

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 Милена Тодорова Салбашян – докторант в самостоятелна форма на обучение към Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия при МУ-Варна

на тема „**Фармакологично проучване на поведенчески ефекти на биологично активни вещества от растителен произход в модели на депресия при опитни животни**“

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

и научен консултант проф. д-р Роман Емилов Ташев, д.м.н.

Със заповед № Р-109-441/ 11.11.2022 г. на Ректора на Медицински университет-Варна съм избрана за член на Научното жури, а на основание Протокол № 1/15.11.2022 г. съм определена да изготвя становище по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ с кандидат д-р Милена Тодорова Салбашян

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 Милена Тодорова е родена в гр. Варна. През 1987 г. завършва средно специално образование в ИПЗК-гр. Варна със специалност Медицинска сестра, а през 1999 г. се дипломира като магистър-лекар в Медицински университет – Варна. През периода 1987-1991 г. работи като медицинска сестра в Кардиологично отделение в ПОКБ – гр. Варна, а впоследствие от 2000 до 2005 г. като лекар в гр. Добрич. От 2005 до 2013 г. работи като медицински асистент, флеботомист в САЩ. От 2015 г. до настоящия момент заема

длъжността асистент към Катедрата по фармакология и клинична фармакология и терапия при МУ-Варна, като преподава дисциплините „Фармакология“ и „Клинична фармакология“ на студенти от специалност Медицина и Дентална медицина в българо- и англоезичната форма на обучение. Включена е в три научно-изследователски проекта. Владее английски и руски език, притежава отлични компютърни умения, вкл. такива за работа с графични и статистически софтуери. Членува в Български лекарски съюз и Българското научно дружество по фармакология и клинична фармакология и терапия.

Актуалност на темата на дисертационния труд

Тревожно-депресивните разстройства представляват изключително сериозен проблем за съвременното общество с голяма значимост в здравно, икономическо и социално отношение. По данни на СЗО от 2021 г. около 5% от възрастното население на света страда от депресия, като статистиката сочи, че 1 от всеки 6 души ще развие депресивен епизод поне веднъж в живота си. Депресията е една от водещите причини за инвалидизация в световен мащаб, особено при хора в трудоспособна възраст и е втората най-честа причина за суицидирет във възрастовата група 15-29 години. Честотата на тревожно-депресивните разстройства се повиши драматично в последните години вследствие на пандемията от COVID-19, което повиши значително актуалността на този сериозен здравен проблем.

Въпреки наличието на богат набор от антидепресанти и широката им употреба голяма част от пациентите не се повлияват задоволително от терапията. Ефектът на повечето антидепресанти се проявява бавно, терапията е продължителна и често е съпроводена от множество нежелани лекарствени реакции. Тези недостатъци на конвенционалното лечение на депресивните разстройства налагат търсенето на нови терапевтични подходи.

Лечебните растения се използват широко за профилактика и лечение на редица хронични заболявания, както самостоятелно, така и като допълнение към конвенционалната терапия. Едни от най-широко проучваните биологично активни вещества с природен произход са полифенолите, притежаващи противовъзпалителни, антиоксидантни и органопротективни свойства. Откритието, че те преминават през хемато-енцефалната бариера дава основание да бъдат изследвани техните потенциални невропротективни и невромодулиращи свойства и проучени ефектите им при тревожно-депресивни разстройства и невродегенеративни заболявания. Допълнително предимство на растителните полифеноли е тяхната безопасност. *Aronia melanocarpa* е растение, чиито плодове са изключително богати на полифеноли – плодовият сок съдържа високи концентрации антоцианини, процианидини и фенолни киселини, сред които хлорогенова, ферулова и галова.

Дисертационният труд на д-р Милена Тодорова е посветен именно на тази актуална тема – тревожно-депресивните разстройства и възможностите за тяхното повлияване чрез употребата на биологично активни вещества от растителен произход.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Милена Тодорова съдържа общо 177 страници и е оформен съобразно изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. В структурата му са включени

всички задължителни раздели, които са добре оформени и правилно балансирани като обем, както следва: Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 54 стр., Цел и задачи – 2 стр., Материали и методи – 13 стр., Резултати и обсъждане – 50 стр., Изводи – 4 стр., Приноси – 1 стр., Списък на публикациите и участията в научни форуми, свързани с дисертационния труд – 2 стр., Библиография – 39 стр. Дисертационният труд е онагледен с 41 фигури и 12 таблици. Литературните източници на 631 на брой – 628 на латиница и 3 на кирилица.

Литературният обзор е фокусиран върху характеристиките на полифенолните съединения. Подробно са разгледани ботаническите данни на *Aronia melanocarpa*, както и химическият състав на плодовете, като е обърнато голямо внимание на съдържащите се в тях полифенолни съединения. Разгледана е фармакокинетиката на полифенолните съединения, откриващи се в плодovия сок от *Aronia melanocarpa*, като е подчертана способността на полифенолите да преминават през хемато-енцефалната бариера и да се натрупват в сравнително високи концентрации в хипокампа, кората, стриатума и малкия мозък на опитни животни особено при продължителна консумация. Описани са експериментални изследвания, проучващи ефектите на полифенолите върху поведението, болковата чувствителност, паметта и познавателните функции, невроналното възпаление и неврогенезата при опитни животни, както и повлияването от полифенолите на мозъчните невротрансмитери. Разгледани са наличните до момента данни за модулиране на невронални и глиални сигнални пътища, регулиращи синаптичната пластичност и неврогенезата. Логично акцентът е поставен върху симптоматиката и патогенезата на депресивните разстройства и върху повлияването им от полифенолните съединения. Подходящо би било в тази част на дисертационния труд да бъдат разгледани и сравнени експерименталните модели за индукция на депресивни състояния. Литературният обзор е добре онагледен с 16 фигури и 1 таблица. Обзорът завършва с кратко обобщение на наличната до момента информация по засегнатите теми, като е обърнато внимание на липсата на достатъчно данни за ефектите на плодovия сок от *Aronia melanocarpa* и на фенолните киселини хлорогенова, ферулова и галова върху поведението на плъхове в условията на модели на хирургически индуцирана депресия чрез овариектомия и двустранна олфакторна булбектомия.

