



## РЕЦЕНЗИЯ

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

на дисертация на тема „ Модуляция на ренин-ангиотензиновта система при експериментално предизвикани метаболитни промени“  
на д-р Лилия Жечева Пашова-Стоянова редовен докторант  
в процедура за придобиване на ОНС „ Доктор“, по научна специалност „Фармакология /вкл. фармакокинетика и химиотерапия/” професионално направление „7.1. Медицина”, област на висше образование „ 7.0 Здравеопазване и спорт.  
Научен ръководител : проф. д-р Анна Вайденова Толева, дм  
Научен консултант: доц. д-р Стефчо Радев Василев, дм

### Професионално развитие

През 2014 година д-р Лилия Пашова-Стоянова завършва медицина в МУ Варна. От 01.10.2015 година и до момента е асистент по фармакология в катедра по Физиология, патофизиология и фармакология на МФ на Тракийски университет Стара Загора. Преподава фармакология на български и чуждестранни студенти по медицина. Владее отлично немски и английски език. Притежава технически умения и компетентности. Провела е обучения за работа с опитни животни, защита и хуманно отношение към опитни животни, използвани за научни и образователни цели, обучение на статистически софтуер за обработка на данни. Притежава дипломи за завършен педагогически курс и курс по медицински английски език.

### Съдържание на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Лилия Пашова-Стоянова е с обем 156 страници. Структуриран е правилно, съгласно изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“: Съдържанието включва: въведение – 2 стр., литературен обзор - 46 стр., цел и задачи – 1 стр., материал и методи - 9 стр., резултати от собствени изследвания– 38 стр., дискусия 31

стр., изводи – 2 стр., приноси – 1 стр., приложения -3 стр. и литература – 15 стр. Дисертационният труд на д-р Пашова-Стойнова съдържа съдържа 20 таблици и 39 фигури.

В използвания книгопис са посочени 175 заглавия, 3 на кирилица и 172 на латиница. От последните 10 години са 94 заглавия, включени в книгописа. Това е доказателство за актуалността и значимостта на използваните данни в литературния обзор и в обсъждането.

### **Актуалност и значимост на дисертационния труд**

Модулацията на РААС системата предизвиква значителен научен интерес защото тази система участва в патогенезата, развитието и възникването на усложнения в хода на метаболитните промени и захарния диабет, чернодробни и сърдечно-съдови заболявания. Промени в дейността на системата водят до нарушение на регулацията на редица ендокринни процеси в организма.

Участието на РААС системата в регулацията на различни физиологични процеси, изучаване на връзката на ангиотензиновите рецептори с такива на витамин Д са причина за нарастващия интерес на научната общност към възможностите за нейното модулиране. Повлияването на тази система се налага поради увеличаване на болните с метаболитен синдром. Според глобалното проучване на затлъстяването в 195 страни, извършено през 2015 г., 604 милиона възрастни и 108 милиона деца са с наднормено тегло. От 1980 г. разпространението на затлъстяването се удвоява в 73 страни и се увеличава в повечето други страни, особено при децата със затлъстяване. Най-голямо е увеличението на броя на млади мъже със затлъстяване на възраст 25-29 години в страни с нисък социално-икономически индекс. Около една трета от възрастните в САЩ имат метаболитен синдром. Честотата на метаболитен синдром често е паралелна с честотата на затлъстяване и честотата на заболяване от диабет тип 2. Според данни, публикувани през 2017 г., около 30,2 милиона възрастни на възраст 18 години или по-възрастните /12,2% от възрастните в САЩ/ са диагностицирани с диабет тип 2 (T2DM). Честотата на T2DM нараства с възрастта, достигайки най-високата стойност от 25,2% при възрастните в САЩ на 65 години или над 65 години. Разпространението на преддиабет или MetS при този контингент е около три пъти повече в сравнение с пациенти в по-млада възраст.

С увеличаването на експерименталните данни се разкрива широк спектър от биологични действия за витамин Д и витамин Д рецептор /VDR/, включително индуциране на клетъчна диференциация, инхибиране на клетъчния растеж, имуномодулация и контрол на други хормонални системи. VDR е идентифициран в тъкани и органи, които не са свързани с калциевата хомеостаза и костния метаболизъм. Той присъства в голямо разнообразие от клетъчни типове, включително миоцити, кардиомиоцити, бета клетки на панкреаса, съдови ендотелни клетки, неврони, имунни клетки, остеобласти и хондроцити. VDR е стероиден ядрен рецептор, който се свързва с висок афинитет с 1,25 (ОН) 2D и медира транскрипционната генна регулация. 1,25 (ОН) 2D регулира повече от 200 гени, включително тези, които участват в производството на ренин в бъбреците, производство на инсулин в панкреаса, освобождаване на цитокини от лимфоцити, продуциране на кателицидин в макрофагите и растеж и пролиферация на съдовите гладкомускулни клетки и кардиомиоцити. Данни на автори от достъпната ни литература доказват, че ниската митохондриална VDR експресия е свързана с повишена експресия на ANG II тип 1 (AT1) в процеса на регулиране на RAS в експериментален модел на животни. Данните от експериментални изследвания за VDR и AT1 рецепторите, които са разпределени в едни и същи тъкани насочват научното търсене към възможности за модулация на РААС системата. Наличието на VDR в няколко тъкани подкрепя предположението, че VitD участва в различни физиологични функции извън калциево-фосфатния баланс. Митохондриалната локализация на VDR предполага митохондриална негеномна активност. Този ефект може да бъде свързан с RAS, тъй като увреждането на бъбреците от митохондрии е атенюирано от AT1 рецепторната блокада в експериментални модели.

