

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р **Мария Д. Желязкова-Савова**, д.м.,

хоноруван преподавател при

Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия, МУ – Варна

Относно дисертационен труд на тема:

ФАРМАКОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТИТЕ НА ПЛОДОВ СОК ОТ *CHAENOMELES MAULEI* В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

За присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

На докторант в самостоятелна форма на обучение

Клементина Мончева Монева-Маринова

по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление 7.1. Медицина,
докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“

На основание на заповед No P-109-46/29.01.2024 г. на Ректора на МУ-Варна и с решение от заседание на Факултетния съвет на Факултет Медицина към МУ-Варна (протокол No 16/07.02.2024 г.), съм определена за член на Научното жури и в качеството си на такава представям становището си относно дисертационния труд на д-р **Клементина Мончева Монева-Маринова** на тема „**Фармакологично проучване на ефектите на плодов сок *Chaenomeles maulei* от в експериментален модел на метаболитен синдром**“

Представеният ми комплект материали на електронен носител включва всички необходими документи в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна.

Образование и професионален път на дисертанта

Клементина Монева завършва средното си образование през 2012 г. в Гимназия с преподаване на чужди езици „Ромен Ролан“ в Стара Загора със специалност английски и немски език. Медицинското си образование получава в Медицински Университет Варна, дипломира се през 2018 г. Веднага след това (октомври 2018 г.) постъпва в Катедрата по фармакология и клинична фармакология и терапия, МУ Варна – първоначално като хоноруван, а след това като редовен асистент, където работи и до днес. Води семинари със студенти от българо- и англоезичната програма – по фармакология за специалност медицина и дентална медицина, и по клинична фармакология за студенти медици. Владее английски и немски език – на високо и средно ниво, съответно. Членува в Българското дружество по фармакология и клинична фармакология и терапия и в Европейската асоциация по клинична фармакология и терапия.

Актуалност на темата

Метаболитният синдром (МС) е актуален проблем за съвременната медицина, предвид широкото му разпространение, засягане на всички възрастови групи (включително деца) и ролята му на рисков фактор за много социално значими заболявания – метаболитни, сърдечно-съдови, чернодробни, невро-психиатрични. Независимо, че днес се знае много за патогенезата на това състояние, адекватната превенция и лечение на МС все още чакат своето решение.

Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите

Структура на дисертацията

Работата е добре балансирана в структурно отношение. Дисертационният труд е написан на 124 страници. Построен е в съответствие с възприетите у нас стандарти и включва следните раздели: Въведение – 3 страници, Литературен обзор – 28 страници, Цел и задачи – 2 страници; Материал и методи – 7 страници; Собствени резултати с обсъждане – 50 страници; Обобщена дискусия – 4 страници; Изводи – 4 страници, Приноси – 2 страници, Списък на публикации и участия – 2 страници, Литература (186 източника на английски) – 15 страници.

Познаване на проблема

Дисертантката показва много добра литературна осведоменост по отношение на проблемите поставени в работата. Борави свободно с литературните източници, демонстрира умение за анализ и интерпретация. Прави впечатление, че почти 50% от цитираните данни датират от последните 5 години. Обзорът е представен в три части. Първата се отнася до МС. Описан е стегнато и въпреки това са засегнати основните патогенетични механизми, които могат да бъдат таргети на фармакологични агенти. Наред с добре познатите класически фактори за развитието на МС, са отбелязани и такива, които са обект на внимание от по-ново време, като денонощна ритмика в храненето и физическата активност, роля на чревния микробом, симпатикова свръхактивност. Разгледани са и възможностите за експериментално моделиране на МС и релевантността на различните модели към човешката патология. Втората част описва ботаническите характеристики на японската дюля, химичния състав на сока, както и известните до този момент данни от експериментални проучвания *in vitro* и *in vivo*. Третата част е посветена на ефектите на полифенолите, съдържащи се изследвания сок, при МС. Разгледани са накратко и по същество, без излишни детайли.

Целта на дисертационния труд е логично изведена на базата на известните досега ефекти на сока от *Chaenomeles maulei*, както и на съдържащите се в него полифеноли. Ясно и точно са формулирани и задачите за постигане на поставената цел.

Използвани методи и дизайн на експериментите

В дисертационния труд са използвани 50 мъжки бели плъха порода Wistar, разделени в 5 групи по 10 животни. Използваните разнообразни методи са адекватни на поставените задачи. Изследвани са биохимични, поведенчески, соматични и хистопатологични показатели за оценка на действието на плодовия сок от Хеномелес маулеи (ПСХМ) в диетично-индуциран модел на МС. Измежду критериите за оценка на въглехидратния статус е въведен иновативния маркер за инсулинова резистентност – TUG индекс. Експериментът е хроничен, животните са

третиран в продължение на 10 седмици с 3 различни дози от ПСХМ, а резултатите са сравнявани с тези от нетретиран плъхове с МС и чиста контрола. За статистически анализ на резултатите са използвани One-way ANOVA и Student's t-test.

