцовск, Алтайски край, Русия през 1985 г. Завършила е последователно Български лицей, гр Кишинев, Молдова през 2000 г. и Медицински колеж в гр. Измаил, Украйна през 2004 със специалност „Помощник фармацевт”, а впоследствие и Медицински университет-Плевен (2011 г.) През периода 2014 г., д-р Леонидовна завършва второ висше образование по специалност „Микробиология” в Birkbeck, University of London, Обединено кралство Великобритания. В периода от 2014 г. -2018 г. специализира Обща и клинична патология в УМБАЛ „Св. Марина”-Варна и придобива специалността през 2021 г. През периода 2016 г. до 2018 г. работи и като хоноруван асистент англоезично обучение в същата Катедра.

Научното развитие на д-р Леонидовна започва със зачисляването ѝ като редовен докторант през януари на 2018 г. по специалност патофизиология към УС по патофизиология на Катедра „Физиология и патофизиология”, а по-късно през същата година е назначена за редовен асистент в същата катедра. Д-р Леонидовна отлично владее руски и английски език.

Актуалност на проблема

Избраната тема е актуална и значима от теоретична и клинична гледна точка, поради факта, че разпространението на затлъстяването и кардио-метаболитните разстройства и прогресирането на сърдечно-съдовите заболявания с настъпването на трайни функционални и органични увреждания в нашето съвремие непрекъснато расте и е водеща причина за висока смъртност. Като основен патогенетичен фактор, свързващ затлъстяването с тези компликации, се счита развитието на ендотелна дисфункция. В същото време, в световната литература са представени изследвания, които са недостатъчни, за да се направи комплексна оценка за увреждането на ендотела

в ранните, обратими прояви на ендотелна дисфункция, която съпътства ССЗ. Данните от литературата са оскъдни и противоречиви, а маркерите на ендотелната дисфункция все още са слабо проучени. Съвременните методи са ограничени, в повечето случаи инвазивни и диагностицират съдовите увреждания в необратим стадий, което прави този тип проучвания изключително актуални. Все още недостатъчно са проучени стресовите фактори и механизмите на ендотелно увреждане и възможностите за превенция с цел предотвратяване на усложненията. Ключов проблем остава установяването на механизмите, които свързват хроничния оксидативен стрес и възпалителния отговор с кардиометаболитните заболявания и захарен диабет. От особено значение е проучването на връзката между оксидативния стрес, като отключващ фактор за ендотелната дисфункция и неговите директни ефекти върху организма. Освен това, проучванията в тази насока представляват предизвикателство от научна гледна точка, предвид възможностите за разработване на нов подход в терапията на свързаните с ендотелната дисфункция заболявания. Проучването на механизмите на ендотелопротекция на хормонът мелатонин е изключително актуален. Широко в литературата са представени доказателства за неговите антиоксидантни и антиинфламаторни ефекти. Изучаването на патофизиологичните механизми на ендотелно увреждане и ефектите на възможни ендотелопротектори с антиоксидантни и противовъзпалителни свойства допринасят за транслирането и приложимостта им в клинични условия.

Във **въведението** докторантът се е постарал да ни представи синтезирано научният обхват на проблема, целта на настоящият труд, както и важността му за научната област.

В **литературния обзор** са представени и дефинирани съвременните аспекти и патофизиологични механизми в охарактеризиране на затлъстяването и ролята на оксидативния стрес и възпалителния отговор за развитието на ендотелна дисфункция. Много подробно са описани наличните документирани инвазивни и неинвазивни методи на изследване на ендотелна дисфункция и техните недостатъци. От начина на изложението личи компетентния и критичен анализ на данните в изследваната област от страна на докторантката. Написна е на добър български език, с ясни изречения и точна мисъл. Разделен е целенасочено на 5 основни раздела. Подчергана е и ролята на фруктозната консумация за разпространението на затлъстяване и захарен диабет като метаболитен стресор и фактор за развитието на ендотелни увреждания. Обърнато е специално внимание на ролята на мелатонина за защита на организма в условия на оксидативен стрес и хронично възпаление. Дисертантката описва стегнато и същевременно достатъчно изчерпателно и критично въпросите за патогенезата и ролята на маркерите на ендотелна дисфункция, оксидативен стрес и възпалителен отговор в съдовата стена за функционалните ендотелни нарушения. Д-р Леонидовна демонстрира отлично разбиране на същността на проблема, както и аналитичен подход и познания в подбирането на подходящи методи на изследване в своето проучване базирайки се на цитираната литература. Много компетентно са отделени и разгледани основните аспекти на дисертационния труд и работна хипотеза, което улеснява читателя да

