

# СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р **Силвия Ганчева Маринова, д.м.**

Ръководител Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия към Факултета по медицина на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна

относно

дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на

**д-р Клементина Мончева Монева-Маринова** – редовен докторант към Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия при МУ-Варна

на тема „**Фармакологично проучване на ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* в експериментален модел на метаболитен синдром**“

с научен ръководител проф. д-р Стефка Василева Вълчева-Кузманова, д.м.н.

Със заповед № Р-109-46/14.02.2024 г. на Ректора на Медицински университет-Варна съм избрана за член на Научното жури, а на основание Протокол № 1/23.02.2024 г. съм определена да изготвя становище по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ с кандидат д-р Клементина Мончева Монева-Маринова.

Предоставените за конкурса документи са в съответствие със Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна и са в съответствие с Процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ в Медицински университет – Варна.

## Биографични данни

Д-р Клементина Монева е родена през 1993 г. в гр. Стара Загора. Завършва средното си образование през 2012 г. в ГПЧЕ „Ромен Ролан“, гр. Стара Загора със специалност английски и немски език. Дипломира се като магистър-лекар през 2018 г. в Медицински университет – Варна. След дипломирането си започва работа в Катедрата по фармакология и клинична фармакология и терапия при МУ-Варна като хоноруван преподавател, а през април 2019 г., след спечелване на конкурс, е назначена на длъжност „асистент“ към катедрата. Ангажирана е в преподаването на дисциплините „Фармакология“ за студенти от специалност медицина и дентална медицина и „Клинична фармакология“ за студенти от

специалност медицина. Участва активно в преподаването в англоезиковите програми на обучение. Владее свободно английски език и има основни познания по немски език. Съавтор е в 9 научни пълнотекстови публикации, има над 15 участия на национални и международни научни форуми и 20 цитирания на научните разработки. Член е на Българското дружество по фармакология, клинична фармакология и терапия и на Европейската асоциация по клинична фармакология и терапия.

### **Актуалност на темата на дисертационния труд**

Метаболитният синдром е широко разпространено нарушение на енергийния метаболизъм. Представлява съвкупност от клинични и биохимични отклонения, като водеща роля в патогенезата му заемат висцералното затлъстяване и инсулиновата резистентност. Медико-социалното значение на метаболитния синдром е огромно, тъй като в световен мащаб се наблюдава трайна тенденция за повишаване на неговата честота. Тревога буди и фактът, че долната възрастова граница за поява на метаболитен синдром прогресивно спада, като за 2020 г. около 3% от децата и около 5% от юношите в световен план са засегнати от него. С напредване на възрастта честотата му се увеличава. Като се има предвид, че живеем в общество с нарастваща продължителност на живота, каквато е световната тенденция през последните десетилетия, се очаква медико-социалната значимост на метаболитния синдром да расте и в бъдеще. Метаболитният синдром е основен рисков фактор за развитието на сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет тип 2, а според съвременни епидемиологични проучвания е свързан и с появата на невро-психиатрични заболявания, като тревожно-депресивни разстройства и паметови нарушения. Въпреки напредъка в изучаването на етиологията и патогенезата му, все още няма достатъчно ефективно лечение. Затова усилията са насочени към търсене на нови подходи към терапията и превенцията на това социално-значимо заболяване.

Растенията се изучават интензивно като потенциален източник на биологично активни вещества с благоприятни протективни и/или терапевтични ефекти при редица хронични заболявания включително метаболитен синдром. Биологично активните вещества с природен произход обикновено се ползват с по-голямо доверие от пациентите в сравнение със синтетичните лекарствени молекули и се отличават с добър профил на безопасност. Растението японска дюля, принадлежащо към род *Chaenomeles*, семейство Rosaceae, се използва от хилядолетия в традиционната източна медицина с различна терапевтична цел. Повечето от благоприятните му ефекти, макар и наблюдавани емпирично, все още не са намерили научно потвърждение.

