

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. инж. хим. Юличка Събева Събева, д. м.,
научна специалност "Токсикология",

член на Научно жури, назначено със Заповед № 406/09.07.2020 г. на Директора на
Институт по невробиология при Българска академия на науките – София, и
решение на НС на ИНБ – БАН, Протокол № 03/09.07.2020 г.

Относно: Дисертационен труд на тема: *„Фармакологични, токсикологични и невробиологични изследвания на миртенал – бицикличен монотерпеноид от природен произход“* за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина, Научна специалност „Фармакология“

Рецензията е изготвена на основание Заповед № 408/16.07.2020 г. на Директора на Институт по невробиология при Българска академия на науките – София и Протокол от проведеното първо заседание на Научното жури от 16.07.2020 г.

Автор на дисертационния труд е маг. фарм. Стела Тошкова Драгоманова, асистент в Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет „Фармация“ при МУ – Варна, докторант в задочна форма на обучение към Институт по невробиология, Научно направление „Поведенческа невробиология“ – БАН, София.

Научен ръководител на докторанта е проф. д-р Любка Танчева, ИНБ – БАН.

Представени са всички необходими документи за придобиване на ОНС „Доктор“, съгласно изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Институт по невробиология при Българска академия на науките.

Кратки биографични данни и кариерно развитие. През 1998 г. Стела Тошкова Драгоманова се дипломира като помощник-фармацевт в Медицински колеж – Варна, а през 2004 г. завършва фармация в МУ – София, с квалификация „магистър-фармацевт“. От 2005 г. до 2010 г. е управител на аптека, като общият ѝ стаж в аптекната мрежа е 13 години. През 2010 г., след спечелен конкурс, е назначена като редовен асистент в катедра „Фармакология и клинична фармакология и терапия“, Факултет по Медицина, МУ – Варна. През периода 2014 - 2015 г. е асистент в новосъздадения Учебно-научен сектор „Фармакология и Токсикология“ към катедра „Предклинични и Клинични науки“, Факултет „Фармация“. Поради промяна в статута на УНС, от 2015 г. до момента, е асистент в катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ към Факултет „Фармация“, МУ – Варна, а от 2016 г. до 2020 г. е административен асистент. Провежда упражнения по основните учебни дисциплини „Фармакология“ и „Токсикология“ за специалността „Магистър-фармацевт“ и води лекции по основните учебни дисциплини „Фармакология“ и „Токсикология“ за специалността „Помощник-фармацевт“ и по „Фармакология“ за специалността „Медицински лаборант“. През 2014 г. е зачислена като *докторант по фармакология* в задочна форма на обучение в ИНБ – БАН, където след съответната подготовка, получава необходимия брой кредити (Справка Изх. № 331/08.07.2020 г.). Координатор е на проект по Фонд „Наука“ при Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна (2014 – 2018 г.) на тема: „Превантивни ефекти на природни монотерпени върху паметови нарушения на експериментални гризачи“. Участва като изследовател и в Проект ДН 03/8/2016 г. към Фонд Научни изследвания, на тема: „Галантаминови и 4-аминопиридинови производни, съдържащи пептиден мотив с очакван ефект върху болестта на Алцхаймер и множествена склероза“. Завършила е Квалификационен курс “Защита и хуманно отношение към опитни животни, използвани за научни и образователни цели”, Ветеринарномедицински факултет към Тракийски университет, Стара Загора, 2015 г. През 2017 г. *придобива специалност „Клинична фармация“*. Съавтор е при изработване на университетско ръководство за упражнения по фармакология, 2 сборника с тестови въпроси по фармакология и други учебни помагала за студенти по фармация, медицина и дентална медицина. Има общо 13 публикации (сумарен IF 2.568) и 29 участия в научни форуми с публикуван абстракт (сумарен IF 17.610). Член е на Български фармацевтичен съюз от 2014 г. Владее писмено и говоримо английски и руски език. Притежава необходимите компютърни умения.

