

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Мария Д. Желязкова-Савова, д.м.,
Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия, МУ – Варна
на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен '**Доктор**',
професионално направление 7.1. Медицина, от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Автор: **д-р СИЛВИЯ ГАНЧЕВА МАРИНОВА**

Тема: **„ЕФЕКТИ НА ВИТАМИН К ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ“**

Форма на докторантурата: **Докторант на самостоятелна подготовка**

Катедра: **Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия при МУ-Варна**

Научен ръководител: **доц. д-р Мария Д. Желязкова-Савова, дм**, Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия при МУ-Варна

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният ми комплект от материали на хартиен /електронен носител включва следните документи:

- Дисертационен труд
- Автореферат
- Автобиография в европейски формат
- Заповеди на Ректора на МУ-Варна:
 - Р-109-92/06.04.2015 за зачисляване
 - Р-109-200/02.05.2018 за отчисляване и назначаване на Научно жури
- Заявление до Ректора на МУ-Варна за разкриване на процедура
- Декларации
 - За достоверност
 - За оригиналност
- Протоколи
 - От изпит „докторски минимум“
 - От вътрешна защита пред КС
- Копия от научните публикации (6 броя отпечатани в пълен текст)
- Копие от Диплома за магистър по медицина
- Допълнителни документи: Свидетелство за специалност по фармакология, академична справка за импакт фактор, справка цитирания, профил Google Scholar

Биографични данни на докторанта

Д-р Силвия Ганчева е завършила средното си образование в Природо-математическата гимназия в Силистра през 2001 г., с профил биология и интензивно изучаване на английски език. Като лекар магистър по медицина се дипломира през 2007 година с отличен успех в Медицински Университет Варна. Почти веднага след това, през 2008 г., постъпва като асистент в Катедрата по Фармакология и клинична фармакология при МУ-Варна, където работи до настоящия момент. От 2017 г. има призната специалност по фармакология. Като преподавател д-р Ганчева провежда семинарни занятия по фармакология със студенти по медицина и дентална медицина и по клинична фармакология със студенти по медицина. Има значителен стаж и в преподаването на тези дисциплини в програмата за англо-говорящи студенти. Д-р Ганчева проявява подчертан афинитет към научно-изследователската дейност.

2. Актуалност на тематиката

Въпросите, разглеждани в дисертацията на д-р Ганчева, представляват интерес както от практическа, така и от теоретична гледна точка.

Метаболитният синдром е добре известен медицински проблем, засягащ голяма част от населението в развитите страни. Предвид социалната значимост на заболяването, всяка нова информация, касаеща неговата патогенеза и възможности за лечение и особено превенция, е важна и актуална. В последните години беше установена хормонална роля на остеокалцина като витамин К-зависим протеин секретирани от костите, със способност да регулира енергийния метаболизъм чрез стимулиране секрецията на инсулин и адипонектин, както и да повлиява поведенчески и други функции в организма. Експерименталната основа на тези данни са опити върху генетично модифицирани и интактни мишки, показващи, че активната форма на остеокалцин е некарбоксилираната. Последвалите усилия да се потвърди тази роля на остеокалцина в клинични условия доведе до противоречиви данни, най-вече по отношение идентифициране на носителя на хормоналната активност – карбоксилиран или некарбоксилиран остеокалцин. Изясняването на този въпрос е важно, тъй като той има както фундаментални, така и потенциални фармакологични, т.е. практически последствия. Установените различия между мишки и хора някои изследователи отдават евентуално на видови различия. От тази гледна точка, настоящата работа, с насочеността си към експерименталния биологичен вид плъхове, неизследван досега в това отношение, както и с фармакологичния подход, използван за постигане на целта, запълва една празнота в литературата и обогатява данните за ендокринното и централно действие на остеокалцина.

3. Познаване на проблема

Литературният обзор е интелигентно написан, много добре организиран и структуриран. Трите основни подраздела, посветени съответно на метаболитния синдром, на витамин К и на остеокалцина, са представени в логична последователност. Тази структура по-нататък се следва и в останалите части на работата, което създава у читателя усещане за подреденост и яснота. Прегледът на литературата – задълбочен и компетентен, показва отлична осведоменост на автора по темата. Нещо повече, предвид на новите, малко познати данни, касаеща витамин К и зависимите от него протеини, обзорът има подчертано информативна и иновативна стойност. Почти 50% от цитираните литературни източници са от последните 10 години. Ясно се разкрива състоянието на проблема в настоящия момент – наличие на свидетелства за влияние на витамин К и на остеокалцина върху енергийната обмяна и нейните нарушения, както и за противоречия и отворени нерешени аспекти, с което се прави и преход към формулирането на целта и задачите на дисертационния труд.

4. Методика на изследването

В проведеното експериментално проучване са прилагани методи, отговарящи на поставените задачи. Достойнство на дисертацията е предварителното и целенасочено разработване и верифициране на два модела, прилагани впоследствие в хода на работата – модел на метаболитен синдром и модел на субклиничен дефицит на витамин К.

