

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Делян Пенев Делев, дм – ръководител на катедра по Фармакология и клинична фармакология, МУ-Пловдив, МФ

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 7.1. Медицина

докторска програма по Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)

Автор: д-р Веселин Петров Маринов

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Фармакология и клинична фармакология и терапия, Медицински Университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна, Факултет по Медицина

Тема: *ФАРМАКОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТИТЕ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА ОТ РАСТИТЕЛЕН ПРОИЗХОД В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЧРЕВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ*

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

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

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна; Правилник на МУ-Варна и ЗРАСБ.

Докторантът е приложил 4 публикации.

Бележки и коментар по документите - нямам.

2. Актуалност на тематиката

Хроничните възпалителни чревни заболявания (IBD – Inflammatory bowel diseases), включващи болестта на Крон (CD – Crohn's disease) и улцерозния колит (UC – Ulcerative colitis) са едни от основните причини за гастроинтестиналните заболявания. IBD се срещат по целия свят, въпреки че са по-чести в определени географски райони и високоразвитите страни (САЩ, Великобритания, Скандинавските страни), където случаите са от 4-10/100 000 души годишно. Съществуват и географски вариации в типа на IBD. Във Великобритания и САЩ случаите на болестта на Крон превишават тези с улцерозен колит. В Швеция и Холандия преобладават тези с улцерозен колит, като в последните години в Швеция болестта на Крон се среща все по-често. Причината за повишаване честотата на болестта на Крон все още не е известна, но отчасти може би се дължи на прилагане на по-прецизни диагностични тестове. IBD се диагностицира най-често в третата и четвърта декада от живота, без разлика в двата пола. Около 20% от всички пациенти с IBD развиват симптоми в млада възраст.

Въпреки че все още няма отговор на някои въпроси, повечето проучвания показват, че М. Crohn и Colitis ulcerosa са генетични и автоимунни заболявания. Доказана е ролята на хромозоми 16, 12, 7, 3, 1, 6, 14 и 19 и особено Nod 2 на 16-та хромозома при болестта на Крон. За улцерозния колит сигнификантна се смята хромозома 6p. Тя съдържа имуноасоциирани гени, включвайки гена на TNF, отговорен за IBD. Клиничното представяне и хистологичните

промени, възникващи при възпалителните чревни заболявания, наподобяват гастроинтестинални инфекции, дължащи се на познати патогенни организми. Например началото на болестта на Крон може да наподобява заболяване, причинено от *Yersinia enterocolitica* или *M. tuberculosis*. Инфекции с други ентеропатогенни микроорганизми, като *Shigella* или *Campylobacter*, може да наподобяват улцерозен колит. Wakefield предполага персистираща морбилна инфекция, която е възникнала ин утеро или в ранно детство като причина за болестта на Крон. Провеждането на редица клинични, имунохистохимични изследвания, PCR-техники не доказват категорично ролята на тези бактерии в патогенезата на заболяванията. Най-вероятно те имат отношение към отключване на патогенен гастроинтестинален имунен отговор, обуславящ имуномедирано тъканно увреждане с участието на т.нар. про-инфламаторни цитокини – IL12, TNF, IFN- γ , IL10, IL18, IL15. Редица проучвания предполагат, че *M. Crohn* е Th1-медирано заболяване и ексцесивната Th1 активност е основен компонент в патогенезата на заболяването. Болестта се характеризира с повишен брой на Т-клетките в интестиналната мукоза. Те секретират IFN- γ цитокините IL12, IL18. Един от най-важните медиатори на интестиналното възпаление е TNF. Доказана е и ролята на IL15, цитокин с множество биологични ефекти, като стимулация на пролиферацията на Т-клетки и миграция към мястото на възпалението. По-малко проучвания съществуват за патогенезата на улцерозния колит. Смята се, че е различен профилът на инфламаторните цитокини. Роля играят Th2-клетките, а не Th1, не се открива IL12, наблюдава се колонизация на епителните клетки с IgG1 и C3b комплемент.

Над 20 000 е броят на заболелите от хронични възпалителни чревни заболявания (ХВЧЗ) у нас, но едва около 3000 от тях са на терапия. Въпреки че честотата на ХВЧЗ се е увеличила над 5 пъти, в сравнение с 50-те години на миналия век, общопрактикуващите лекари нямат нагласата да подозират това заболяване и по този начин лечението изостава във времето. А за качеството на живот на тези пациенти – повечето от които млади хора между 15 и 35 години, т.е. в най-активната си възраст, има голяма значение дали заболяването им се контролира или не. Забавянето на лечението или negliжирането на ХВЧЗ водят до инвалидизация с напредването на времето. Сред ключовите фактори за развитие на тези заболявания са стресът, бързото и нередовно хранене, както и наличието на фамилна предиспозиция.

