

**ДО**

**Доц. д-р Силвия Ганчева, д.м.**

**Председател на Научно жури**

**по процедура за придобиване на ОНС „Доктор“**

**Докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“**

## **РЕЦЕНЗИЯ**

от проф. д-р Галя Цветанова Ставрева-Маринова, д.м.

катедра „Фармакология и токсикология“

Факултет „Фармация“

Медицински Университет – Плевен

e-mail: drstavreva@yahoo.com

По процедура за присъждане на ОНС „Доктор“

**Област на висше образование:** 7. Здравеопазване и спорт

**Професионално направление:** 7.1. Медицина

**Докторска програма:** Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)

**Автор:** д-р Клементина Мончева Монева-Маринова

**Форма на докторантурата:** редовна форма на обучение

**Тема на дисертационния труд:** "Фармакологично проучване на ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* в експериментален модел на метаболитен синдром"

**Научен ръководител:** проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, д.м.н.

Катедра „Фармакология и клинична фармакология и терапия“

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Представям становището в качеството си на член на Научно жури, определено със заповед на Ректора на МУ-Варна (№ Р-109-46/14.02.2024 г.) и решение от I-во неприсъствено заседание на Научното жури, проведено на 23.02.2024г. Декларирам, че нямам конфликт на интереси, включително съавторство с дисертанта д-р Клементина Монева.

### **Общо представяне на процедурата**

Представеният комплект материали на електронен и хартиен носител е в съответствие с изискванията на Чл. 69 от Правилник за развитие на академичния състав в Медицински университет – Варна. Въз основа на набора материали и документи заявявам, че са спазени реда и условията за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“, съгласно ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ПРАС в Медицински университет – Варна.

### **Кратки биографични данни за докторанта**

Дисертантът д-р Клементина Монева-Маринова е магистър по медицина (диплома № 005905/01.11.2018 г. от Медицински университет – Варна). От октомври 2018 г. започва работа като хоноруван асистент към катедра „Фармакология и клинична фармакология и терапия“, и от април 2019г. и понастоящем е редовен асистент. Със Заповед на Ректора на МУ-Варна (№ Р-109-64 от 31.01.2020г.) д-р Монева в зачислена като докторант в редовна форма на обучение с тема на дисертационния труд „Фармакологично проучване на ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* в експериментален модел на метаболитен синдром“ и научен ръководител проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, д.м.н. Дисертационният труд е обсъден на заседание на Катедрен съвет на катедрата, състояло се на 29.01.2024г. и е насочен за публична защита пред Научно жури. Д-р Монева е отчислена с право на защита със заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109-46/14.02.2024г.

Владее английски и немски език, има умения за работа с компютър и аналитична апаратура. Д-р Монева представя списък с 9 пълнотекстови публикации, които са цитирани 20 пъти и 15 участия в научни форуми.

**Дисертационният труд** е написан на *123 страници, онагледен е с 30 фигури и 13 таблици*. Включени са всички основни елементи на общо възприетата у нас структурата за представяне на дисертационен труд: въведение – 2 стр.; литературен обзор – 30 стр.; цел и задачи – 2 стр.; материали и методи – 8 стр.; резултати и обсъждания – 51 стр.; обобщена дискусия – 4 стр., изводи – 2 стр.; приноси – 2 стр.; списък на публикации и участия в научни прояви; литература – 15 стр. Библиографията е изключително

актуална, съдържа 187 заглавия на латиница, като 124 (66%) са публикувани от 2019 до 2023 год. Написан е на ясен, високо научен и елегантен език, което показва отличната подготовка на дисертанта. Впечатление прави доброто техническо изпълнение на дисертационния труд и прецизността в позоваването на използваните литературни източници.

