



## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Рени Калфин, Директор на Института по невробиология - БАН, София  
**ОТНОСНО:** Дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“  
от д-р Лилия Жечева Пашова-Стойнова, асистент в Катедра „Физиология, патофизиология и  
фармакология“ при Медицински факултет на Тракийски университет – Стара Загора  
Докторант по „Фармакология“ в професионално направление 7.1 Медицина, област на висше  
образование 7. Здравеопазване и спорт

Тема на дисертационния труд *«Модуляция на ренин-ангиотензиновата система  
при експериментално предизвикани метаболитни промени»*

*Научен ръководител: Проф. д-р Анна Найденова Толева, дм*

**А). Представяне на докторанта.** Лилия Пашова е родена на 28 юни 1989 г. в гр. Стара Загора. Висшето си образование завършва през 2014 г. в Медицински университет – Варна с много добър успех. От 2015 г. и понастоящем е асистент по „Фармакология“ в Медицински факултет на Тракийски университет. Преминала е курсове за допълнително обучение по „Педагогика“ и „Статистически методи“. Владее немски и английски езици. През м. юли 2019 г. е отчислена от редовна докторантура с право на защита.

**Б). Оценка актуалността на темата.** Дисертационният труд е посветен на изучаване промените в ренин-ангиотензиновата система и съкратителната активност на стомашно-чревни гладкомускулни препарати при свръхконсумация на фруктоза, която води до метаболитни нарушения, свързани с развитието на преддиабет, захарен диабет и метаболитен синдром. Интересът на научната общност към подобна тематика не е случаен, предвид медицинската и социална значимост на метаболитните заболявания и метаболитния синдром. Достатъчно е да споменем непрекъснато увеличаващата се тяхна честота в световен мащаб вследствие урбанизацията със съпътстващите я стрес и обездвижване, промените в начина на хранене с увеличаване дела на храните с висок гликемичен индекс, високо съдържание на липиди и мастни киселини. Диетичното лечение и промените в стила на живот са най-важните фактори, когато се търси “патофизиологично” лечение на метаболитния синдром. Понастоящем няма самостоятелно фармакологично лечение на този синдром, макар че идеята за редуциране на множеството рискови фактори с един медикамент или комбинация от медикаменти е атрактивна. Всичко това прави темата на дисертационния труд актуална в научно

и научно-приложно отношение и обосновава необходимостта от проведените изследвания.

**В). Оценка на резултатите и приносите.** Дисертационният труд изпълнява 7 логично свързани задачи, като целта е да се предизвикат метаболитни нарушения и да се проследят промените в ангиотензин II - индуцираната съкратителна активност на висцерална гладка мускулатура, също да се изучат промените в морфометричните и биохимични показатели. Изследвана е протективната роля на витамин D при индуцирани метаболитни нарушения и ролята му в модуляцията на ренин-ангиотензиновата система. Всички експерименти са проведени при плъхове от породата Wistar.

Резултатите са описани подробно и пълно и са онагледени много добре с 31 фигури и 20 таблици. Експерименталните данни са обработени адекватно статистически. Дисертантката установява по-добре изразени метаболитни нарушения при мъжките плъхове в сравнение с женските. Показва, че диетичното въздействие намалява съкратителната активност на резервоарните органи на стомашно-чревния тракт при мъжките животни и увеличава контрактилитета при женските плъхове. Съществен резултат е, че добавката на витамин D оказва благоприятен ефект върху метаболитните нарушения - намалява нивата на плазмената глюкоза и пикочната киселина, подобрява липидния профил и понижава индекса талия към дължина. Докторантката установява, че при високофруктозна диета витамин D в доза 500 IU/kg инхибира ренин-ангиотензиновата система, докато при по-високата доза от 750 IU/kg се наблюдават противоположни ефекти върху тази ендокринна регулаторна система.

