

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Делян Пенев Делев, дм – ръководител на катедра по Фармакология и клинична фармакология, МУ-Пловдив, МФ

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 7.1. Медицина

докторска програма по Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)

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

**Форма на докторантурата:** редовна

**Катедра:** Фармакология и клинична фармакология и терапия, Медицински Университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна, Факултет по Медицина

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

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

### 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна; Правилник на МУ-Варна и ЗРАСБ.

Докторантът е приложил 4 публикации.

Бележки и коментар по документите - нямам.

### 2. Актуалност на тематиката

Метаболитният синдром (МС) - наричан още синдром на инсулинова резистентност е сложен симптомо-комплекс, като най-важните рискови фактори за неговото развитие изглежда са абдоминалното затлъстяване и инсулиновата резистентност. Съвременните диагностични критерии за МС са централно затлъстяване (задължителен компонент) – за европейската раса - обиколка на талията  $\geq 94$  cm при мъжете и  $\geq 80$  cm при жените плюс две от следните характеристики: повишени нива на триглицериди  $\geq 1.7$  mmol/l или специфично лечение, поради това липидно нарушение – нисък HDL-холестерол (HDL)  $\leq 1.04$  mmol/l при мъжете и  $\leq 1.29$  mmol/l при жените или специфично лечение, поради това липидно нарушение; повишено артериално налягане (АН) – систолно АН  $\geq 140$  mm Hg или диастолно АН  $\geq 90$  mm Hg, или лечение на диагностицирана преди това хипертензия; хипергликемия на гладно - стойност на кръвната глюкоза на гладно  $\geq 6.1$  mmol/l или диагностициран преди това диабет тип 2; при измерване на стойност  $\geq 6.1$  mmol/l, силно се препоръчва провеждането на орално обременяване с глюкоза и изследване на имунореактивен инсулин (ОГТТ+ИРИ) за потвърждаване на синдрома.

Въпреки че МС се смята за заболяване на възрастните, с увеличаване на затлъстяването, хиперкалорийният хранителен режим и намаляване на физическата активност сред младите хора, компоненти на групата от дисметаболични нарушения, започва да се появяват дори и

при децата. Честотата на МС нараства с тежестта на obesityта и засяга 50% от младите хора с тежко затлъстяване.

Една от най-разпространената хипотеза за описване на МС е тази за инсулиновата резистентност като централен ключов фактор, свързващ абдоминалното затлъстяване с останалите компоненти на синдрома. Според тази глюкоцентрична хипотеза, отговорното първично нарушение е затлъстяването (генетично детерминирано или хранително предизвикано), а ИР и следващата я хронична хиперинсулинемия са компенсаторни механизми за възстановяване на енергийния баланс и поддържане на еугликемичното състояние в организма. Голяма роля в развитието на ИР имат повишените СМК, които се произвеждат чрез липолиза на складираните триглицериди в адипозната висцерална и мускулна тъкан. Произведените от интрамускулните триглицеролови молекули СМК водят до намален инсулин - медиран клирънс на циркулиращата глюкоза и нарушено оксидативно и неоксидативно оползотворяване на глюкозата от миоцитите. В резултат на това се появява относителна постпрандиална хипергликемия и компенсаторна постпрандиална хиперинсулинемия.

Съществува тясна връзка между метаболитния синдром и фертилитета както при жените, така и при мъжете. Точните патофизиологични механизми не са установени, но се предполага участието на наследствени фактори, начин на живот и др.

Най-често изявяващи се клинични симптоми, отразяващи връзката между метаболитните нарушения и хипоталамо-хипофизо-овариалната ос, са:

Нарушение в ритмичността на менструалните цикли. Хронична ановулация. Най-често момичетата стартират с нормални месечни цикли /МЦ/, но с течение на годините МЦ стават нередовни или спират за определен период от време, дължащи се на повтарящи се ановулаторни цикли.

Увеличаване на мастната тъкан предимно в областта на талията – симптомът е в тясна връзка с инсулиновата резистентност и е основа на връзката на гонадните нарушения с биохимичните нарушения, характерни за метаболитния синдром.