### **Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цел и задачи**

Метаболитният синдром (МС) е все по-често срещана патология: един от трима възрастни имат МС. Познаването на рисковите фактори и следването на здравословен начин на живот могат да предотвратят или намалят вероятността за развитието му и на свързаните с него усложнения. Храненето е модифицируем фактор, с особено важно значение в хода на хроничните заболявания. Консумацията на плодови сокове в препоръките за здравословно хранене е актуален и противоречив въпрос. Приемът на функционални храни провокира голям интерес сред обществото поради своята удачност и достъпност. Като функционална храна може да се разглежда и плодовият сок от *Chaenomeles maulei*, който е обект на изследователското търсене на д-р Монева. Напълно оправдан е интересът към това растение, поради потенциалните му положителни ефекти върху човешкото здраве, неговата климатоустойчивост и възможност да отглеждат при различни климатични условия, което го прави и икономически ценен.

Плодовете на *Chaenomeles maulei* са богати на биологично активни вещества, като полифенолни съединения, органични киселини, терпеноиди, алкохоли, пектини, каротеноиди, кетони или алдехиди, висока концентрация на витамин С. Части от растенията от род *Chaenomeles* имат голям потенциал за приложение като различни лекарства и/или хранителни добавки. В продължение на векове се използват за приготвяне на различни хранителни продукти и за лечение на анемия, ревматизъм, подагра и сърдечно-съдови заболявания. Доказани са хепатопротективен ефект, противовъзпалителни свойства, антиоксидантно действие, антимикробен и невропротективен ефект, както и благоприятен ефект върху чревния микробиом. Плодовете на японската дюля се характеризират с високо съдържание на калий и ниско съдържание на натрий, което е предимство при пациенти със сърдечно-съдови заболявания.

На базата на многогодишния опит на екипа на катедрата с *Chaenomeles maulei* (ПСХМ) и на данните от научната литература, логично е изведена хипотезата, че приложението на плодов сок от растението ще подобри нарушенията в липидния профил, глюкозната обмяна, телесното тегло и поведенческите промени при плъхове с експериментален модел на диетично-индуциран МС.

Формулираната цел „Фармакологично проучване на ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* в експериментален диетично-индуциран модел на метаболитен синдром при опитни животни“ е адекватна и логична, имайки предвид известните ефекти на растенията от рода *Chaenomeles*, както и на установените активности на полифенолите, които са основен компонент в състава им.

За постигане на целта са дефинирани две задачи – първата с три подзадачи, а втората с пет. Те са целесъобразни за да се изследват и обобщят фармакологичните ефекти на плодов сок от *Chaenomeles maulei* (ПСАМ) при плъхове с експериментален модел на МС.

### **Методика на изследването**

Дизайнът на проведеното проучване отговаря на този формат изследване. Наборът от експериментални методи прави добро впечатление, описани са кратко и прецизно. Използвани са 50 зрели мъжки плъха, разделени в пет групи. МС е индуциран чрез високомастна, високофруктозна 10-седмична диета, осигуряваща 405 ккал/100 г храна и 40 ккал/100 мл от фруктозния сироп. Използвани са биохимични метаболитни показатели (триглицериди, общ холестерол, кръвна глюкоза), маркери за оксидативен стрес и липидна пероксидация (супероксид дисмутаза, реагиращи с тиобарбитуровата киселина субстанции), индекси на мастната тъкан, TyG индекс, чернодробен индекс. Проведени са хистологични изследвания на препарати от черен дроб, сърце и висцерална мастна тъкан. Приложени са редица поведенчески методи – за изследване на двигателна активност (тест открито поле), за изследване на тревожността (тест повдигнат кръстосан лабиринт, изследване на социалното взаимодействие), за оценка на пространствената памет (за местоположение на предмети) и за оценка на депресивно поведение (тест за принудително плуване). Адекватни са методите за статистическа обработка и анализ на

данните от проучването. Избраните, представени и приложени методични подходи са позволили на д-р Монева да изпълни задачите на изследването и да постигне поставената цел.

