

## СТАНОВИЩЕ

**От проф. д-р Стефка Василева Вълчева-Кузманова, д.м.н.**

*Ръководител на Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия  
при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна*

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научната специалност  
„Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“,

на докторант в самостоятелна форма **маг. фарм. Весела Ангелинова Борисова-Ненова**,  
асистент в Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия,

за дисертационен труд на тема **„Фармакологично проучване на поведенчески ефекти на  
Chaenomeles maulei при експериментални животни“**

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

Със заповед № Р-109-263/21.07.2020 г. на Ректора на МУ-Варна съм избрана за член на Научното жури, а на основание Протокол №1/31.07.2020 г. от проведено първо заседание на НЖ съм определена за председател на НЖ и да изготвя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ с кандидат Весела Ангелинова Борисова-Ненова, с тема на дисертационния труд „Фармакологично проучване на поведенчески ефекти на Chaenomeles maulei при експериментални животни“.

### **Оценка на структурата на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 192 страници и е добре структуриран както следва: Въведение – 3 страници, Литературен обзор – 57 страници, Цел и задачи – 1 страница, Материал и методи – 7 страници, Собствени резултати и обсъждане – 78 страници, Изводи – 1 страница, Приноси – 1 страница, Литература – 37 страници. Дисертационният труд е онагледен с 58 фигури и 13 таблици. В библиографията са включени 400 източника.

### **Оценка на актуалността на темата**

Представеният дисертационен труд е посветен на изследване на психофармакологични ефекти на плодов сок от Chaenomeles maulei при експериментални животни, както и на безопасността на сока за бъбречната и чернодробна функция при субхроничното му приложение. Плодовият сок от Chaenomeles maulei е богат на полифеноли и има доказана антиоксидантна активност. Изследванията, включени в настоящия дисертационен труд, са част от проучванията на психофармакологичните ефекти на чисти полифенолни съединения или богати на полифеноли растителни продукти, започнали в Катедрата по фармакология и клинична фармакология и терапия скоро след поява на първите литературни данни за преминаване на полифенолите през хемато-енцефалната бариера. Понастоящем е актуално тестването и използването на различни природни продукта за повлияване на невродегенеративни и психиатрични заболявания. Проучванията с плодов сок от Chaenomeles maulei допринасят за обогатяване на информацията за ефектите на полифенолите върху функциите на централната нервна система и са в

съответствие с усилията да се търсят природни продукти с централнонервна активност и минимални нежелани ефекти.

### **Оценка на методиката**

Като логично следствие от литературния обзор са представени целта и задачите на дисертационния труд, които са ясно формулирани. Прецизно са описани използваните материали и методи. Опитите са проведени върху Wistar плъхове. Използван е плодов сок от *Chaenomeles maulei* с предвзрително изследвано съдържание на биологично активни вещества. За изследване на поведенческите ефекти на сока са проведени серии от експерименти върху здрави плъхове, както и върху плъхове с променено поведение чрез прилагане на резерпин и нарушен светлинен денонощен ритъм. Поведението на животните е определено чрез надеждни и утвърдени експериментални тестове. За определяне на двигателната активност и изследователското поведение е използван тест открито поле, за тревожността – тест повдигнат кръстосан лабиринт и тест за социално взаимодействие, за депресивното поведение – тест за принудително плуване, за паметта – тест за разпознаване на обект. Използван е метод за оценка на оксидативния стрес при опитните животни чрез определяне на липидните пероксиди в мозък. Бъбречната и чернодробната безопасност са доказани чрез спектрофотометрично изследване на креатини, урея и чернодробни ензими в серум. Експерименталните данни са обработени със статистически пакет GraphPad Prism (Version 5.00, GraphPad Software, Inc.) с подходящи статистически методи: еднофакторен вариационен анализ (one-way ANOVA), последван от Dunnett's Multiple Comparison Post Test.