Използваните методи попадат в две категории – биохимични изследвания и поведенчески тестове. В първата група, освен стандартните биохимични показатели за кръвна захар и липиди, са включени ELISA методи за определяне на остеокалцин, инсулин и лептин, както и показатели на оксидативен стрес. Прилагани са и функционални тестове – инсулино-толерантен и глюкозо-толерантен.

Адекватни методи са ползвани и за изследване поведението на животните – тест „Открито поле“ (за оценка на локомоция и тревожност), тест за социално взаимодействие (за тревожност), тест за принудително плуване (за депресивност), тест за разпознаване на обект и място (за памет).

Прилагани са и разнообразни статистически методи съобразно естеството на експеримента – еднофакторен и двуфакторен вариационен анализ, Student's t-test, корелационен анализ.

Всички проведени изследвания и тестове са лично дело на д-р Силвия Ганчева.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертацията на д-р Силвия Ганчева е написана на 166 страници, разпределени в стандартните раздели: въведение – 2 стр., литературен обзор – 39 стр., цел и задачи – 2 стр., материали и методи – 7 стр., резултати и обсъждане с обобщена дискусия – 77 стр., изводи и приноси – 3 стр., списък на публикации и участия – 3 стр., библиография (включваща 352 източника) – 24 стр. Работата е хармонично структурирана с акцент върху резултатите с обсъждане и литературния обзор.

Тя отразява продължителен, голям по обем труд, състоящ се от няколко хронични експеримента. Самото естество на работата предполага добра организация, планиране и дизайниране, стриктно изпълнение, търпение и всеотдайност при ежедневното третиране и грижа за животните. В този процес се разкриват важни качества на експериментатора, най-вече способността му да работи системно и да доведе успешно един започнат опит до неговия край.

Получени са интересни резултати, които най-общо потвърждават хормоналната активност на некарбоксилирания остеокалцин при плъхове. Това се доказва убедително най-напред чрез намаленото му ниво при диета-индуцирания метаболитен синдром и чрез негативната му корелация с кръвно-захарното ниво. Показана е и зависимостта на поведенческите отклонения – тревожност и депресивна симптоматика при метаболитен синдром, от плазменото ниво на некарбоксилирания остеокалцин. Забележително е, че подобни резултати са наблюдавани и при третиране на животните с витамин К2. Очевидно, привидно противоречивите ефекти имат в основата си различни механизми, с които могат да бъдат обяснени.

Интересен подход за доказаване или отхвърляне ефектите на остеокалцин върху енергийния метаболизъм и поведението, е използването на фармакологични средства за повишаване и понижаване ендогенното ниво на некарбоксилирания остеокалцин и корелиране на тези промени с метаболитни и поведенчески показатели. Така се стига до оригинални резултати, показващи най-общо, че варфарин (като антагонист на витамин К) и алендронат (като антирезорбтивно лекарство) имат противоположни метаболитни и централни ефекти и това може да се обясни с променените серумни концентрации на некарбоксилирания остеокалцин.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертацията са публикувани 6 пълнотекстови статии, вкл. една в списание с импакт фактор. Във всички д-р Силвия Ганчева е първи автор. Резултати от проведените експерименти са представени на 15 национални и международни научни форуми. Д-р Силвия Ганчева има и 20 цитирания в чуждестарния научен печат. Тези наукометрични показатели превишават заложените като необходим минимум в Правилника на МУ-Варна за развитие на академичния състав за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“.

7. Автореферат

Авторефератът отразява основните резултати постигнати в дисертационния труд, онагледени в 33 фигури и 17 таблици. Отговаря на изискванията за оформяне на автореферат.

8. Лични впечатления

Познавам д-р Силвия Ганчева от постъпването ѝ в Катедрата. За кратко време тя се разви и се наложи като един от най-добрите млади преподаватели в катедрата, уважаван колега и обичан от студентите асистент. Като млад изследовател – с нейната отлична теоретична подготовка и с голямото ѝ желание за работа, тя има обещаващо бъдеще. В състояние е самостоятелно да планира, подготвя и осъществява научен експеримент, да обработва резултати, да анализира и интерпретира данни. Проявява инициативност и стремеж да се учи и да разширява научния си кръгзор, може и разчита на собствените си възможности. В работата си е вискателна към себе си, а винаги е готова и да помогне на колегите си. Не се страхува от предизвикателства, намира разрешение за възникнали в хода на работата проблеми. Тя е изключително отговорна, сериозна, стриктна и всеотдайна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работата на д-р Ганчева е завършен научен труд с интересни и значими резултати и оригинални теоретични и практически приноси, отговарящ на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна за развитие на академичния състав.

Дисертационният труд на д-р Силвия Ганчева показва, че тя притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Фармакология“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид изложеното по-горе, убедено давам своята положителна оценка за дисертационния труд на тема **„ЕФЕКТИ НА ВИТАМИН К ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ“** и предлагам на почитаемото жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Силвия Ганчева Маринова.

Изготвил становището:



/доц. д-р Мария Д. Желязкова-Савова/

27.06.2018

Варна