премине към произтичащите цел и задачи. В тях логично се обосновава целесъобразността на целта и задачите на дисертационния труд.

Цел и задачи

Целта е ясно и точно формулирана и точно отразява намеренията на автора. Дисертантката си поставя за цел да проучи някои възможни патогенетични механизми за ранни, обратими прояви на ендотелна дисфункция и комплексната функционална връзка между патоморфологичните промени в стената на абдоминалната аорта, маркери на оксидативен стрес и хронично нискостепенно възпаление при фруктозо-индуциран модел на затлъстяване и суплементация с мелатонин.

За постигането на научната цел са заложени за решаване **6 основни задачи**, които включват последователно прилагане на различни методични подходи в експериментален модели с плъхове. Задачите са формулирани конкретно, ясно и са адекватни на поставената цел.

Материали и методи

Много компетентно са представени постановката на проучването, дизайна с различните тестове и методи на изследване на оксидативния стрес, чрез маркерите- Nrf-2, SOD-1, HO-1 и NOS3, маркери на възпаление- серумен TNF- α и NF-kB в аортната стена, функционални нарушения- индекс на Керниган и Flt-1, зоометрични показатели и функционалната връзка между тях. В това отношение докторантката показва много добра теоретична и практическа подготовка. Високо оценявам личния труд и принос на докторантката, който е вложила за усвояване и прилагане на описаните разнообразни и трудоемки методи и техники. Обемът на изследователския материал е напълно достатъчен, а използваните разнообразни методи и подходи за по-пълно охарактеризиране на проучваните процеси, както и статистическа обработка дават възможност да се получат научно-обосновани и съпоставими резултати.

Резултати

Последователно е разгледано разпределението на експерименталните животни по групи и третиране, следвайки набелязаните цел и задачи на дисертационния труд. Високо оценявам всички представени данни като новаторски и значими за характеризирани на патогенезата на ендотелната дисфункция и свързаните с това патологични процеси- затлъстяване, оксидативен стрес, хипергликемия, възпаление, както и влиянието на мелатонина върху тези процеси.

В **обсъждането на резултатите** дисертантът е подходил критично, анализирайки собствените резултати и данните от цитираната литература. Дискусията е тясно свързана с поставените цел и задачи и формулирани хипотези в литературния обзор. Прави впечатление задълбоченото познаване на проблема и аналитичен подход при боравенето с данни, факти и интерпретации от страна на докторанта. Това потвърждава уменията на автора да обобщава и анализира.

Изводи: Направените изводи- 13 на брой са правилно формулирани и са логично следствие на поставените цел и задачи. Резултатите и изводите на научния труд водят до логични приноси, които са посочени в приносите.

Приносите на този труд са 9 на брой/ 4 са с потвърдителен характер и 3 с оригинален характер и 2 с приложен характер:

Приноси с оригинален характер:

1. За първи път е направена комплексна оценка и функционална връзка между показатели на оксидативен стрес (Nrf-2, SOD-1, HO-1), хронично нискостепенно възпаление (NF-KB и TNF- α), патоморфологични промени в аортна стена и ендотелната експресия на мембрания рецептор Flt-1 при фруктозоиндуцирано затлъстяване.
2. За първи път се установява функционална връзка между ендотелна имунохистохимична експресия на NOS3 и Flt-1 в стената на абдоминалната аорта при плъхове с фруктозоиндуцирания модел на затлъстяване.
3. За първи път е установен ендотелопротективен ефект от прилагането на екзогенен мелатонин върху фруктозоиндуцираните промени в абдоминалната аорта чрез редуциране на оксидативния стрес, хронично нискостепенно възпаление, липидогенеза и засилване на ендотелната експресия на Flt-1, което регресира ремоделирането на съдовата стена и възстановява функционалния ѝ капацитет.