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 съставът на използвания плодov сок от *Aronia melanocarpa*, който е онагледен и с таблица, както и експерименталните модели на двустранна овариектомия и двустранна олфакторна булбектомия, целящи индукция на депресивна симптоматика в опитните животни. За реализацията на дисертационния труд е използван широк набор от поведенчески методи, включващи такива за оценка на двигателната активност и изследователското поведение; степента и динамиката на обучение и запаметяването при плъхове; тревожно- и депресивно-подобно поведение; болкова чувствителност. Статистическите методи за обработване на получените резултати са адекватно подбрани и проведени с широко използвана статистическа програма.

Резултатите и дискусията са обединени в един раздел и следват поставените задачи. Най-напред са разгледани ефектите на плодовия сок от *Aronia melanocarpa* и хлорогеновата киселина върху поведението на овариектомирани плъхове, като е оценена двигателната активност (след 30- и 75-дневно третиране), тревожността (след 31- и 76-дневно третиране), депресивната симптоматика (след 33- и 78-дневно третиране) и болковата чувствителност (след 79-дневно третиране) на опитните животни. След това са разгледани ефектите на хлорогеновата, феруловата и галовата киселина върху тревожността, паметта и обучението след 14-дневно третиране при плъхове с двустранна олфакторна булбектомия. Резултатите са ясно представени и онагледяването с таблици и фигури улеснява бързото им възприемане. Всеки проведен тест е дискутиран от авторката след представянето на резултатите от провеждането му, като в обсъждането компетентно са анализирани възможните механизми, чрез които се реализират получените промени в поведението, болковата чувствителност, паметта и обучението.

Получените резултати потвърждават изходната хипотеза на докторанта – плодовият сок от *Aronia melanocarpa* и съдържащите се в него фенолни киселини повлияват благоприятно голяма част от поведенческите промени, хипералгезията и нарушенията в паметта и обучението, индуцирани чрез овариектомия и олфакторна булбектомия.

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

Научните приноси на дисертационния труд са добре формулирани и могат да бъдат класифицирани като такива с оригинален характер, тъй като за първи път са получени данни, че:

- При овариектомирани плъхове:
 - Плодовият сок от *Aronia melanocarpa* потиска двигателна активност, проявява известен анксиолитичен ефект, проявява антидепресивно-подобен ефект и увеличава праговата чувствителност за термична болка;
 - Хлорогеновата киселина предизвиква известно понижаване на общата двигателна активност, предотвратява развитието на тревожност, увеличава праговата чувствителност за термична болка, но не повлиява депресивната симптоматика.
- При булбектомирани плъхове хлорогеновата, феруловата и галовата киселина предотвратяват развитието на хиперактивност, проявяват анксиолитично-подобен ефект и подобряват паметовите и обучителните процеси.

Дисертационният труд на д-р Милена Тодорова имат висока значимост, както теоретична, така и приложна, тъй като получените резултати разкриват бъдещи възможности за подобряване на терапията на тревожно-депресивните разстройства и невродегенеративните заболявания.

Наукометричен анализ на дисертационния труд

Д-р Милена Тодорова е представила списък от 4 пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд, като е първи автор на 2 от тях. Три от представените пълнотекстови публикации са отпечатани в научни издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация, а една от статиите е с имакт фактор. Публикационната активност на докторанта покрива и надхвърля наукометричните показатели, необходими за придобиване на ОНС „Доктор“. Представени са и 9 участия на научни форуми, повечето от които международни. Пет от абстрактите на научните доклади са публикувани в суплементи на международни научни издания с импакт фактор.

Автореферат

Авторефератът е изготвен съобразно изискванията, включва 83 страници и е правилно структуриран и онагледен.


Заклучение

Дисертационният труд на д-р Милена Тодорова на тема „Фармакологично проучване на поведенчески ефекти на биологично активни вещества от растителен произход в модели на депресия при опитни животни“ е фокусиран върху изключително актуален проблем на съвременното общество. Използвани са много и разнообразни методи за оценка на поведението, болковата чувствителност, паметта и обучението и са получени резултати с висока значимост от теоретична и практическа гледна точка, 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 Милена Тодорова показва, че тя е усвоила широк набор от експериментални методики, умее да анализира и представя компетентно получените резултати. Д-р Милена Тодорова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения и демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Въз основа на гореизложеното убедено гласувам **положително** 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 Милена Тодорова Салбашян**.

Дата: 09.01.2023 г.
гр. Варна

Изготвил становището: 
/доц. д-р Силвия Ганчева, д.м./