

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Ирен Петкова Белчева, дм, дмн

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен "доктор" професионално направление 7.1. Медицина докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

Автор: Весела Ангелинова Борисова-Ненова

Форма на докторантурата: докторант в самостоятелна форма на обучение

Катедра: Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия, Факултет по медицина, Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна

Тема: „Фармакологично проучване на поведенчески ефекти на *Chaenomeles maulei* при експериментални животни“.

Научен ръководител: проф. д-р Стефка Василева Вълчева-Кузманова, д.м.н., Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия, Факултет по медицина, Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

Общо представяне на процедурата и докторанта

Рецензията е изготвена съгласно Заповед № Р-109-263/21.07.2020 г. на Ректора на Медицински университет – Варна и Протокол №1/31.07.2020.

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

Заявление до Ректора на МУ- Варна за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд

- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповед за записване в докторантура,
- заповед за отчисляване с право на защита
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план
- протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

При изготвяне на настоящата рецензия са спазвани изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, а също и специфичните Критерии за заемане на академични длъжности и придобиване на научни степени в МУ-Варна.

Не съм открила пропуски в процедурата за открита защита и приложената от Весела Ангелинова Борисова-Ненова документация.

Представените материали по защитата съответстват напълно на законовите и процедурните изисквания.

Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторантката.

Кратки биографични данни за докторанта.

Докторантката Весела Борисова-Ненова е родена на 7 юли, 1990 г. в гр. Ловеч. През 2009 г. завършва езикова гимназия „Гео Милев“, гр. Добрич със засилено изучаване на немски и английски език. Следващите 5 години учи за магистър фармацевт в МУ-Варна, Фармацевтичен факултет. През 2015 г. получава образователно-квалификационна степен „магистър-фармацевт“. От 2015 г. и до сега е асистент към катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия към МУ-Варна. През 2017 г. получава магистърска степен и по здравен мениджмънт в МУ-Варна. От 2012 до 2015 г. Ненова е провела следните стажове: 3-месечен стаж по еразъм в гр. Бари, Италия (2012); участвала е в 19-ти българо-австрийски летен колеж, България (2013); стаж по ботаника и фармакогнозия в гр. Москва, Русия (2013); стаж по биохимия в гр. Варшава, Полша (2013) и стаж по фармакология и токсикология в гр. Грац, Австрия (2015).

През 2017 г. ас. Весела Борисова-Ненова със Заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109-59/20.02.2017 г. е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ към Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия, ФМ, МУ-Варна и е отчислена с право на защита със Заповед № Р-109-144/23.04.2020 г.

В. Борисова-Ненова ползва английски, немски, френски и руски език.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Представеният дисертационен труд е посветен на важен проблем, свързан с изучаване на някои психофармакологични ефекти на плодов сок от *Chaenomeles maulei*, при експериментални модели на тревожно-депресивно поведение и нарушена двигателна активност.

Днес, стресът е определян като най-големия проблем на съвременното общество. При много дълга стресова реакция и невъзможност на организма да възстанови нарушената си хомеостаза се увреждат неговите нормални функции, а продължителният стрес от страна на централната нервна система води до развитието на депресия, невродегенеративни и когнитивни нарушения. Основните лекарства за лечение на депресивните и тревожни разстройства са от групата на анксиолитиците и антидепресантите. Неизбежна последица при употребата им е развитието на сериозни нежелани странични реакции. Стратегическа цел и актуална задача е намирането на фармакологични средства, при които нежеланите странични реакции да бъдат минимизирани или премахнати. Понастоящем, фармакотерапевтичното внимание е насочено към медицински растения, притежаващи психофармакологични ефекти, които

могат да бъдат използвани като алтернатива на конвенционалните лекарства, но заедно с това могат и да допълват лечението с тях. Основна цел е комбинирана терапия на фитопродуктите с лекарства да се асоциира с по-малко на брой и тежест нежелани ефекти при запазена или подобрена полза. Проучванията в тази насока са все още единични, а това е предпоставка за търсене на растителни препарати с ефект върху стреса и свързаните с него заболявания.

В последните години интензивно се проучва състава и свойствата на растителни видовете базирани върху *Chaenomeles sinensis*, *Chaenomeles japonica* и *Chaenomeles speciosa*. *Chaenomeles maulei* се класифицира като синоним на *Chaenomeles japonica* (Thunb.). У нас проучванията върху психоневрофармакологичните и токсични ефекти на *Chaenomeles maulei* са оскъдни, а това е предпоставка за проучването им върху стреса и свързаните с него заболявания

На този проблем е посветена и дисертацията на асистент Весела Борисова-Ненова.

