

# РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Красимира Симеонова Якимова, дмн

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” по научна специалност “Фармакология”, професионално направление 7.1. Медицина, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт.

**Автор:** Стела Тошкова Драгоманова

**Форма на докторантурата:** задочна

**Научно звено:** Институт по невробиология при БАН

**Тема:** *„Фармакологични, токсикологични и невробиологични изследвания на миртенал – бицикличен монотерпеноид от природен произход”*

**Научен ръководител:** Проф. д-р Любка Павлова Танчева

Представям настоящата рецензия в качеството си на член на Научно жури, утвърдено с решение на Научния съвет на Института по невробиология - БАН (Протокол № 3/09.07.2020 г.) и съгласно Заповед № 406/09.07.2020 г. на Директора на ИНБ – БАН.

Магистър-фармацевт Стела Тошкова Драгоманова е **представила всички необходими документи**, съгласно Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България за придобиване на ОНС „доктор” и в съответствие с Чл. 24 (1) от Правилника за обучение на докторанти в ИНБ – БАН.

Стела Тошкова Драгоманова е завършила магистърското си образование през 2004 година в Медицински университет – София, специалност „Фармация”. Работила е като фармацевт и управител на аптека до 2010 г., когато след спечелен конкурс постъпва като асистент в Катедра „Фармакология и клинична фармакология и терапия” при Медицински университет – Варна, Факултет по Медицина. От 2015 г. е асистент в Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия”, Факултет по Фармация при МУ-Варна. От 2014 г., след проведен конкурс, е зачислена като задочен докторант към ИНБ –

БАН. Провела е обучение, съобразно Правилника за обучение на докторанти в ИНБ – БАН, като е получила необходимият брой кредити (Справка Изх. №331/08.07.2020 г.). Съгласно заповед на Директора на ИНБ – БАН (№ 265/01.06.2018 г.), тя е отчислена от докторантура с право на защита. Вътрешната защита (апробация) е проведена на 30.06.2020 г. на разширен научен семинар на научни направления „Поведенческа невробиология” и „Синаптична сигнализация и комуникации” при ИНБ - БАН, в резултат на което Научният съвет на ИНБ е разкрил процедура за защита на дисертационния труд по чл. 9 от Правилника за обучение на докторанти в ИНБ – БАН.

Стела Тошкова Драгоманова е провела следдипломно обучение (2013 – 2017 г.) в МУ-София и е придобила специалност по „Клинична фармация”.

**Представеният дисертационен труд е правилно структуриран и съдържа** 255 страници, включващи основните части: Въведение (3 стр.); Литературен обзор (63 стр.); Цел и задачи (2 стр.); Материали и методи (21 стр.); Резултати и обсъждане (112 стр.); Изводи (2 стр.); Приноси (1 стр.); Използвани литературни източници (36 стр.); Списък на публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд (4 стр.).

Дисертационният труд е онагледен със 118 фигури и 9 таблици.

**Темата на дисертационната разработка е много актуална.** Неврофармакологията е безспорно една от най-динамично развиващите се области на фармакологията. Въпреки напредъка на съвременната медицина, невродегенеративните заболявания (мултиплена склероза, болест на Алцхаймер и пр.) водят до трайна и необратима инвалидизация, което ги определя като социалнозначими заболявания. Въпреки наличието на редица утвърдени лекарства, клиничната практика остава значително ограничена от гледна точка на реалните си възможности и е очевидна необходимостта от разработване на нови фармакологично активни вещества и търсене на нови подходи, което представлява голям интерес в световен мащаб. Значителен брой научни изследвания и публикации в това направление се появяват ежегодно в световната научна литература. Докторантката **показва много добро познаване** на научната литература, като оценява творчески литературния материал.

Направена е значителна по обем литературна справка, обхващаща 534 източника.

**Литературният обзор** е конструиран в четири основни части: *първата основна част* разглежда фармакологични ефекти на природни монотерпени и терпеноиди от растителен произход и в частност – бицикличният монотерпеноид миртенал; *втората основна част* разглежда принципно общите механизми на невродегенерация при невродегенеративните заболявания; *третата основна част* се спира конкретно на болестта на Алцхаймер – етиология, патогенеза, рискови фактори, клинична картина, фармакотерапия; *четвъртата основна част* разглежда съвременните стратегии в търсенето на лекарства срещу невродегенеративните заболявания – разгледан е мултитаргетен подход при терапията и превенцията на невродегенеративните заболявания, като са изтъкнати предимствата на природните продукти.

От литературния преглед естествено произтича **правилно мотивираната цел**, а така също **ясно и конкретно формулираните задачи** на дисертационния труд.

В дисертационния си труд докторантката използва разнообразни съвременни изследователски подходи за постигане целта на проучванията си.