Изява на хирзутизъм и/или други клинични хиперандрогенни симптоми - акне, алопеция, себорея и др. – дължащи се основно на нарушената хормонална регулация на овариалната хормонална продукция, изразяваща се в андрогенен ексцес, стимулиран от ендогенната хиперинсулинемия, промененото съотношение на ЛХ/ФСХ, високите нива на IGF 1, хроничната ановулация и други.

Поведение и терапевтични подходи:

Промяната в начина на живот е терапевтичният метод на първи избор при пациентите с повишен метаболитен риск. Конкретните мерки включват понижаване на телесното тегло с 5-10%, повишена физическа активност, промяна на хранителните навици и антиатерогенна диета. Съществено значение има и отказът от тютюнопушене.

За да се намали абдоминалното затлъстяване е необходима редукция на калорийния прием. Уместно е първоначално понижаване на теглото с 5-10% за период от около 12 месеца. Това може да се постигне с умерено намаляване на дневния калориен прием с 500 до 1000 kcal, което предполага отслабване с 500 до 1100 g на седмица. Отслабването в такава степен е ефективна стратегия за понижаване на риска от развитие на ЗД2, както и за редукция на множествените сърдечно-съдови рискови фактори. Не по-малко важно е задържането на постигнатото по-ниско тегло.

Ролята на физическата активност е изключително голяма, тъй като тя допринася за редукция на теглото и може да намали общия сърдечно-съдов риск. Препоръчва се 30-60-минутна умерена физическа активност пет пъти седмично /например бързо ходене/, като по-продължителните упражнения са свързани с по-голяма полза. Уместно е да се повиши и ежедневната рутинна физическа активност. Болните с висок риск от ССЗ трябва да започнат извършването на физически упражнения под медицински контрол, след функционална оценка на сърдечно-съдовата система.

Качествените промени в хранителния режим са необходими за пациентите с метаболитен синдром:

Диетата трябва да бъде бедна на наситени мазнини, холестерол, сол и прости захари, а богата на плодове, зеленчуци и риба.

Фибрите, пълнозърнестите храни и ненаситените мастни киселини трябва да бъдат в високо процентно съотношение в менюто.

Съществуват противоречиви мнения относно оптималното съотношение между въглехидратите и мазнините, но ограничаването на храните с висок гликемичен индекс в диетата може да понижи метаболитния риск.

Медикаментозно лечение се налага като следващ етап при някои пациенти, при които промяната в начина на живот е невъзможна или неефективна.

Поради неизяснената патофизиология на МС за момента не е възможно специфично повлияване. Това налага лекуване на отделните компоненти на синдрома.

Инсулиновата резистентност е водещ патофизиологичен фактор за МС, поради което е голям интересът към медикаментите, които могат да подобрят инсулиновата чувствителност.

Програмата за превенция на диабета показва, че лечението с метформин при болни с преддиабет предпазва от или забавя развитието на захарен диабет тип 2. Метформинът намалява експресивната чернодробна глюкозна продукция и увеличава синтеза на гликоген, стимулира поемането на глюкоза в мускулните клетки, чрез инсулин-зависим механизъм и потиска липолизата (и съответно СМК), като не предизвиква хипогликемия. Той подобрява липидния профил, води до загуба на тегло, увеличава фибринолитична активност, намалява тромбоцитната агрегация и има благоприятен ефект върху хипертонията.

Артериалната хипертония при пациентите с метаболитен риск трябва да се лекува, според съвременните препоръки и консенсуси. При пациентите с МС се препоръчват прицелни стойности на артериалното налягане под 140/90 mmHg. Умереното повишение на артериалното налягане може да бъде повлияно с промяна в стила на живот (редукция на телесното тегло, физическа активност, ограничаване на солта, алкохола и мазнините, повишен прием на плодове и зеленчуци). При липса на достатъчен ефект е уместно прилагането на медикаменти. Най-подходяща е употребата на АСЕ - инхибитори, но в практиката често се налага комбиниране на антихипертензивните средства.