Темата на дисертационния труд е актуална защото е свързана със социално значим проблем.

Във въведението на дисертационния труд докторантката разглежда въпросите, свързани с изучаване на особеностите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), В дисертационната тема са поставени за разрешаване актуални въпроси, свързани с ренин-ангиотензиновата система, ролята на витамин Д в модулирането на тази система както и връзката между рецепторите за ангиотензин II и витамин Д. Д-р Пашова посочва актуалността на проблема и мотивите за избора на дисертационната тема.

В литературния обзор докторантката представя световните научни постижения по темата на дисертационния труд. Направен е общ преглед на ренин ангиотензин алдостероновата система, подробно са описани компонентите на тази система. Разгледани са въпроси, по които има противоречиви мнения, които изискват по-нататъшно проучване. Повишен интерес е регистриран в литературата спрямо ангиотензин (1-7), който се формира от ангиотензин конвертиращ ензим 2 (ACE2). Въпреки 40% идентичност на ACE2 с ACE двата протеина се регулират по различни механизми. Ангиотензин (1-7) показва антипролиферативна активност и действа като ендегенен ACE инхибитор. Взаимодействия с Mas, рецептор свързан с модуляцията на процесите на туморен растеж и определени онкогенни ефекти, разглежда се и като кардиопротективен пептид. При свързването си с Mas, Ang (1-7) води до отключване на активирането на редица сигнални пътища и повлиява физиологията на редица системи и тъкани. Обсъдени са особеностите на локалната РААС, особеностите на рецепторите за ангиотензин II, сигналните пътища за тези рецептори. Във втората част на литературния обзор д-р Пашова-Стоянова разглежда метаболитния синдром, връзката му с РААС, патогенетичните промени и клиничните последици на метаболитния синдром. Обсъдени са експериментални модели на метаболитен синдром. Посочени са особеностите на генетични, фармакологични, хирургични и диетични експериментални модели на метаболитен синдром. Докторантката е посочила предимствата на тези модели при изучаването на метаболитния синдром. Данните от експерименталните изследвания с тези модели имат важно значение за теорията и клиничната практика. В литературния обзор е обсъдена ролята на витамин Д като превантивен агент, който намалява риска от появата на метаболитни нарушения и забавя прогресията им. Има противоречиви данни за механизмите, по които си взаимодействат РААС и витамин Д. Д-р Пашова е открила оскъдни данни в достъпната литература за ефектите на вит.Д върху контрактилната активност на гастроинтестиналната система. Това насочава докторантката към експериментални изследвания на контрактилитета на гастроинтестиналния тракт след приложение на различни дози витамин.Д. Представените данни в литературния обзор доказват, че д-р Пашова познава много добре литературата по темата на дисертацията, аналитично и компетентно обсъжда нерешените проблеми.

Целта е формулирана точно и коректно. Поставените в дисертационния труд 7 задачи подпомагат изпълнението на поставената цел. Целта и задачите имат както научно така и

приложно клинично значение. В дисертационния си труд за изпълнение на поставените задачи д-р Пашова-Стойнова е използвала съвременни, утвърдени методи за изследване. В материал и методи са описани подробно използваните експериментални методи. Проведените експерименти са разделени в два етапа. В първия етап д-р Пашова-Стойнова използва комбиниран диетичен модел с елементи на фармакологичен модел за индукция на метаболитни нарушения и метаболитен синдром при мъжки и женски плъхове от порода Wistar. Последени са промените в морфометричните и биохимични показатели, промените в ангиотензин II-индуцираната съкратителна активност на висцерална гладка мускулатура. За предизвикване на метаболитни нарушения е използвана високофруктозна диета в комбинация с еднократно интраперитонеално инжектиране на стрептозотоцин. Във втория етап на експериментите е изследвано влиянието на две дози витамин Д върху развитието на метаболитни нарушения при мъжки плъхове от порода Wistar, подложени на високофруктозна диета и еднократно интраперитонеално инжектиране на стрептозотоцин. Проследени са стойностите на морфометричните, биохимични показатели и промените в ангиотензин II – индуцираната гладкомускулна съкратителна активност на някои висцерални органи на експерименталните животни, включени в експериментите. Използван е ензимно-свързан имуносорбентен анализ, ELISA за определяне на концентрациите на инсулина, витамин Д, ренин и ангиотензин II. Направена е регистрация и анализ на ангиотензин II – индуцирана съкратителна активност на препарати от висцерална гладка мускулатура. Резултатите са обработени коректно. Те са представени и описани добре. За обработка на данните от експерименталните изследвания са използвани подходящи статистически тестове, които осигуряват достоверност и съпоставимост на получените резултати с данни на други автори. Докторантката притежава много добри компютърни умения, които и помагат при презентирането и публикуването на получените резултати. В обсъждането д-р Пашова съпоставя резултатите от настоящото изследване с данни на други автори. Посочени са различията в морфометричните показатели, биохимични показатели, промени в активността на ренин-ангиотензиновата система, нивото на витамин Д при мъжки и женски плъхове. Дискутират се и вероятните причини за тези различия. Обсъдени са метаболитните нарушения в резултат от високофруктозната диета, които водят до модификация на ангиотензин II-индуцираната интестинална активност с най-сериозно и значително засягане на ректума. Обсъдени са интересните резултати на настоящото изследване