**От методична гледна точка** прави впечатление използването на богат набор от адекватно подбрани **експериментални методи**, даващи възможност за изпълнение на поставените задачи и реализиране на определената цел – експериментален модел на химически-индуцирана деменция при опитни гризачи, богат набор от поведенчески тестове (за памет и обучение, пространствена ориентация и нервно-мускулна координация), биохимични, хистопатологични и софтуерни докинг – изследвания.

Използвани са подходящи методи за статистическа обработка, което допринася за обективизиране на получените резултати.

Проведените изследвания и получените резултати са обособени в три основни направления: 1. Фармакологични и токсикологични ефекти на миртенал при здрави гризачи; 2. Ефекти на миртенал при модел на невродегенеративно

увреждане у гризачи; 3. Сравняване ефектите на миртенал при здрави гризачи, с тези при гризачи с експериментален модел на деменция.

В резултат на богатия експериментален материал докторантката извежда **4 извода** по отношение на фармакологичните и токсикологични ефекти на миртенал при здрави гризачи и **6 извода** по отношение на протективните ефекти на миртенал при гризачи с модел на невродегенерация.

След запознаване с **резултатите** от направените проучвания и тяхното обсъждане, преценявам, че с **дисертационния си труд докторантката Стела Драгоманова прави следните по-важни научни приноси:**

▲ *Научно-теоретични и научно-приложни приноси:*

- За първи път са проучени фармакологичните и токсикологични ефекти на миртенал върху здрави гризачи, като е определена и средната летална доза (LD<sub>50</sub>) при интраперитонеално приложение на мишки.

- Установени са оригинални данни за фармакологичните ефекти на миртенала при интактни гризачи – аналгетични свойства, анксиолитичен потенциал и ефектите върху памет, координация и изследователско поведение.

- Установени са важни лекарствени взаимодействия – потенциране действието на лекарства, повлияващи ГАВА-ергичната невротрансмисия, като барбитурати и бензодиазепини, от монотерпеноида миртенал.

- За първи път е установен невропротективният ефект на миртенал при гризачи с експериментален модел на деменция, свързан с неговите антиоксидантни и невромодулиращи свойства.

- За първи път е извършен сравнителен анализ на ефектите на миртенала при здрави гризачи и гризачи, с експериментален модел на деменция. Анализът показва значимо по-изразен ефект на миртенал при животните, с експериментален модел на деменция.

▲ *Приноси с методологично значение:*

- Предложена е нова дозова модификация на скополамин-предизвикана деменция, с цел пресъздаване на не-линейната прогресия на увреждането, която е верифицирана поведенчески, биохимично и хистопатологично.

**Фрагменти от дисертационния труд са публикувани** на английски език в три български научни списания. Две от тези публикации са цитирани от чуждестранни автори в списания, имащи импакт фактор, с което са изпълнени критериите за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” в Института по невробиология – БАН. На две от отпечатаните публикации докторантката е първи автор.

Във връзка с дисертационния труд, докторантката е представила 17 научни съобщения (на 12 - първи автор) на научни форуми у нас (12) и в чужбина (5). Била е координатор на научен проект по Фонд „Наука” при МУ-Варна, на тема „Превантивни ефекти на природни монотерпени върху паметови нарушения на експериментални гризачи”.

Оценката по кредитната система на подготовката на докторантката в БАН Стела Драгоманова показва покриване (и надвишаване по някои критерии) на необходимите кредити в трите основни направления: I. Изпълнение на образователната програма; II. Аprobация на изпълнението на научната програма; III. Публикации на научни резултати по темата на дисертацията.

**Проектът за автореферат** е направен съобразно изискванията и съответства на дисертацията, като отразява основните резултати, постигнати в дисертационния труд.

**В заключение** преценявам, че дисертационният труд на маг.-фарм. Стела Тошкова Драгоманова, предложен за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, представлява компетентен, на съвременно ниво научен труд, с който успешно се решават актуални научни задачи. Извършени са голям брой трудоемки експерименти, резултатите от които са интерпретирани обективно и компетентно. Голяма част от данните са публикувани в научни списания и са представени на научни форуми у нас и в чужбина. Формулирани са оригинални научни приноси.

**Давам положителна оценка на дисертационната работа на магистър-фармацевт Стела Тошкова Драгоманова,** задочен докторант при Института по невробиология - БАН, с научен ръководител проф. д-р Любка Павлова Танчева, на тема *„Фармакологични, токсикологични и невробиологични*

*изследвания на миртенал – бицикличен монотерпеноид от природен произход*  
и предлагам на уважаемото Научно жури да гласува положително за  
присъждането на научната и образователна степен „ДОКТОР”.

18. 08. 2020 г.

София

Рецензент:

  
(Проф. д-р Красимира С. Якимова, дмн)