**Представените резултати** от дисертационната работа показват, че проучването е не само добре планирано, но и успешно изпълнено. Данните от проучването са описани кратко и ясно, добре онагледени са с 13 таблици и 22 фигури. От получените резултати и представеното след резултатите от всяка задача обсъждане може да се направи извода, че дисертантът владее използваните методи, умело и разбираемо представя получените данни. Дискусията на резултатите по задачи внася известна непропорционалност в цялостната постройка на дисертацията, но улеснява възприемането на резултатите. Обсъждането е направено с добър научен стил, спокойно се борави с данните на други автори и те се сравняват със собствените резултати.

Формулираните изводи съответстват на поставените и изпълнени задачите. Пероралното приложение на ПСХМ в три различни дози (2.5 мл/кг, 5.0 мл/кг и 10 мл/кг) при плъхове в хода на индукцията на метаболитен синдром предотвратява голяма част от морфометричните, биохимичните, хистопатологичните и поведенчески нарушения:

- Понижава индексите на общата, мезентериалната и паранефралната мастна тъкан в доза от 5 мл/кг.
- Предизвиква слаба тенденция в посока понижаване на стойностите на триглицеридите и общия холестерол.
- Не повлиява глюкозната толерантност.
- Предизвиква слаба тенденция в посока понижаване на TyG индекса и респективно на инсулиновата резистентност.
- Подобрява антиоксидантните защитни сили на организма като противодейства на индуцираното от високомазнинната високофруктозна диета понижение в серумните стойности на супероксид дисмутаза, най-изразено в дози 2.5 и 5 мл/кг.
- Доза-зависимо намалява липидната пероксидация в серума на животните като понижава стойностите на реагиращите с тиобарбитуровата киселина субстанции, най-изразено в доза 10 мл/кг.

- При всички използвани дози намаляват хистологичните промени, характерни за метаболитния синдром, като в групата, получаваща най-високата доза ПСХМ се предотвратява структурната увреда на кардиомиоцитите в миокарда, редуцирани са дегенеративните и стеатозните изменения в черния дроб и липсва адипоцитна хипертрофия.
- ПСХМ не повлиява двигателната активност на животните с МС.
- ПСХМ доза-зависимо намалява нивата на тревожност при експерименталните животни с МС.
- ПСХМ предотвратява тенденцията за нарушаване на пространствената памет при експерименталните животни с МС.
- ПСХМ не повлиява депресивната симптоматика в тест с принудително плуване.

**Изводите** са логично отражение на получените резултати. Те са точни и изчерпателни.

#### **Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Принципно приемам приносите, формулирани от докторанта, които квалифицирам като научно-теоретични и научно-приложни:

- За първи път са изследвани ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* в експериментален модел на метаболитен синдром.
- За първи път са изследвани ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* върху енергийния метаболизъм при плъхове в модел на диета-индуциран метаболитен синдром.
- За първи път са изследвани ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* върху висцералното затлъстяване при плъхове в модел на диета-индуциран метаболитен синдром.
- За първи път са получени данни за стимулиране на антиоксидантните защитни сили на организма и намаляване на липидната пероксидация от плодов сок от *Chaenomeles maulei* при плъхове в модел на диета-индуциран метаболитен синдром.
- За пръв път са изследвани ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* върху хистологията на миокард, коронарни съдове, черен дроб и мастна тъкан при плъхове в модел на диета-индуциран метаболитен синдром.

- За първи път са изследвани ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* върху поведението на плъхове в модел на диета-индуциран метаболитен синдром.
- 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.

### **Автореферат**

Авторефератът, представен на български и английски език, отговаря на изискванията както по съдържание, така и по оформление. Той отразява прецизно и коректно същността на дисертационния труд. Онагледен е с високо информативни фигури и таблици. В него са отразени методологията, основните резултати с обсъждането им и съответните изводи, приноси и свързаните с труда публикации.

