

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Петко Пенков Маринов, д.м.  
Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“  
Декан на Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

**Относно:** процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ с кандидат Веселин Петров Маринов

Със заповед № Р-109-221/02.07.2020 г. на Ректора на Медицински университет – Варна, въз основа на решение на Факултетния съвет на Факултет „Медицина“ към Медицински университет - Варна по Протокол № 25/22.06.2020 г. съм избран за член на Научно жури, а по Протокол № 1/07.07.2020 г. от проведено първо заседание на НЖ съм определен за официален рецензент по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ с кандидат д-р Веселин Петров Маринов

**Тема:** „Фармакологично проучване на ефектите на биологично активни вещества от растителен произход в експериментален модел на възпалителни чревни заболявания“

**Област на висшето образование:** 7. „Здравеопазване и спорт“

**Професионално направление:** 7.1. „Медицина“,

**Научна специалност:** „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“

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

**Научен консултант:** проф. д-р Мария Ангелова Цанева, д.м.

**Форма на докторантурата:** самостоятелна форма на обучение

**Катедра:** „Фармакология, клинична фармакология и терапия“, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

### **Представяне на процедурата:**

Процедурата по конкурса е спазена и е в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

### **Биографични данни и професионална квалификация:**

Веселин Петров Маринов е завършил средното си образование през 1993 г. в гр. Варна. От същата година е студент по медицина в Медицински университет – Варна. Завършва магистратура, специалност „Медицина“ през 1999 г. Голяма част от професионалния път на докторанта е в областта на спешната медицина – лекар в ЦСМП – Варна и в неотложен кабинет към ДКЦ 3 – Варна. От 2013 г. е хонорован асистент към Катедра „Предклинична и клинична фармакология“ при Медицински университет – Варна, а от 2014 г. е избран за асистент в същата катедра, където работи и до момента.

### **Актуалност на темата:**

Възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ) включват две основни нозологични единици – Болест на Крон и Язвен /улцерозен/ колит. Налице е световна тенденция за увеличаване на тяхната честота, особено в индустриалните страни. Причисляват се към социално-значимите заболявания, тъй като засягат млади хора в трудоспособна възраст, а хроничният им характер обуславя постоянен дискомфорт, болки и страдания и нарушават качеството на живот на болелите. Съвременното лечение на тези заболявания е преди всичко патогенетично. То включва 5-аминосалицилати, кортикостероиди, имunosупресори, антибиотици и биологична

терапия, самостоятелно или в съчетание. Въпреки това в редица случаи това лечение е недостатъчно ефективно. В хода на провежданото лечение, нерядко се регистрират сериозни странични ефекти. Всичко това е предпоставка за нарастващия интерес в последните години към изучаване на ефектите на алтернативни природни продукти, повлияващи чревното възпаление, като експерименталните животински модели на незаменим етап от процеса на разработване на нови терапевтични възможности. Такива нови терапевтични опции се предполагат за анетол, евгенол и галова киселина, които са мощни природни антиоксиданти с доказана противовъзпалителна активност. Към момента, обаче липсват експериментални данни относно техните противовъзпалителни ефекти в модели на чревно възпаление.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд съдържа 190 страници. Онагледен е с 59 фигури и 43 таблици. Литературният обзор включва 342 източника, от които 336 са на латиница и 6 са на кирилица. Дисертационният труд е структуриран, съобразно класическия модел и включва: 1 заглавна страница; Използвани съкращения – 3 страници; Съдържание – 3 страници; Въведение – 2 страници; Литературен обзор – 49 страници; Цел и задачи – 1 страница; Материал и методи – 10 страници; Собствени резултати и дискусия – 83 страници; Изводи – 3 страници; Приноси – 1 страница; Списък на публикациите и участията, свързани с дисертационния труд – 3 страници; Библиография – 31 страници;

### **Глава I. Въведение**

Авторът представя медико-социалното значение на възпалителните чревни заболявания, новите моменти в тяхната етиопатогенеза, проблемите в лечението им при прилагане на конвенционални и биологични имуномодулиращи медикаменти, както и нарастващия интерес от изследователите към природни продукти с противовъзпалително действие. Аргументира възможността за прилагане на анетол, евгенол и галова киселина в експериментален модел на чревно възпаление.