Със Заповед на Директора на ИНБ – БАН (№ 265/01.06.2018 г.) маг. фарм. Стела Драгоманова е отчислена от докторантура с право на защита. След проведената, на 30.06.2020 г., вътрешна защита на Разширен научен семинар на научни направления „Поведенческа невробиология” и „Синаптична сигнализация и комуникации” при ИНБ – БАН, съгласно Правилника на ИНБ, е разкрита процедура за официална защита на дисертационния труд.

Актуалност и значимост на тематиката. Предственият ми дисертационния труд е посветен на невродегенеративните заболявания, в частност Болестта на Алцхаймер (БА), изключително актуален медико-социален проблем с особено важно клинично значение. Независимо, че след идентифицирането на болестта през 1906 г. много научни екипи активно работят върху намирането на надеждно средство за лечение, на този етап наличните и използвани лекарствени продукти са ефективни в определена степен при симптоматичното повлияване на невродегенеративните изменения. Най-важната причина за това е комплексния характер на болестния процес, който включва различни механизми, допринасящи за неговото прогресиране или т. нар. мултифакторна патоетиология. Ето защо, изследването на фармакологичния профил на малко познати и/или недостатъчно проучени досега биологично-активни вещества с потенциални ефекти за терапия и превенция на невродегенеративните увреждания, в т. ч. БА, е стъпка към въвеждането на нови и по-ефективни лекарствени продукти в клиничната практика и е важно направление в съвременната експериментална наука. Терпените (терпеноиди, изопреноиди) са най-голямата група от природни продукти, представени във всички класове живи организми. Част от тях се използват като лекарствени продукти (таксани, артемизин), а други (иридоидни гликозиди, олеанолова киселина, урсолова киселина и други), са в предклиничен етап на изследване (*in vitro* и *in vivo*). Интересен и перспективен обект за по-обстойни проучвания е класическият представител на нискомолекулните монотерпеноиди – миртенал, вторичен метаболит на α -пинена, съдържащ се в етеричните масла на редица растения, разпространени и в България (мирта, пелин, майорана, риган, розмарин, мащерка, салвия, лавандула), както и в пчелния клей/прополис. Важно е да се отбележи, че публикуваните изследвания върху биологичните свойства на миртенала и свързаните с тях ефекти, са насочени предимно към повлияване експериментални модели на различни заболявания като диабет, тумори, псориазис. В експериментални условия са открити бронходилататорни, противовъзпалителни, антиагрегантни и антихемолитични, хипотонични, антибактериални, а също така противотуморни, анги-ацетилхолинестеразни

и антималярини фармакологични активности. Въпреки появяващите се през последните години нови единични съобщения за позитивни ефекти на етерични масла, съдържащи миртенал, върху паметта на експериментални гризачи, в областта на невронауките монотерпеноидът е сравнително малко изучен. Информацията за невробиологичните свойства на миртенала са оскъдни и към този момент не са налични данни за въздействието му при експериментални животински модели на невродегенерация, което обосновава целта на настоящото проучване.

Структура и съдържание на дисертационния труд. Дисертационният труд по наукометрични показатели напълно отговаря на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Институт по невробиология при Българска академия на науките. Написан е на 255 стандартни машинописни страници, текстът е много добре онагледен с 9 таблици и 118 прецизно изработени фигури, което не само улеснява анализа на резултатите и тяхното обобщаване, но и допълнително илюстрира мащабността на изследването. Структуриран е съгласно правилата за оформяне на докторска дисертация и съдържа всички основни елементи. Разработен е на базата на **внушителна Библиографска справка** от 534 съвременни литературни източници, от които 2 на кирилица и 532 на английски език (повечето от последните 15 години, а 121 от всички или 23 % – от последните 5 години). **Въведението** от 3 страници кратко и много точно обосновава актуалността на проблема. **Литературният обзор** (62 страници) обхваща всички аспекти на разработваната тема, като данните са подкрепени с 30 информативни фигури и оригинални схеми. Описани и анализирани са фармакологичните ефекти на природни терпени и терпеноиди от растителен произход, биологичните свойства и действието на монотерпените и на редица растителни миртенал-съдържащи етерични масла, както и на миртенала и в частност, влиянието му върху ЦНС. С особено внимание са разгледани общите механизми на невродегенерация и на оксидативния стрес като патогенетичен фактор при невродегенеративните заболявания. Подробно е характеризирана БА, включително етиологията, базирана на хипотези, с акцент върху разбирането за комплексния механизъм, инициращ патологичния процес. Изтъкнато е съвременното разбиране на водещи специалисти, според които независимо от сходните симптоми, на практика тя не представлява само една болест, а е съчетание от патологични състояния. Задълбочено са анализирани съвременни научни данни, които показват, че БА е защитен

