

Становище

**от проф. д-р Иванка Илиева Костадинова, дм, ръководител на катедра по
Фармакология и клинична фармакология при МФ на МУ Пловдив**

**за дисертационен труд на тема „Ефекти на витамин К при експериментален модел
на метаболитен синдром“**

на д-р Силвия Ганчева Маринова, докторант на самостоятелна подготовка

Научен ръководител: доц. д-р Мария Делчева Желязкаова – Савова, дм

За присъждане на научната и образователна степен „Доктор“

Научна област: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Научна специалност: „Фармакология“

Със заповед № Р-109-233/18.05.2018 година на проф. д-р Красимир Иванов, дмн – Ректор на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна са определени членовете на научното жури за защита на дисертационен труд от д-р Силвия Ганчева Маринова – докторант в самостоятелна форма на обучение по процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ на тема „Ефекти на витамин К при експериментален модел на метаболитен синдром“.

Кратка биографична справка

Д-р Силвия Ганчева Маринова завършва природоматематическата гимназия „Св. Климент Охридски“ град Силистра. През 2007 година завършва висшето си образование в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ град Варна с отличен успех като магистър лекар. През 2008 година постъпва като асистент в катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия на МУ гр. Варна. Д-р Ганчева преподава на студенти от специалностите „Медицина“ и „Дентална медицина“ по Фармакология на български и на английски език, по Клинична фармакология на студенти медици. Съавтор е в издаването на 4 учебни помагала по Фармакология за студенти медици, дентални медици и магистър фармацевти. Научните интереси на д-р Ганчева са в областта на експерименталната невропсихофармакология и промените на енергийния метаболизъм. Д-р Ганчева е съавтор на 11 научни публикации, като 6 от тях са

свързани с темата на дисертационния труд. Докторантката има 27 участия в научни форуми у нас и в чужбина / 15 от тях по темата на дисертационния труд/. Д-р Ганчева е изследовател в 4 научни проекта. Притежава отлични технически умения и компетенции. Владее много добре английски език. Отличната теоретична и практическа подготовка на д-р Маринова като преподавател и научен работник е оценена у нас и в чужбина. Д-р Ганчева е отличена два пъти с първо място за постерна презентация на международни научни форуми.

Наукометричен анализ на дисертационния труд

Д-р Силвия Ганчева Маринова е представила списък с 6 публикации (1 в списание с импакт фактор), свързани с темата на дисертационния труд. Във всички публикации д-р Силвия Ганчева е първи автор. По темата на дисертацията д-р Ганчева е представила списък с 15 участия в научни форуми. (6 в чужбина и 9 в България). Три разширени резюмета са отпечатани в *European Neuro psychopharmacology*, списание с $IF=4,239$.

Представеният за становище дисертационен труд отговаря на изискванията, посочени в Правилник за развитие на академичния състав на МУ Варна. Посочените факти за публикационната активност на докторантката са доказателство за възможностите и уменията на д-р Силвия Ганчева да представя данните от дисертационния труд в публикации и участия в научни форуми. Те доказват личния принос на докторантката при извършването на проучването, обработването и представянето на данните.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Ганчева е конструиран по изискванията за дисертационен труд за присъждане на ОНС., Доктор ". Съдържа 166 страници. В структурата му са включени: въведение (2 стр), литературен обзор (38 стр), цел и задачи (2 стр.), материал и методи (7 стр), опитни резултати и дискусия към всеки раздел и обобщена дискусия (75 стр.), изводи (2 стр.), справка за приносите (1 стр.), списък на научните публикации и участия на докторантката по темата на дисертационния труд. Дисертационният труд е онагледен с 17 таблици и 37 фигури, в които резултатите са представени по много добър начин, с голяма информативна

стойност. Онагледяването на данните улеснява оценката и контрола при рецензирането на труда. Книгописът към дисертационния труд съдържа 352 заглавия на латиница.

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Актуалността и значимостта на представения дисертационен труд са свързани с:

1. Увеличаването на броя от населението на САЩ и Европа с метаболитен синдром /при $\frac{1}{4}$ от населението на Европа се диагностицира метаболитен синдром/. Според International diabetes federation (IDF) около 20 – 25% от възрастното население в световен мащаб страда от метаболитен синдром.
2. Метаболитният синдром повишава риска от развитие на диабет, сърдечно-съдови заболявания. Повишава се смъртността от тези заболявания.
3. Характерният за съвременното общество начин на хранене обикновено предизвиква развитие на субклиничен дефицит от витамин К.
4. Нарушените функции на черния дроб при хиповитаминоза К водят до остеопороза, сърдечно-съдовата патология и злокачествените заболявания, нарушения в енергийния метаболизъм като метаболитен синдром и захарен диабет тип 2, както и тревожно-депресивни разстройства и когнитивен дефицит.
5. Направени в последните 10 години експериментални и клинични проучвания за екстрахепаталните ефекти на витамин К обсъждат противоречиви данни за ролята на витамин К в патогенезата на метаболитния синдром.

Във въведението на дисертационния труд д-р Ганчева обсъжда дискутабилни въпроси, свързани с екстрахепаталните ефекти на витамин К. Докторантката посочва аргументите, които са в основата на избора на темата на дисертационния труд.

В дисертационния си труд д-р Ганчева изказва собствено мнение при обсъждане на дискуссионни въпроси. Последователно и подробно разглежда основните въпроси, свързани с поставената цел и задачи в дисертационния труд. В направените заключения към литературния обзор, в дискусиите след обсъждането на резултатите и в обобщената дискусия в края на дисертационния труд и автореферата проличават възможностите на докторантката да анализира данните на други автори, да аргументира необходимостта от поставената цел на дисертационния труд.