Познаване на проблема

В литературния обзор маг. фарм. Борисова-Ненова в ясна и сбита форма е изложила данни от литературата, най-вече от последните 10 години, както в исторически аспект, така и най-съществените ботанически данни, охарактеризиращи видовете от род *Chaenomeles*, биологично активните вещества съдържащи се в плодов сок от *Chaenomeles maulei*, тяхната фармакокинетична характеристика, антиоксидантните и психофармакологични им ефекти. В отделни глави са разгледани промените в организма при стрес, заболявания в резултат на стрес, патогенетични механизми при тревожност, депресия и депресивно-подобни състояния, както и връзката между невродегенеративните и психиатричните заболявания. Литературният обзор е онагледен с 11 фигури и 6 таблици.

В направения преглед на литературата маг. фарм. Борисова-Ненова е резюмирала по много добър начин съвременното състояние на проблема.

Много добро впечатление правят, както включените литературни източници към илюстрациите в литературния обзор, така и обобщението на литературните данни в края на литературния обзор с посочените по-важни изводи и неизяснени въпроси.

Представеният литературен обзор дава ясна представа за задълбочените познания на Борисова-Ненова по проблема, научната ѝ зрялост в разбирането и интерпретирането на литературните източници. Трябва да се посочи, че включеният в обзора материал е представен на добър български език, което е характерно и за последващото изложение на авторката. Давам висока оценка на литературния обзор не само заради отличното познаване и анализиране на литературните данни, но и за това, че той е систематизиран и насочен избирателно към конкретните задачи на дисертацията.

Цел и задачи на дисертационния труд. Целта на дисертацията е мотивирана като „Да се изследват субхроничната токсичност на плодов сок от *Chaenomeles maulei*, както и неговите психофармакологични ефекти при млади/здрави плъхове и при експериментални модели на тревожно-депресивно поведение и нарушена двигателна активност“. За изпълнение на тези цел ас. Борисова-Ненова си е поставила 4 конкретни задачи, които са

ясно формулирани и дават възможност за много добре насочени експериментални проучвания.

Методика на изследването

От частта “Материали и методи” се вижда, че ас. Борисова-Ненова правилно е подбрала методични подходи за разрешаване на поставената цел. Използвани са адекватни и информативни различни по характер *in vivo* и *in vitro* методи.

Експериментите са проведени върху млади/здрави плъхове порода Wistar с тегло 250-300 гр.

Всички процедури по третиране на животните и експериментите с тях са извършени с получено разрешение за работа с експериментални животни от Българска агенция по безопасност на храните (Разрешение 141/23.06.2016) и в съответствие с националните и международни изисквания за защита и хуманно отношение към опитните животни и изискванията към обектите за използването, отглеждането и/или доставката им (Европейска директива 2010/63/EU).

Изследванията са проведени в логично последователни етапа. Първоначално чрез спектрофотометричен и HPLC-анализ е определено съдържанието на фенолни съединения в един литър сок.

За определяне на ефектите на плодовия сок от *Chaenomeles maulei*, той е прилаган интрагастрално в продължение на 16 и 32 дни в три различни дози (2.5 мл/кг; 5 мл/кг и 10 мл/кг). Поведенческите тестове са проведени между 14-ти до 16-ти ден за първия период на третиране и между 30-ти до 32-ри ден за втория период.

Използван е и голям набор от поведенчески методи – метод за определяне на и изследователското поведение и локомоторната активност (открито поле - open field test), методи за определяне на състоянието на тревожност (повдигнат кръстосан лабиринт-elevated plus maze) и тест на социално взаимодействие (social interaction test); метод за определяне степента и динамиката на обучението и запаметяването (тест за разпознаване на обект - object recognition test). Прилагани е и поведенчески метод за доказване на депресивно-подобна симптоматика (принудително плуване - forced swimming test). Използвани са и формативни биохимични методи за определяне нивата на оксидативния стрес; за анализиране на чернодробната (аминотрансфераза - AST); аланин аминотрансфераза - ALT и алкална фосфатаза - ALP) и бъбречната функция (серумни концентрации на креатинин и урея).

За обработка и анализ на собствените резултати, ас. Борисова-Ненова е използвала подходящи статистически методи, което създава достоверна база за обсъждането на получените данни и изводите от тях.

Би следвало да се отбележи, че този раздел е организиран и илюстриран много добре с подходящи описания и фигури на проведените експерименти.