Като цяло дисертационният труд обогатява разбирането за развитието на метаболитни промени при високофруктозна диета, модулирането на ренин-ангиотензиновата система и ефектите при суплементация с витамин D, което подобрява възможностите за фармакологично въздействие.

Формулирани са 5 потвърдителни и 3 оригинални приноса на дисертационния труд. Имам забележка към формулировката на оригиналните приноси. При всеки един от тях освен какво е изследвано, би трябвало е едно изречение да се добави и какво е получено.

**Г). Наукометрични данни.** Съобразно националните и допълнителни изисквания към научната и преподавателска дейност на кандидатите за

придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ в Медицинския факултет на Тракийски университет се изискват 30 точки за групата от показатели „Г“. Докторантката надхвърля тези изисквания, като има общо 53.<sup>57</sup> точки, събрани от една публикувана статия в международно списание с импакт-ранг 0.13, една приета за печат статия в чуждестранно списание с импакт-фактор 1.527 и една статия, отпечатана в списанието Trakia Journal of Science. Отлично впечатление прави факта, че във всички статии докторантката е първи автор. Във връзка с дисертационния труд са представени 8 съобщения на научни форуми в България.

**Д). Авторефератът** напълно съответства на съдържанието на дисертационния труд и от него може да се добие много добра представа за направеното научно изследване. Оформен и реализиран е технически грамотно. Включени са всички основни за дисертационния труд методики, резултати, техният анализ и обсъждане.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Дисертационният труд на д-р Лилия Пашова-Стоянова е посветен на актуален за фармакологията и медицинската практика проблем. При изпълнението на задачите докторантката показва много добро познаване на литературата по проблема, на експерименталните постановки и методики, възможности за самостоятелна научно-изследователска работа, зрялост при представянето и интерпретирането на резултатите. Получени са данни, които имат не само научна стойност, но представляват интерес за медицинската практика. Предвид добре проведеното научно изследване, достатъчният по обем материал, цялостното оформление на разработката, научните публикации във връзка с дисертационния труд и пълното съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав в Тракийски университет-Стара Загора, с убеденост препоръчвам на почитаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Фармакология“ на Лилия Жечева Пашова-Стоянова, дм.

15 август 2019 г.

  
Проф. д-р Рени Калфин

# Attitude of Reviewer

from Prof. Reni Kalfin, PhD, Director of the Institute of Neurobiology – BAS, Sofia  
**REGARDING:** Evaluation of PhD thesis for the acquisition of the educational and scientific degree  
"Doctor"

of Lilia Zhecheva Pashova-Stoyanova, MD, Assistant in the Department „Physiology,  
Pathophysiology and Pharmacology” at the Medical Faculty, Trakia University – Stara Zagora

PhD Student in Pharmacology, Professional Field 7.1 Medicine  
Higher Education 7. Health and Sports

Theme of the PhD thesis «*Modulation of the renin-angiotensin system in experimentally  
induced metabolic changes*»

*Scientific Supervisor: Prof. Anna Naydenova Tolekova, MD, PhD*

**A). Introduction of the doctoral student.** Lilia Pashova was born on June 28, 1989 in Stara Zagora. She completed higher education in 2014 at the Medical University - Varna with very good success. Since 2015 year and at present, she is an Assistant in Pharmacology at the Faculty of Medicine, Trakia University. Lilia Pashova-Stoyanova has completed further training courses in “Pedagogy” and “Statistical Methods”. She speaks fluently German and English. In July 2019 she was discharged as a full-time PhD student with the right of defense.