### **Преценка на публикациите по дисертационния труд**

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 3 реални статии, като още 1 статия е приета за печат. Два от литературните източника са индексирани и реферирани в WoS. Във всички публикувани статии д-р Монева е първи автор. Представените статии отразяват и са свързани напълно с тематиката на изследователската ѝ работа. Резултати от проведените изследвания са представени в един научен форум в чужбина и един в страната. Откритите цитирания на научните разработки на дисертанта са още едно потвърждение за актуалността на изследваната тематика.

### **Критични забележки и препоръки**

Оценявам високо извършената експериментална работа, написаната дисертация и автореферат. Посочвам някои бележки, които касаят предимно книгописа и не намаляват стойността на представения ми за рецензия труд.

В книгописа са представени само източници на латиница, но колектив, работещ върху *Chaenomeles maulei* публикува статии на български език, напр. в *Journal of Mountain Agriculture on the Balkans*, 2018, 21 (5), 193-206; *Растениевъдни науки*, 2019, 56(4) и др. Някои от източниците, фигуриращи в библиографията не са цитирани в текста (напр. Zakłós-Szyda M, Pawlik N.

Japanese quince (*Chaenomeles japonica* L.) fruit polyphenolic extract modulates carbohydrate metabolism in HepG2 cells via AMP-activated protein kinase. *Acta Biochimica Polonica* 2018; 65(1): 67-78). Когато има две или повече идентични цитирания, те се разграничават чрез добавяне на буквите „a“, „b“, „c“ и т.н. след годините и тази маркировка се дава на цитатите в текста, напр. (Valcheva-Kuzmanova et al. 2018a) и (Valcheva-Kuzmanova et al. 2018b).

Наименованието на лекарственото растение в автореферата не е дадено в курсив, както е правилно да се изписва.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на тема: **„Фармакологично проучване на ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* в експериментален модел на метаболитен синдром“** съдържа научно-теоретични и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката. Работата отговаря на всички изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на висшето училище.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Клементина Мончева Монева-Маринова притежава библиографска култура на научно ниво, овладяла е експериментални модели и методики, умее да анализира, синтезира резултати и да формулира изводи, има задълбочени теоретични знания и професионални умения. От изброеното следва, че са изпълнени двете квалификационни задачи на докторантурата – образователната и научната и завършеният писмен труд може да получи заслужена положителна оценка.

Резултатите от дисертационния труд на д-р Клементина Монева обогатяват дългогодишните изследвания на биологично активни вещества от растителен произход, провеждани в катедрата. Убедителни са потвържденията и новите доказателства за благоприятните ефекти на ПСХМ, демонстрирани в експерименталния модел на МС, вероятно поради богатото полифенолно съдържание на сока. Плодовият сок от *Chaenomeles maulei* може да се разглежда като функционална храна, и резултатите от представения

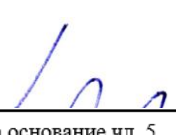


експеримент демонстрират антиобезни свойства. Предотвратяването на натрупване на мастна тъкан както във висцералните депа, така и ектопично е ефект оползотворим в контекста на нарастващия здравен, икономически и социален товар на диета-индуцираните хронични заболявания. В комбинация с кардиопротективното действие и антиоксидантните свойства, приемът на ПСХМ се очертава като полезна интервенция за ограничаване на неблагоприятните ефекти на небалансираното хранене върху метаболитното здраве. Комбинацията от полифеноли в състава на ПСХМ потвърждава потенциала на тези фитонутриенти да регулират настроението, като показва анксиолитично-подобен ефект при животните с диетично-индуциран МС.

Тези резултати и такива от предхождащи изследвания на колектива трябва да доведат до създаване/внедряване на хранителни добавки/медикаменти за превенция и повлияване на МС.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** и предлагам на многуважаемите членове, Научното жури да присъди **ОНС “Доктор“** на д-р **Клементина Мончева Монева-Маринова** в докторска програма по *Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия), ПН 7.1. Медицина.*

18.03.2024г.  
гр. Плевен

Изготвил рецензията:   
/проф. д-р Галя Ставрева-Маринова, д.м./

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