### **Глава II. Литературен обзор**

В литературния обзор дисертантът предоставя задълбочена и актуална информация по темата на дисертацията. Представени са историческите данни и географското разпределение на ВЧЗ, актуалните познания за етиологията и патогенезата им и ролята на факторите от околната среда, генетичната предиспозиция и имунологичните отклонения за тяхната изява. Посочени са най-важните клинични симптоми и патологоанатомични промени, принципите на лечение и използваните класически лекарствени средства, наличната към момента биологична терапия и прилаганите биологично активни вещества от растителен произход. Подчертана е ролята на експерименталните животински модели на ВЧЗ, включително с тринитробензенсулфонона киселина за оценка на новите терапевтични подходи. Наред с експериментално проучените природни вещества с полезни свойства при ВЧЗ, съществуват и такива като анетол, евгенол и галова киселина, за които е известно, че имат антиоксидантно действие и противовъзпалителна активност, но липсват експериментални данни относно техните ефекти в модели на чревно възпаление. Литературният обзор е написан на 49 страници, илюстриран е с 4 фигури и 2 таблици. Той е извършен и представен прецизно и коректно и обосновава категорично дисертабилността на темата.

### **Глава III. Цел и задачи**

Целта на дисертационния труд е да бъдат изследвани фармакологичните ефекти на анетол, евгенол и галова киселина, приложени перорално в различни дози при плъхове в експериментален модел на колит, предизвикан от тринитробензенсулфонона киселина /ТНБС/.

Задачите, поставени за разрешаване са четири и имат експериментален характер.

Целта и задачите са конкретни и правилно формулирани.

#### **Глава IV. Материали и методи**

Използваните в експерименталните модели опитни животни /мъжки Wistar плъхове/ са общо 192 на брой. Те са третирани в съответствие с Наредба № 20 от 01.11.2012 г. и EU Directive, 2010/63/EU, касаещи работата с експериментални животни и след получено разрешение за работа с експериментални животни /Разрешително № 68/ и становище от Комисията по етика № 23 от 02.10.2012 г. Експерименталните вещества са анетол, евгенол и галова киселина. Изследванията са проведени чрез експериментален модел на ВЧЗ, посредством третиране на опитните животни с ТНБС.

Използваните функционални методи /тежест на диаричния синдром, промяна в телесното тегло/, методи за макроскопска оценка /дължина на дебелото черво, тегло на дебелото черво и на дисталните 10 см от него, площ на увредата, адхезии към съседни органи, удебеляване на чревната стена/, метод за хистологична оценка, биохимични и статистически методи спомагат, позволяват и гарантират решаването на поставените цели и задачи.

#### **Глава V. Собствени резултати и дискусия:**

Дисертантът последователно представя резултатите от проведените експерименти с анетол, евгенол и галова киселина върху модел на ТНБС-индуциран колит при плъхове.

1. Ефект на анетол – експериментът е проведен върху 60 опитни животни, разделени в 6 групи по 10 плъха: контрола група; група, третирана само с ТНБС; 3 групи, третирани с ТНБС и различни дози анетол и група, третирана с ТНБС и sulphasalazine, като един от конвенционалните медикаменти, използвани при лечението на ВЧЗ. Резултатите от експеримента показват, че приложението на анетол при опитните животни води до подобрене по отношение на болшинството от изследваните показатели. Установено е статистически значимо подобрене по отношение на интраабдоминалните адхезии и оксидативния стрес в чревната стена ( $p < 0.01$ ) в сравнение с група ТНБС. Съществува и тенденция към подобрене по отношение на скъсяване и тегло на дебело черво, площ на увреда, удебеляване на чревна стена и хистопатологична находка. Резултатите от приложението на анетол по повечето от тези показатели са съизмерими с тези от приложението на sulphasalazine.

2. Ефект на евгенол - Експериментът е проведен върху 72 мъжки Wistar плъха, разделени в 6 групи от по 12 животни: контрона група; група, третирана само с ТНБС и 4 групи, третирани с ТНБС и различни дози евгенол. Третирането с евгенол в настоящия експеримент води до доза-зависима редуция на диаричната симптоматика, а в дози 1 и 5 mg/kg намалява ТНБС-индуцираната редуция на телесната маса. Евгенолът в доза 5 mg/kg намалява теглото на възпалително променения участък от дебелото черво, както и съотношението тегло/дължина на органа и предизвиква слаба тенденция към намаляване на площта на чревното увреждане, на интраабдоминалните адхезии и на хистопатологично изследваната възпалително-клетъчната инфилтрация. Евгенолът в доза 25 mg/kg намалява оксидативния стрес в хомогенат от дебело черво.