Анализ и оценка на резултатите

Собствените резултати са последователно представени, съответно на изпълнението на задачите – в няколко раздела, придружени от обсъждане, и са онагледени общо с 13 таблици и 22 фигури.

Дисертационният труд на д-р Монева потвърждава удачността на използвания модел на МС като адекватен за възпроизвеждане на човешката метаболитна патология и свързаните с нея сателитни сърдечно-съдови, чернодробни и невропсихиатрични увреждания.

Открояват се няколко значими ефекта на ПСХМ при МС – намаляване индекса на мастната тъкан (обща, както и мезентериална и паранефрална), доза-зависимо понижаване на маркера за оксидативен стрес TBARS, благоприятно въздействие върху хистологичните прояви на МС в миокард и съдов ендотел, мастна и чернодробна тъкан. Наблюдава се и анксиолитичен ефект в тест с повдигнат кръстовиден лабиринт.

Други изследвани показатели показват несигнификантна тенденция към подобряване проявите на МС под въздействие на ПСХМ: понижаване на ТГ в най-малката доза, повишаване на антиоксидантната защита в доза 2.5 и 5 мл, намаляване на чернодробния индекс и подобряване на пространствената памет.

Задълбоченото и компетентно обсъждане по раздели и в обобщената дискусия е може би най-силната страна на дисертационния труд. Работат е написана интелигентно, езикът на изложението е много добър, изказът е ясен и точен, мисълта е гладка и логична, текстът се чете лесно. Доброто познаване на литературата позволява на автора да интерпретира данните от различни гледни точки, като търси и намира подходящи механизми за обяснение на ефектите или за липса на такива. Понякога, обаче, се губи ясната връзка между наблюдаваните ефекти и цитираните от литературата ефекти на полифенолите (напр. влиянието им върху ситостта, или ролята им за „покафеняването“ на мастната тъкан).

Изводи и приноси

Приемам така формулираните изводи и оригиналният характер на приносите. Бих искала да отбележа, че като цяло авторът коректно разграничава изявените ефекти от наблюдаваните тенденции. Все пак, на места се правят неоправдано категорични твърдения, които биха могли да бъдат заменени с по-обективно представяне на резултатите.

Публикационна активност

По темата на дисертационния труд д-р Монева е представила 4 публикувани статии (една от които в издание с импакт фактор) и две участия в научни форуми у нас и в чужбина.

Сред публикациите бих искала да отбележа със задоволство обзора „Миметици на калорийната рестрикция като терапевтичен подход при метаболитен синдром“. Тази тема напоследък привлича значителен научен интерес и е широко обсъждана в литературата.

Подобно на доказаните ползи от ограничения калориен внос, някои добре познати лекарства, както и различни природни продукти, показват потенциал за благоприятно повлияване на много възраст-асоциирани заболявания, и така се очертават като обещаващи средства за удължаване на живота. Обзорът разглежда полифенолите в качеството им на миметици на калорийната рестрикция при МС с акцент върху възможните механизми на действие. Този преглед безусловно има тясна връзка с поставените в дисертационния труд проблеми и обсъждане на получените резултати.

Оценка на автореферата

Авторефератът, написан на 80 страници, отговаря на изискванията на нормативната уредба и отразява напълно съдържанието на дисертационния труд.

Лични впечатления от кандидата

Познавам Клементина Монева като много скромна, интелигентна, усмихната млад човек. Като изследовател тя залага на упорита и всеотдайна работа, без да щади време и усилие. Влага много усърдие и сериозна подготовка и в работата си със студентите, за които е обичан и уважаван преподавател. За колектива в катедрата и колегите си тя е също желан и лъчезарен приятел и събеседник.

Заклучение

Дисертационният труд на д-р Клементина Монева представлява експериментална разработка върху актуален здравен проблем с резултати, които могат да бъдат полезни за практиката. С установените ефекти при метаболитен синдром, ПСХМ би могъл да бъде тестван клинично като функционална храна. Авторът демонстрира способност за самостоятелна работа, за анализ, интерпретация и обобщаване на резултатите, с ясно и точно формулирани мисли и логично изведени разсъждения и заключения. Публикационната активност удовлетворява изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна за присъждане на научната и образователна степен „ДОКТОР“. С тези основания давам положително становище и гласувам убедено **ЗА присъждането на научната и образователна степен „ДОКТОР“ на д-р Клементина Монева-Маринова.**

Изготвил:

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

/доц. д-р Мария Желязкова-Савова, дм/

5.04.2024

Варна