Дисертационният труд на д-р Клементина Монева е посветен именно на тази актуална тема – метаболитния синдром и възможностите за неговото повлияване чрез употребата на биологично активни вещества от природен произход, в случая плодов сок от *Chaenomeles maulei*.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд на д-р Клементина Монева съдържа общо 123 страници и е оформен съобразно изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. В структурата му са включени



всички задължителни раздели, които са добре оформени и правилно балансирани като обем, както следва: Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 29 стр., Цел и задачи – 2 стр., Материали и методи – 8 стр., Резултати и обсъждане – 54 стр., Изводи – 3 стр., Приноси – 2 стр., Списък на публикациите и участията в научни форуми, свързани с дисертационния труд – 2 стр., Литература – 14 стр. Дисертационният труд е онагледен с 30 фигури и 13 таблици. Литературните източници на 187 на брой.

**Литературният обзор** е фокусиран върху основните проблеми, засегнати в дисертационния труд – метаболитния синдром и потенциалните благоприятни ефекти на плодовия сок от *Chaenomeles maulei* върху отделните компоненти на синдрома на базата на високото му съдържание на полифеноли. Разгледана е детайлно патогенезата на метаболитния синдром, като е обърнато внимание както на добре известните класически механизми за развитието му, така и на тези, чиято патогенетична роля е разпозната едва през последните години като циркадната дисритмия и ролята на чревната микробиота. Описани са и основните модели на метаболитен синдром, използвани за изследването му в експериментални условия. *Chaenomeles maulei*, чиито плодов сок е основното експериментално вещество в дисертационния труд, е охарактеризиран от гледна точка на ботанически данни, химичен състав на плодовете и плодовия сок и наличната до момента информация за биологична активност. Трябва да се отбележи, че това растение с потенциално много благоприятни ефекти на този етап е все още слабо проучено и данните за биологична активност, особено в *in vivo* експерименти върху опитни животни, са оскъдни. Литературният обзор разглежда и известните до момента ефекти на полифенолите върху метаболитния синдром и отделните му компоненти. Експерименталните проучвания в тази сфера са богати и разнообразни и представляват базата, върху която е изградена хипотезата на дисертационния труд, че плодовият сок от *Chaenomeles maulei* би могъл да повлияе благоприятно протичането на метаболитния синдром. Информацията, включена в литературния обзор, е допълнително онагледена с 6 фигури. Обзорът е достатъчно изчерпателен, изложението е ясно и логически обосновано и показва, че д-р Монева има дълбоки теоретични познания по засегнатите в дисертационния труд проблеми.

**Целта и задачите** на дисертационния труд са логично свързани с представения литературен обзор. Целта е точно и ясно формулирана, а поставените задачи са адекватни за изпълнението ѝ.

Използваните **материали и методи** са подходящо подбрани за изпълнение на поставените задачи. Подробно е описан съставът на използвания плодов сок, експерименталният модел, целящ индукция на метаболитен синдром, и третирането на опитните животни. За реализацията на дисертационния труд е използван широк набор от изследвания: биохимични изследвания за оценка на енергийния метаболизъм и оксидативния стрес, хистологични изследвания за детекция на структурни промени в черен дроб, сърце, коронарни съдове и висцерална мастна тъкан, поведенчески тестове за оценка на двигателната активност, тревожно- и депресивно-подобно поведение и пространствената памет. Всички използвани методи са детайлно описани. Статистическият анализ е подбран и извършен адекватно.