3. Ефект на галова киселина /ГК/ - Експериментът е проведен върху 60 мъжки Wistar плъха, разделени в 5 групи от по 12 животни: контрона група; група, третирана само с ТНБС и 3 групи, третирани с ТНБС и различни дози галова киселина. Регистриран е изразен терапевтичен ефект на ГК по отношение редуцията на диаричната симптоматика в сравнение с група ТНБС, особено добре проявен на втори и трети ден след индукцията на колита. При това подобренето по отношение на този показател е по-изявено при приложението на по-високи дози ГК. Приложението на ГК намалява тежестта и обширността на видимите макроскопски увреди върху чревната лигавица, намалява редуцията на телесно тегло и подобрява състоянието по другите изследвани показатели като тегло на увредения участък и наличието на интраабдоминални адхезии. Отбелязва се и тенденция за подобрене по отношение на микроскопските морфологични признаци на епителна структурна увреда, както и по отношение на степента на инфилтрация на възпалителни клетки в увредените тъкани, като наблюдаваните ефекти вероятно са свързани с антиинфламаторните и антиоксидантни активности на ГК. Приложението на ГК в настоящия експеримент води до подобрене на биохимичните показатели за оксидативен стрес.

### **Глава VII. Изводи:**

Направените от автора 4 групи изводи от експерименталните изследвания са логичен завършек на резултатите от дисертационния труд. Първата група изводи са с потвърдителен характер и се отнасят до предизвикването на химически-индуциран модел на хронично чревно възпаление с помощта ТНБС, разтворен в 0,25 мл 50-процентен водно-етанолов разтвор. Останалите три групи изводи отразяват резултатите от пероралното третиране на опитните животни с ТНБС-индуциран колит с анетол, евгенол и галова киселина. Представените от дисертанта изводи са коректни.

### **Глава VIII. Приноси:**

Въз основа на дисертационния труд д-р Веселин Маринов извежда и формулира 3 приноса, които напълно одобрявам.

За първи път е установено, че анетол в експериментален модел на ТНБС-индуциран колит понижава макроскопските белези на възпаление и деструкция, както и оксидативния стрес в чревната стена.

За първи път са изследвани ефектите на евгенол в експериментален модел на ТНБС-индуциран колит, като е установено, че евгенолът подобрява функционалното състояние на животните и намалява оксидативния стрес в чревната стена, както и предизвиква тенденция за понижаване на чревното възпаление и деструкция.

За първи път са изследвани ефектите на галова киселина в експериментален модел на ТНБС-индуциран колит, като е установено, че галовата киселина подобрява функционалното състояние на животните, намалява макроскопските белези на възпаление и деструкция в чревната стена и понижава оксидативния стрес в серума.

Тези приноси обогатяват фармакологичната наука у нас и имат оригинален научно-практически характер.

### **Публикационна активност:**

Авторът представя 4 публикации във връзка с дисертационния труд, като във всички тях е първи автор, което недвусмислено доказва личния принос на дисертанта при разработване на настоящата работа. Една от публикациите е в списание "Bulgarian Chemical Communications" с импакт фактор, което е атестат за високото научно ниво на представените резултати. Резултатите от дисертационния труд са представени и на 9 научни форума. В 5 от тях д-р Веселин Маринов е първи автор, а в два е втори автор, което допълнително доказва личния принос на дисертанта при осъществяване на експерименталната работа, анализа и обобщаването на резултатите от нея и представянето им пред научната общност. Считаю, че научните трудове на автора притежават съвременни научно-приложни достойнства.

### **Автореферат:**

Той е представен на 84 страници. Авторефератът е отлично онагледен с 41 таблици и 51 фигури. Изготвен е съгласно изискванията и отговаря напълно на целите, задачите и резултатите в дисертационния труд.

### **Заклучение:**

Дисертационният труд на тема „Фармакологично проучване на ефектите на биологично активни вещества от растителен произход в експериментален модел на възпалителни чревни заболявания“ е актуален и третира проблеми на често срещани в клиничната практика социално значими заболявания.

Представеният труд напълно отговаря на изискванията и покрива критериите в наукометрично отношение на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна и заложените в него критерии за ОНС „Доктор“.

Давам своята положителна оценка за дисертационния труд, автореферата, научните публикации и научните приноси на докторанта и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за защитата на дисертационния труд на д-р Веселин Петров Маринов и да му присъдят образователната и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. „Медицина“ по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

20.08.2020 г.  
гр. Варна

Проф. д-р Петко Маринов, д.м.