по отношение на въздействието на витамин Д върху PАС, които показват сложните и комплексни връзки, значимостта на приеманите дози витамин Д и диетата като фактор за развитие на метаболитен синдром. Установена е разлика в нивата на ренин. Те са повишени с наличие на сигнификантна разлика между двете комбинирани групи, различаващи се по дозата на приемания витамин Д. Данните от проведените експерименти са обобщени в 9 извода. Докторантката познава много добре литературата по темата на дисертационния труд, изказва своята позиция, анализира аргументирано получените резултати и направените изводи.

Дисертацията е написана и структурирана правилно, целта и задачите са поставени ясно, резултатите и обсъждането са свързани логично. Изводите са точно формулирани и отговарят на данните, получени в научния експеримент. Дисертацията на д-р Пашова-Стоянова има приноси с научно и приложно значение. Приносите са разделени на оригинални – 3 и с потвърдителен характер – 5. Приемам и оценявам като значими приносите, посочените в дисертацията на д-р Пашова – Стоянова.

Представеният за рецензия дисертационен труд „Модуляция на ренин-ангиотензиновта система при експериментално предизвикани метаболитни промени“ отговаря на изискванията, посочени в правилника на МФ Стара Загора. Дисертацията е написана на точен и ясен български език. Д-р Пашова-Стоянова има теоретични познания, практически умения и компетентности на учен.. Тя може да борави свободно с фактите от достъпната ѝ литература, изказва и защитава аргументирано собствената си позиция, сравнява и съпоставя получените собствени резултати с тези на други автори като търси причините за различията и приликите между тях.

Във връзка с дисертационния труд д-р Пашова – Стоянова е представила списък с три пълнотекстови статии, в които д-р Пашова- Стоянова е първи автор и 8 участия в научни форуми. Д-р Пашова е участвала в три НИП по темата на дисертационния труд. С представените публикации д-р Пашова-Стоянова покрива минималните изисквания на НАЦИД за ОНС „Доктор“. Д-р Пашова- Стоянова притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания. Въз основа на представените публикации и дисертационен труд може да се направи извода, че те са лична заслуга на докторантката. Д-р Пашова-Стоянова успява под ръководството на научния си ръководител и научен консултант да овладее редица съвременни методики, да работи в екип

и да поддържа изследователските си интереси и контакти по проблеми, които развива с последователност и в колаборация с другите изследователи.

Авторефератът на дисертационния труд „Модуляция на ренин-ангиотензиновата система при експериментално предизвикани метаболитни промени“ съдържа 59 страници и отразява основното съдържание на дисертационния труд и получените резултати. Авторефератът е конструиран правилно, съобразно изискванията, посочени в нормативните документи на МФ Стара Загора. Той е онагледен с 20 таблици и 30 фигури.

Оценката ми за представения проект на дисертационен труд на д-р Лилия Пашова-Стоянова е положителна. Дисертационният труд е актуален с научно и приложно значение. Обсъждането на връзката между РААС системата и нейното повлияване от вит. Д е важна тема със значим принос в науката и практиката. Докторантката познава добре представения проблем, овладяла е много съвременни методики, които използва в докторантската теза.

#### **Критични забележки и препоръки**

Отчитам като пропуск при показване на резултатите в таблици липсата на стойности за Р. Малките технически неточности не намаляват значимостта на дисертационния труд. Препоръчвам това експериментално проучване да бъде продължено. Имам предложение събраните материали по темата да бъдат оформени като монографичен труд.

#### **Заключение:**

Това, което е различно в дисертационния труд на д-р Пашова-Стоянова е интердисциплинарното разглеждане на проблема. Темата на дисертационния труд е актуална и социално значима. Направен е продължителен сложен експеримент с голям брой животни. Използвани са съвременни методи на изследване. Оригиналната идея, актуалността на проблема, отличното познаване на разглежданите въпроси, възможността за интерпретация и съпоставка на получените резултати с данни от експериментални проучвания на други автори, изказаните хипотези, изводите и приносите с теоретично и практическо значение ми дават основание да оценя положително проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси. **Предлагам на почитаемите членове на Научното жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Лилия Жекова Пашова-Стоянова в област на висше**

образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина и докторска програма по Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия).

.....  
Проф. д-р И. Костадинова, дм