В литературния обзор докторантката представя световните научни постижения по темата на дисертационния труд. Разгледани са въпроси, по които има противоречиви

мнения, които изискват по-нататъшно проучване. В литературния обзор дисертантката разглежда въпроси, свързани с метаболитен синдром, експериментални модели на метаболитен синдром чрез диетична манипулация при експериментални животни, фармакокинетични и фармакодинамични особености на витамин К, структура синтез, метаболитни ефекти на остеокалцин, хормонална регулация на секрецията на некарбоксилиран остеокалцин, клинични проучвания за ролята на остеокалцин в енергийния метаболизъм, фармакологично повлияване на нивото на остеокалцин. Представените данни в литературния обзор доказват, че д-р Ганчева познава много добре литературата по темата на дисертацията, аналитично и компетентно обсъжда нерешените проблеми. Д-р Ганчева е посочила собствената си позиция по въпроси, които не са доказани експериментално. Тези дискусутабилни теми са в основата на определяне на целите и задачите на дисертационния труд.

Определената цел в дисертационния труд е формулирана ясно и точно.. За изпълнение на тази цел докторантката формулира 4 задачи:

Целта и поставените в дисертационния труд задачи имат както научно така и приложно клинично значение. В дисертационния труд за изпълнение на поставените задачи д-р Ганчева е използвала съвременни, утвърдени методи за биохимични изследвания / 10 метода/ и методи за изследване на поведението / 5 метода/. Дизайнът на проучването е информативен. Направени са много голям брой експерименти с опитни животни. Верифицирани са модел на метаболитен синдром, субклиничен дефицит на витамин К при интактни плъхове , проследени са ефектите на warfarin и alendronate при интактни плъхове и плъхове с метаболитен синдром. Посочените експерименти надхвърлят необходимите експериментални изследвания за дисертационен труд за придобиване на ОНС „ Доктор“. Одобрявам избора от докторантката начин на представяне на резултатите от проведените експерименти. Представените резултати са описани добре и обработени статистически. Използвани са подходящи статистически тестове, които осигуряват достоверност и съпоставимост на получените резултати. Резултатите от експерименталното изследване са обобщени в няколко раздела, свързани с изпълнението на поставената цел и задачи. В дискусията след резултатите д-р Ганчева изказва собствената си позиция, съпоставя получените резултати с тези на други автори, посочва механизми, с които може да се свърже регистрирания резултат. Дисертацията е написана на точен и ясен български език. В резултат на изпълнените задачи в дисертационния труд д-р Ганчева прави 5 извода

Направените изводи могат да се използват за планиране на изследвания за изясняване на механизмите на установените факти от проведения експеримент. Препоръка към д-р Ганчева - изводите да бъдат посочени без обяснителните резултати под всеки извод, обозначен с римски цифри. Резултатите, обозначени с арабски цифри могат да се преместят преди обобщената дискусия в края на дисертационния труд. С цел популяризиране на получените резултати, които са актуални и с научно и практическо значение д-р Ганчева съвместно с доц. Желязкова да подготви издаването на монографичен труд.

Всички приноси са ясно формулирани. Те имат научно и практическо значение. Би могло да се разделят на оригинални и такива с потвърдителен характер. Приемам и оценявам като значими приносите, посочените в дисертационния труд на д-р Ганчева. Приноси с оригинален характер са :

За първи път е установена връзка между показатели на енергийния метаболизъм и нивото на некарбоксилирания остеокалцин при плъхове;

За първи път лекарствените продукти warfarin и alendronate са изследвани за влиянието им върху показатели, характеризиращи метаболитен синдром, както и за ефектите им при тревожност, депресивно подобно състояние и когнитивните функции;

За първи път е установено, че третирането с вит. К2 предотвратява развитието на метаболитен синдром и появата на тревожно –депресивно поведение при плъхове, подложени на диета, обогатена с мазнини и фруктоза.

Автореферат

Авторефератът на дисертационния труд „Ефекти на витамин К при експериментален модел на метаболитен синдром ” на д-р Силвия Ганчева Маринова е конструиран съобразно изискванията, посочени в нормативните документи на МУ Варна. Съдържа 79 страници и отразява основното съдържание на дисертационния труд и получените резултати. Той е онагледен с 17 таблици и 33 фигури, което улеснява рецензирането и оценяването му.

Заклучение

Представеният за становище дисертационен труд, автореферат към него разглеждат актуален проблем, свързан с проучване ефектите на витамин К върху метаболитен синдром при бели плъхове. Дисертационният труд на д-р Ганчева е част от научно направление в катедрата по Фармакология, клинична фармакология и терапия на МУ Варна, създадено от доц. д-р Мария Желязкова – Савова. Използвани са утвърдени съвременни методи за доказване на поставената цел и свързаните с нейното изпълнение задачи. Посочените наукометрични данни потвърждават актуалността и значимостта на проблемите, разглеждани в дисертационния труд на д-р Силвия Ганчева и тяхната научна стойност. Темата на направеното експериментално изследване е актуална. Докторантката познава добре представения проблем, овладяла е съвременни методики, които използва при разработването на докторската си теза. Данните от проведеното експериментално изследване представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна.

Разработката на дисертационния труд показва, че д-р Ганчева има задълбочени теоретични знания, притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания. Представения дисертационен труд е дело на д-р Ганчева. Доказателство за това са представените научни публикации и участия в научни форуми у нас и в чужбина, както и дискусиите при обсъждане на резултатите от собствените изследвания.

Убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното експериментално проучване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд „Ефекти на витамин К при експериментален модел на метаболитен синдром“, автореферат, постигнати резултати и приноси и *предлагам на членовете на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Силвия Ганчева Маринова, докторант на самостоятелна подготовка.*

.....
(проф. д-р И. Костадинова, дм)