Японската дюля, която се среща като дивораствящ храст из много райони на Япония и Китай, всъщност може съвсем спокойно да се отглежда и в България и то без никакви трудности. Освен че е крайно непретенциозна, тя има висока декоративна стойност, защото цъфти обилно през пролетта, а плодовете ѝ, макар да нямат нищо общо с дюлята на вкус, са изключително полезни. Заради красивите си цветове, които могат да бъдат обагрени във всички нюанси на червеното, японската дюля се отглежда в най-различни краища по света. Плодовете на японската дюля са ядливи и са с много високо съдържание на витамин С, доста по-високо от това, което се среща в така популярните ябълки или лимоните. В плодовете на японската дюля има високо съдържание на витамините С, Р, пектин, пет вида киселини етерични масла и др. Поради това хеномелесът се използва в китайската и японската народна медицина за лечение на заболявания на черния дроб и храносмилателната система, плодовете повлияват добре имунната система, нервната система и общия тонус на човешкото тяло. Данните за полезните свойства на растението са ограничени, като именно поради това и **всички гореспоменати факти определям тематиката като изключително актуална.**

### **3. Познаване на проблема**

Докторантът разбира състоянието на проблема и оценява творчески литературния материал. Приложена е библиография от 187 литературни източника, които са изключително добре подбрани и актуални.

### **4. Методика на изследването**

Избраната методика на изследване позволява напълно постигането на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

### **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Дисертационният труд съдържа общо 123 стандартни машинописни страници и следва класическа структура (Въведение – 2 стр; Литературен обзор – 29 стр; Цел и задачи – 2 стр; Материал и метод – 7 стр; Собствени резултати и обсъждане – 50 стр; Изводи – 4 стр; Приноси – 3 стр; Библиография – 16 стр.). Надлежно са приложени списък с публикациите и научните изяви на докторанта (както и доказателствен материал). Представени са 30 фигури и 13 таблици, които са добре конструирани и несъмнено допринасят за по-добро представяне на сложната материя.

В литературния обзор за разгледани:

1. Метаболитен синдром, съдържащ множество подглави: дефиниции и критерии за метаболитен синдром, епидемиологични данни, рискови фактори за развитие на метаболитен синдром, наднормено тегло, абдоминално затлъстяване, заседнал начин на живот, хранителни навици, хиперурикемия, възраст, генетична предиспозиция, медикаменти, циркаден ритъм, нарушено качество на съня, нарушения на съня и метаболитен синдром, нарушена интестинална микрофлора, етнос и раса, патогенеза на метаболитен синдром, инсулинова

резистентност и метаболитен синдром, хронично възпаление и метаболитен синдром, метаболитен синдром и свързани състояния, сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет тип 2, неалкохолна мастна чернодробна болест, поликистозна болест на яйчниците, синдром на обструктивна сънна апнея (хипопнея), невропсихиатрични заболявания, онкологични заболявания, диагноза на метаболитен синдром и лечение, фармакологични ефекти на биологично активни вещества с растителен произход при метаболитен синдром, представени са и експериментални модели на метаболитен синдром.

2. Вторият раздел е посветен на *Chaenomeles maulei* и съдържа ботанически данни, химичен състав, плодов сок, биологична активност, ин витро изследвания и ин vivo изследвания при животни.

3. Третата част разглежда ефекти на полифенолите при метаболитен синдром, ефекти върху висцералното затлъстяване, инсулиновата резистентност, дислипидемията, кръвното налягане, неалкохолната мастна чернодробна болест и ефекти върху miRNA.

Целта на дисертационния труд е добре формулирана и поставя 2 основни задачи пред изследователя, като първата съдържа 3, а втората е изключително добре разделена на 5 подзадачи.