**B). Assessment the relevance of the PhD thesis topic.** The dissertation is dedicated to the study of the changes in the renin - angiotensin system and contractile activity of gastrointestinal smooth muscle preparations under over-consumption of fructose, which leads to metabolic disorders associated with the development of prediabetes, diabetes mellitus and metabolic syndrome. The interest of the scientific community in such topics is not accidental, having in mind the medical and social importance of metabolic diseases and metabolic syndrome. It's enough to mention their ever-increasing worldwide frequency as a result of urbanization with its accompanying stress and immobility, changes in diet by increasing the proportion of foods with high glycemic index, high lipid and fatty acid content. Dietary treatment and lifestyle changes are the most important factors when looking for "pathophysiological" treatment of the metabolic syndrome. There is currently no pharmacological treatment of the above mentioned syndrome, although the idea of reducing multiple risk factors with a single drug or combination of drugs is attractive. All this makes the topic of the dissertation thesis

relevant in scientific and scientific-applied terms and justifies the need for the conducted research.

**C). Evaluation of the results and contributions.** The PhD thesis completes 7 logically related tasks, aiming to induce metabolic disorders and to monitor changes in angiotensin II-induced contractile activity of visceral smooth muscles, also to study changes in morphometric and biochemical parameters. The protective role of vitamin D in induced metabolic disorder, as well as its role in modulating the renin-angiotensin system have also been studied. All experiments were performed on Wistar rats.

The results are described in details and illustrated very well with 31 figures and 20 tables. The experimental data are adequately processed statistically. Lilia Pashova-Stoyanova finds better expressed metabolic disorders in male rats than in female rats. She shows that dietary influence reduces the contractile activity of the reservoir organs in the gastrointestinal tract in male animals and increases contractility in female rats. A significant result is that the vitamin D supplementation has a beneficial effect on metabolic disorders – it decreases plasma glucose and uric acid levels, improves lipid profile and lowers waist length index. The PhD student shows that under a high-fructose diet, vitamin D at a dose of 500 IU / kg inhibits the renin-angiotensin system, while at higher dose of 750 IU / kg, opposite effects on the above mentioned endocrine regulatory system were observed.

In general, the dissertation thesis enriches the understanding of the development of metabolic changes in a high-fructose diet, modulation of the renin-angiotensin system and effects on vitamin D supplementation, which improves possibilities for pharmacological treatment.

Five confirmatory and 3 original contributions of the PhD thesis have been formulated. I have a note on the formulation of the original contributions. In addition to what has been investigated, each of them should have one sentence added, meaning what has been in fact obtained.

**D). Scientometric data.** In accordance with the national and additional requirements for the scientific and teaching activity of the candidates for the PhD degree at the Medical Faculty of Trakia University, requirement of 30 points for “D” group of indicators exists. The PhD candidate exceeds these requirements, with a total of 53.<sup>57</sup> points collected from one published article in an international scientific journal with impact rank of 0.13, one accepted article in a foreign journal with an impact factor of 1.527, and

one article published in *Trakia Journal of Science*. An excellent impression is the fact that in all articles the PhD student is the first author. In connection with the dissertation thesis, 8 communications to scientific forums in Bulgaria were given.

**E). The full autoabstract of the thesis** is consistent with the content of the dissertation and it provides a good idea on the research that has being done. It is technically very good designed and realized. All methods of the PhD thesis, all results, their analysis and discussion are included in this autoabstract.

#### **IN CONCLUSION:**

The PhD thesis of Lilia Pashova-Stoyanova, MD, is dedicated to an up-to-date topic in pharmacology and medical practice. The doctoral student shows a very good knowledge on the scientific literature, experimental setups and methodologies, opportunities for an independent research, maturity in presenting and discussing the results. Experimental data not only of scientific value, but also of interest for medical practice have been obtained. Considering the well-conducted research, the sufficient volume of the material presented, the overall layout of the thesis, scientific publications in connection with the dissertation, full compliance with the requirements of the Law for the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Rules for the development of the academic staff at Trakia University-Stara Zagora, I do recommend to the honorable members of the Scientific Jury to vote positively for the award of the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Pharmacology" to Lilia Zhecheva Pashova-Stoyanova, MD.

15 August 2019 r.



Prof. Reni Kalfin, PhD