Експериментални резултати

Получен и анализиран е голям масив от отлично документирани данни от изследванията. Проучванията са проведени в логична последователност. Получените данни при

използване на адекватни подходи са убедителни. Много добре и ясно са представени резултатите от отделните изследвания в 47 фигури и 7 таблици. Това създава отлична прегледност и документиране на научните факти от собствените изследвания, което е характерно за целия научен труд.

Представената работа е напълно достатъчна по обем.

Като цяло давам положителна оценка на собствените проучвания.

В обсъждането в ясна и сбита форма са обобщени получените данни. Така системно, както е проведено изследването е построено и обсъждането на получения фактически материал. Маг. фарм. Борисова-Ненова използва умело и задълбочено литературните си познания за да обсъди компетентно и критично собствените си резултати.

Обсъждането поставя резултатите на ниво с приноси не само във фундаменталната психоневрофармакология, но и дава добра основа за бъдещи клинични проучвания.

Положително оценявам заключението в края на обсъждането, в което компетентно, аналитично и критично са обобщени получените данни.

Обсъждането отново представя докторантката като ерудиран учен.

Литература. Литературата на дисертационния труд обхваща 398 заглавия на латиница и 2 на кирилица, цитирани в различните му раздели. Искам да привлека вниманието Ви върху факта, че над 63% от тях са от последните 10 години.

В резултат на прецизно извършената работа и правилното обсъждане на резултатите са формулирани **3 основни извода**. Приемам изводите. Те отразяват точно и пълно основните постижения на представения труд, като притежават достойнството да не преразказват получените експериментални резултати.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Структурата на представената за защита дисертация е съобразена със съвременните стандарти за изготвяне на подобен труд. Последният обхваща 192 страници и включва следните раздели: Съдържание, Използвани съкращения и Въведение - 8 стр.; Литературен обзор - 55 стр.; Цел и задачи - 1 стр.; Материали и методи - 7 стр.; Собствени резултати и обсъждане - 70 стр.; Обобщена дискусия – 4 стр.; Изводи - 1 стр.; Приноси - 1 стр.; Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд – 2 стр., Библиография – 37 стр.

Трудът е правилно конструиран, добре и ерудирано написан и онагледен с 58 фигури и 13 таблици. Библиографията включва 400 литературни източника.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Приносите (4 на брой) са достоверни и дори относително скромни за извършения голям обем работа и получени резултати. Оценявам много положително и приемам като нейно постижение, предложените приноси.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертационния си труд маг. фарм. Борисова-Ненова е представила 4 публикации, от които 1 е с импакт фактор (IF=0.238), като и в 4-те тя е първи автор.

С резултати от дисертацията маг. фарм. Борисова-Ненова е участвала общо в 7 научни форума: 5 национални и 2 международни, като и в 7-те тя е първи автор.

Представените научни трудове покриват напълно тематиката на дисертационния труд и съдържат резултати от извършените експерименти.

Въз основа на гореизложеното, преценявам дисертационния труд маг. фарм. Борисова-Ненова като нейно лично дело, напълно отговарящ на изискванията и препоръчителните наукометрични критерии за присъждане на образователната и научната степен "Доктор".

Автореферат

Авторефератът в обем от 84 стр. е съставен съобразно изискванията на правилника и репродуцира удачно и в достатъчна степен дисертационния труд.

Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Данните от настоящото проучване биха могли да допренесат за създаването на такива фитопрепарати, които биха подпомогнали основната терапия на заболявания, които все още представляват предизвикателство за съвременната медицина, като невродегенеративните и психични заболявания.

Препоръчвам, да се направят опити, плодовият сок от *Chaenomeles maulei* да бъде предложен за клинично проучване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, оценката ми за представения дисертационен труд от маг. фарм. Весела Ангелинова Борисова-Ненова на тема „Фармакологично проучване на поведенчески ефекти на *Chaenomeles maulei* при експериментални животни“ е положителна и с настоящата рецензия изразявам убеждението си, че трудът напълно отговаря на възприетите изисквания за присъждането на образователната и научна степен „ДОКТОР“ в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на Академичния състав на Медицински факултет, Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

Въз основа на гореизложеното, ще гласувам положително и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително и да присъдят на маг. фарм. Весела Ангелинова Борисова-Ненова образователна и научна степен „ДОКТОР“ по направление 7.1. Медицина, в докторска програма по „Фармакология“ (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия).

Рецензент:

/проф. д-р И. Белчева, дм, дмн/

09.09.2020 г.

гр. София