В материал и метод отлично са описани: Опитните животни (спазени са всички най-високи европейски стандарти и протоколи за етично отношение), използвани вещества, сок от *Chaenomeles maulei*, експериментален модел на метаболитен синдром, фракциониране на тъкани и органи, получаване на кръвен серум, изолиране на органи за хистопатологично изследване, биохимични изследвания (Определяне нивата на триглицеридите, общия холестерол, глюкоза, определяне нивата на супероксид дисмутаза, определяне нивата на реагиращи с тиобарбитуровата киселина субстанции), определяне на индекси на мастната тъкан, TG индекс и чернодробен индекс, хистологични изследвания и поведенчески методи - Метод за оценка на двигателната активност – Тест открито поле (Open field test, OFT), Методи за изследване на тревожността - Тест повдигнат кръстосан лабиринт (Elevated plus-maze test, EPM), тест за изследване на социалното взаимодействие (Social interaction test, SIT), метод за оценка на пространствената памет – Тест за местоположение на предмети (Object location test, OLT) и метод за оценка на депресивно поведение – Тест за принудително плуване (Forced swim test, FST). Статистически методи са добре подбрани на база на избраните методики. Като цяло определям постановката като като модерна, достатъчна и адекватна.

Частта „собствени резултати и обсъждане“ представя по чудесен начин извършената работа и анализ на собствените данни в светлината на реномирани източници от международната литература. Логически е конструирана и поднесена с висок научен стил и онагледена с подходящи фигури и таблици.

В раздел „изводи“ много стегнато и разбираемо са формулирани 3 основни заключения, които са и естествен завършек на проведеното изследване. Представени са структурирано, в няколко подточки, което улеснява възприемането на огромната по обем свършена работа от докторанта.

Авторът представя и 7 научни и новаторски приноса, а именно:

1. За първи път са изследвани ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* в експериментален модел на метаболитен синдром.

2. За първи път са изследвани ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* върху енергийния метаболизъм при плъхове в модел на диета-индуциран метаболитен синдром, като е установено, че той:

- 2.1. Повишава консумацията на храна;
- 2.2. Понижава консумацията на фруктозен разтвор;
- 2.3. Повишава калорийния внос.

3. За първи път са изследвани ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* върху висцералното затлъстяване при плъхове в модел на диета-индуциран метаболитен синдром, като е установено, че той:

- 3.1. Намалява висцералната мастна тъкан, дори и на фона на повишен калориен внос;
- 3.2. Намалява мезентериалната мастна тъкан;
- 3.3. Намалява паранефралната мастна тъкан.

4. 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.

5. 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, като е установено, че той:

- 5.1. Проявява доза-зависим кардио- и вазопротективен ефект;
- 5.2. Предотвратява индуцираните от високомазнинната високофруктозна диета промени в мастната тъкан и запазва нормалната големина на адипоцитите във всички използвани дози;
- 5.3. Води до доза-зависимо възпрепятстване на индуцираната от високомазнинната високофруктозна диета чернодробна увреда.

6. За първи път са изследвани ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei* върху поведението на плъхове в модел на диета-индуциран метаболитен синдром, като е установено, че той:

- 6.1. Не повлиява двигателната активност;
- 6.2. Проявява доза-зависим анксиолитичен ефект;
- 6.3. Показва тенденция за подобряване на пространствената памет;
- 6.4. Не повлиява депресивната симптоматика.

7. 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.

Горещо пожелавам те да бъдат внедрени в практиката с перспективи за бъдещо развитие.

#### **6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Докторантът представя 4 публикации, свързани с дисертационния труд – 1 бр. в международни реферирано списание, 2 бр. в национални реферирано списания и 1 бр. в международно реферирано списание с импакт фактор (под печат). Всички статии са на английски език. На всички научни трудове д-р Клементина Мончева Монева-Маринова е първи автор, което

приноси и получени резултати са нейна лична заслуга. Има и 2 участия в научни форуми – 1 в България и 1 в чужбина.

Критични забележки и препоръки (към проведеното изследване и представените материали) – нямам.

## 7. Автореферат

Представеният ми автореферат (79 стр.) е направен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че д-р Клементина Мончева Монева-Маринова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия), като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на д-р Клементина Мончева Монева-Маринова в докторска програма по Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия).

04.04. 2024 г.

Изготвил становището: .....

(Доц. д-р Делян Пенев Делев, дм)

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