### **Оценка на собствените резултати**

Резултатите от проучването са описани изчерпателно в 3 раздела. За онагледяване са използвани подходящи таблици и фигури. При млади здрави плъхове са получени оригинални данни за ефекти на плодовия сок от *Chaenomeles maulei* върху двигателната активност, върху тревожността и депресивната симптоматика, върху паметта, както и върху показателите за чернодробна и бъбречна функция. Доказаният в този експеримент ефект на сока за повишаване на двигателната активност е впоследствие изследван в модел на резерпин-индуцирана хипокинезия, в който е потвърден ефектът му да повишава двигателната активност. Доказаните при здрави плъхове анксиолитично-подобен и антидепресивно-подобен ефект на сока логично са изследвани в следващ експеримент – поведенчески модел на нарушен светлинен денонощен ритъм, в който са потвърдени тези ефекти. Доказано е понижаването на оксидативния стрес в мозъка при плъхове с резерпин-индуцирана хипокинезия. Получените експериментални данни са интерпретирани компетентно, във връзка с направения преди това литературен обзор. След всеки от описаните експерименти е направена дискусия, в която са посочени възможните механизми, обуславящи съответните ефекти на плодовия сок от *Chaenomeles maulei*.

### **Оценка на изводите**

Въз основа на проучванията са направени 3 важни извода, които синтезират собствените резултати. Така се подчертават ясно ефектите на плодов сок от *Chaenomeles maulei*, получени в съответните тестове както при здрави животни, така и в моделите на индуцирани поведенчески промени.

## **Оценка на приносите**

Включените в дисертационния труд опити с плодов сок от *Chaenomeles maulei* са проведени за пръв път и това придава на резултатите оригинален характер. Проучванията, проведени в логична последователност, дават възможност на Весела Ангелинова Борисова-Ненова ясно да формулира приносите на дисертационния труд. Получени са оригинални данни в следните аспекти:

- При млади здрави плъхове плодовият сок от *Chaenomeles maulei* повишава двигателната активност, показва анксиолично-подобен и антидепресивно-подобен ефект, като не нарушава паметта;
- При субхронично приложение при млади здрави плъхове сокът проявява чернодробна и бъбречна безопасност;
- При плъхове с резерпин-индуцирана хипокинезия сокът от *Chaenomeles maulei* антагонизира резерпин-индуцираното понижаване на двигателната активност и намалява нивата на оксидативен стрес в мозъка;
- При плъхове, подложени на нарушен светлинен денонощен ритъм, третирането с плодов сок от *Chaenomeles maulei* антагонизира тревожно- и депресивно-подобните прояви.

## **Наукометричен анализ на дисертационния труд**

Весела Ангелинова Борисова-Ненова е представила списък от 4 публикации, на които е първи автор. Три от публикациите са в реферирани списания. Участията в научни форуми във връзка с дисертационния труд са 7 на брой.

## **Оценка на автореферата**

Авторефератът е написан на 84 страници и отразява напълно съдържанието на дисертационния труд.

## **Препоръки**

Препоръчвам изследванията да се продължат с цел изясняване на механизмите на психофармакологичните ефекти на плодовия сок от *Chaenomeles maulei*.


## **Заклучение**

Дисертационният труд е едно разнопосочно проучване на психофармакологични ефекти и на субхронична токсичност на плодовия сок от *Chaenomeles maulei*. Това е едно логично продължение на многогодишната изследователска работа, извършена в Катедрата по фармакология и клинична фармакология и терапия с биологично активни вещества от растителен произход. То е базирано на разнообразни методи, които позволяват да се направят адекватни изводи с научно-приложен характер. Весела Ангелинова Борисова-Ненова е усвоила множество методи на експериментална работа и адекватно анализира получените експериментални данни.

Считам, че дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и на Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Варна и това ми дава основание да гласувам положително

за присъждането на образователна и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на ас. Весела Ангелинова Борисова-Ненова.

Гр. Варна  
09.09.2020 г.

Изготвил становището:   
/Проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, д.м.н./