Приноси с потвърдителен характер

1. Високофруктозната диета предизвиква оксидативен стрес, хронично нискостепенно възпаление – измерени чрез Nrf-2, SOD-1, HO-1, NOS3, NF-KB в аортната стена и TNF- α в серума.
2. Високофруктозната диета води по покачване на телесното тегло, теглото на ретроперитонеална и периваскуларна мастна тъкан, индекса на Lee и увеличава размера на коремната обиколка.
3. Високофруктозната диета води до патоморфологични и функционални промени в стената на абдоминалната аорта – задебеляване на цялата аортна стена за сметка на t. intima – t. media комплекса и стесняване на вътрешния диаметър.
4. Проявените ефекти на екзогенния мелатонин върху фруктозо-индуцираните повишено телесно тегло, количество ретроперитонеална и периваскуларна мастна тъкан, размера на коремната обиколка и Lee-индекс потвърждават неговия потенциал като средство за лечение на затлъстяване.

Приноси с приложен характер

1. Проявените ефекти на суплементацията с мелатонин при здрави контроли върху телесното тегло, количеството ретроперитонеална и периваскуларна мастна тъкан, размера на коремната обиколка, Lee-индекс демонстрират неговия потенциал като средство за профилактика на затлъстяването.
2. Проявените ефекти на екзогенния мелатонин върху фруктозоиндуцираните патоморфологични, морфометрични и функционални промени в абдоминалната аорта,

както и нивата на Nrf-2, HO-1, SOD-1 експресията показват неговия потенциал като средство за лечение на ендотелната дисфункция и асоциираното с нея ремоделиране на васкуларната стена.

Научната продукция на кандидата, свързана с темата на дисертационния труд, включва 4 публикации, 1 от които е публикувана в международно издание, 3 в български списания и напълно изпълняват изискванията за защита. Дисертантът е представил участия на 2 международни и на 2 национални научни форми.

Авторефератът е представен в обем от 84 страници и съдържа основните глави от дисертационния труд. Представени са целта, задачите, хипотезите, материали и методи на изследването, както и резултати, обсъждане на резултатите, изводи и приноси на дисертационния труд. Приложени са и научните публикации и съобщения свързани с дисертационния труд.

Препоръки и бележки

Нямам съществени критични бележки към окончателния вид на дисертацията и представения комплект документи. Дисертационния труд на Д-р Дария Леонидовна Чивчибаши-Павлова има приносен характер с научно-приложим характер, което е предпоставка дисертантът да работи в бъдеще повече в посока към популяризиране на получените резултати.

Заклучение

Дисертационния труд на Д-р Дария Леонидовна Чивчибаши-Павлова на тема **„Изследване на ендотелната дисфункция при експериментален модел на затлъстяване и суплементация с мелатонин“** съдържа научни и приложни резултати, които са оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България за придобиване на образователната и научна степен **„доктор“**.

Поради гореизложеното, комплексната ми оценка и становище за представения дисертационен труд на тема **„Изследване на ендотелната дисфункция при експериментален модел на затлъстяване и суплементация с мелатонин“** е **ПОЛОЖИТЕЛНА**. Въз основа на това, с пълна убеденост препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват **положително** за присъждане на образователната и научна степен **„доктор“** по докторска програма **„патофизиология“** на Д-р Дария Леонидовна Чивчибаши-Павлова.

11.04.2022
Варна

Доц. д-р Камелия Братоева, д.м.