Антиоксидантите са перспективни биологично активни вещества, които имат потенциал да окажат благоприятно въздействие върху този тип заболявания и са все още недостатъчно добре проучени.

Поради всички гореспоменати факти определям тематиката като изключително актуална.

3. Познаване на проблема

Докторантът разбира състоянието на проблема и оценява творчески литературния материал. Приложена е библиография от 342 литературни източника (336 на латиница и 6 на кирилица), които са изключително добре подбрани и актуални.

4. Методика на изследването

Избраната методика на изследване позволява напълно постигането на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд съдържа общо 190 стандартни машинописни страници и следва класическа структура (Въведение – 2 стр; Литературен обзор – 49 стр; Цел и задачи – 1 стр; Материал и метод – 9 стр; Собствени резултати и дискусия – 78 стр; Изводи – 3 стр; Приноси – 1 стр; Библиография – 31 стр.). Надлежно са приложени списък с публикациите и научните изяви на докторанта. Представени са 59 фигури и 43 таблици, които са добре конструирани и несъмнено допринасят за по-добро представяне на сложната материя.

В литературния обзор за разгледани: 1. Исторически данни и честота на ВЧЗ; 2. Етиология и патогенеза на ВЧЗ (Фактори от околната среда, генетични и имунологични фактори. 3. Клинично протичане и диагностика на ВЧЗ (Симптоматика и оценка на клиничната активност, макроскопска картина и хистопатологична находка); 4. Лечение на ВЧЗ (Общи принципи, класическа (конвенционална) терапия, биологична терапия и биологично активни вещества от растителен произход; 5. Експериментални модели, използвани при изучаването на ВЧЗ (Генетична модификация, клетъчен трансфер, химически-индуцирани модели на чревно възпаление; 6. Природни вещества с терапевтичен потенциал в ТНБС-индуциран модел на колит (Експериментално проучени вещества и неизследвани досега вещества). Обзорът завършва с обобщение на литературните данни, което е своеобразна мотивация за провеждане на настоящото проучване.

Целта на дисертационния труд е отлично формулирана и поставя 4 основни задачи пред изследвателя.

В материал и метод изключително добре са описани: 1. Експерименталните животни и вещества (спазени са всички най-високи европейски стандарти и протоколи за етично отношение); 2. Експериментален модел на ВЧЗ: ТНБС-индуциран колит (включващ експериментална постановка, метод за функционална оценка, метод за макроскопска оценка, метод за хистопатологична оценка и биохимични методи). Правят впечатление използваните статистическите методи, подбрани адекватно за доказване на хипотезата на автора.

Частта „собствени резултати и дискусия“ представя по чудесен начин извършената работа и анализ в светлината на данните от международната литература. Логически е конструирана и поднесена с висок научен стил и онагледена с подходящи фигури и таблици.

В раздел изводи много стегнато и разбираемо са формулирани 4 основни заключения, които са и естествен завършек на проведеното изследване.

Авторът представя и 3 научни и новаторски приноса, а именно:

1. За първи път са изследвани ефектите на анетол в експериментален модел на ТНБС-индуциран колит, като е установено, че анетолът понижава макроскопските белези на възпаление и деструкция, както и оксидативния стрес в чревната стена.

2. За първи път са изследвани ефектите на евгенол в експериментален модел на ТНБС-индуциран колит, като е установено, че евгенолът подобрява функционалното състояние на животните и намалява оксидативния стрес в чревната стена, както и предизвиква тенденция за понижение на чревното възпаление и деструкция.

3. За първи път са изследвани ефектите на галова киселина в експериментален модел на ТНБС-индуциран колит, като е установено, че галовата киселина подобрява функционалното състояние на животните, намалява макроскопските белези на възпаление и деструкция в чревната стена и понижава оксидативния стрес в серума.

Горещо препоръчвам и му пожелавам те да бъдат внедрени в практиката с перспективи за бъдещо развитие.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Докторантът представя 4 публикации, свързани с дисертационния труд – 2 бр. в международни реферирани списания, 1 бр. в Юбилеен сборник „15 години фармация в МУ-Пловдив) и 1 бр. в международно реферирано списание с импакт фактор. Три от статиите са на английски език и една на български. Към момента забелязвам 27 цитирания на работите на докторанта (Google scholar) и h-индекс=2. На всички научни трудове д-р Веселин Маринов е първи автор, което доказва личното му участие в проведеното дисертационно изследване, както и че формулираните приноси и получени резултати са негова лична заслуга.

Критични забележки и препоръки (към проведеното изследване и представените материали) – нямам.

7. Автореферат

Представеният ми автореферат (84 стр.) е направен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Веселин Петров Маринов **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия), като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'* на д-р Веселин Петров Маринов в докторска програма по Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия).

01.09 2020 г.

Изготвил становището: 

(Доц. д-р Делян Пенев Делев, дм)