**Резултатите и дискусията** са обединени в един раздел и следват поставените задачи. Последователно са разгледани ефектите на плодовия сок от *Chaenomeles maulei* при опитни животни с индуциран метаболитен синдром върху: консумацията на храна и течности и общия калориен внос; телесното тегло и висцералното затлъстяване; биохимичните показатели на енергийния метаболизъм, антиоксидантната защита и оксидативния стрес; хистологичните промени в структурата на миокарда и коронарните съдове, черния дроб и мастната тъка; поведението и пространствената памет. Резултатите са ясно представени и онагледяването с таблици, фигури и снимков материал улеснява бързото им възприемане. Голяма част от получените резултати потвърждават изходната хипотеза на докторанта – плодовият сок от *Chaenomeles maulei* намалява висцералното затлъстяване и подобрява антиоксидантните защитни сили на организма при опитни животни, получаващи високомазнинна високофруктозна диета. Въпреки че биохимичните показатели на липидния метаболизъм и глюкозната хомеостаза не показват статистически сигнификантно подобрение вследствие на третирането с плодов сок, хистологичните промени в миокарда, коронарните съдове, черния дроб и мастната тъкан са почти напълно предотвратени. Интерес буди и неочакваният ефект на плодовия сок върху консумацията на храна и течности и общия калориен внос, индикиращ възможно повлияване на централната регулация на апетита. След представянето на всяка група резултати, те са дискутирани в контекста на наличните до момента данни за механизма на действие и ефектите на полифенолите върху енергийния метаболизъм, оксидативния стрес, структурата и функцията на миокарда и черния дроб, централната нервна система. Изложението в дискуссионната част е ясно и логично обосновано и демонстрира компетентността на д-р Монева да анализира получените резултати.

Въз основа на постигнатите резултати са оформени 3 основни **извода**, като всеки един от тях е допълнително разделен и описан в подточки. Ефектът на плодовия сок върху калорийния внос и консумацията на храна и фруктозен разтвор е оформен като отделен извод, което подчертава неговата значимост.

Постигнатите в дисертационния труд резултати имат висок **научен принос**, както от теоретична, така и от приложна гледна точка, тъй като биха могли да се използват за основа за създаване на хранителни добавки или медикаменти за превенция и/или лечение на клинично-биохимичните нарушения, свързани с метаболитния синдром.

**Научните приноси** на дисертационния труд могат да бъдат класифицирани като такива с оригинален характер, тъй като ефектите на плодовия сок от *Chaenomeles maulei* са изследвани за първи път в експериментален модел на метаболитен синдром и в рамките на този модел за първи път са демонстрирани неговите ефекти върху:

- Калорийния внос и консумацията на храна и фруктозен разтвор
- Висцералното затлъстяване
- Антиоксидантните защитни сили на организма и нивото на липидна пероксидация
- Хистологията на миокард, коронарни съдове, черен дроб и мастна тъкан
- Двигателната активност, поведението и пространствената памет



Направените проучвания с плодов сок от *Chaenomeles maulei* допринасят за по-пълното разбиране на ефектите на сока и съдържащите се в него полифеноли в контекста на метаболитен синдром.

### **Наукометричен анализ на дисертационния труд**

Д-р Монева е представила списък от 4 пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд, като във всички тях тя е първи автор. Една от представените пълнотекстови публикации е приета за печат в научно издание с импакт фактор. Представени са и 2 участия на научни форуми, единият от които международен.

### **Автореферат**

Авторефератът е изготвен съобразно изискванията, включва 79 страници и е правилно структуриран и онагледен.

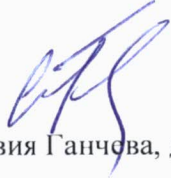
### **Заключение**

Дисертационният труд на д-р Клементина Монева-Маринова на тема „Фармакологично проучване на ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* в експериментален модел на метаболитен синдром“ е фокусиран върху един от най-актуалните проблеми на съвременното общество. Използвани са много и разнообразни методи на изследване и са получени резултати с висока значимост от теоретична и практическа гледна точка, представляващи оригинален научен принос. Представеният дисертационен труд напълно съответства на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна.

Дисертационният труд на д-р Клементина Монева-Маринова показва, че тя е усвоила широк набор от експериментални методики и умее да анализира и представя компетентно получените резултати. Д-р Клементина Монева-Маринова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения и демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Въз основа на гореизложеното, давам своя **положителен вот** и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват „за“ присъждането на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на д-р Клементина Мончева Монева-Маринова.

Дата: 26.03.2024 г.  
гр. Варна

Изготвил становището:   
/доц. д-р Силвия Ганчева, д.м./