отговор на мозъка, най-вече към 3 отделни процеса: възпалителен, недостиг на трофични вещества и други подкрепящи синаптичната функция молекули, а също и при контакт с токсини. Във връзка с това са посочени рисковите фактори за развитие на болестта. Считаю, че тази част от обзора е един от особено ценните приноси на дисертационния труд, който заслужава адмирации. Особено внимание е отделено на фармакотерапията на БА, чийто основен проблем е несигурното повлияване прогресията на патологичния процес. Разгледани са терапевтичните ползи от приложението на познати лекарствени продукти с различни показания. Подчертано е, че действието на прилаганите медикаменти най-често засяга само един етап от неясната и сложна етиопатологична картина, която се променя в хода на заболяването. Очертани са съвременните терапевтични стратегии, важна част от които е мултитаргетния подход в лечението на невродегенеративните заболявания. В основата на този подход е концепцията за осигуряване на по-широк фармакологичен спектър на дадено вещество към отделни молекулни структури, като начин за редуциране на симптомите, забавяне на прогресията и предпазване от по-нататъшна вреда при вече започнал процес. Във връзка с това, са посочени основните направления в търсенето на терапевтични агенти – таргети за повлияване на болестта и са разгледани предимствата на природните продукти с ефекти при БА, в частност на редица монотерпеноиди с обещаваща невропротективна активност. Подчертани са нарастващите доказателства в подкрепа на твърдението, че невродегенеративните разстройства, като БА, се медираат от разрушаване на синаптичната функция и повишен оксидативен стрес, което аргументира усилията за намиране на антиоксидантни природни вещества, с комбиниран механизъм на действие, за превенция и/или лечение на БА, способни да укрепят холинергичната невротрансмисия и капацитета на антиоксидантна защита. Наличната в литературата достоверна информация за ефектите на миртенала върху нивата на основни мозъчни невротрансмитери е твърде ограничена. *In vitro* са установени инхибиторни ефекти на монотерпеноида върху активността на ацетилхолинестеразата, ензимът, отговорен за регулиране нивата на ацетилхолин в мозъка. Това дава основание да се предположи наличието на позитивни ефекти на миртенала върху паметта на гризачи с експериментална деменция. Към този момент липсват проучвания за въздействието на монотерпеноида върху животински модели на невродегенерация, което е основание да бъдат разгледани критериите за подбор на адекватни експериментални модели при изследване на невродегенеративните увреждания. Много подробно е анализиран експерименталния модел на скополамин-индуцирана деменция. Данните от изключително задълбочения и впечатляващ литературен

обзор, изготвен с необходимата компетентност, определят, от една страна, избраната тема като много важна и значима, и от друга, показват отличната подготовка и осведоменост на докторанта по особено актуален проблем, обект на вниманието на огромен брой учени в световен мащаб.

Целта е ясно дефинирана и напълно обосновава необходимостта от такова проучване. За достигането ѝ са формулирани 4 основни задачи и 7 подзадачи.

Разделът Материали и методи е развит в рамките на 22 страници, като съответните методи и техники са описани подробно и по възпроизводим начин. За целите на проучването са използвани общо 382 мъжки половозрели ICR мишки и Wistar плъхове. Изследванията са проведени на база утвърдени поведенчески експериментални протоколи и в съответствие с всички правила и изисквания за работа с лабораторни животни.

Дисертационният труд е изпълнен в три експериментални етапа: **1.** Проучване ефектите на миртенал при здрави гризачи; **2.** Проучване превантивните ефекти на миртенал при гризачи с експериментална деменция от Алцхаймеров тип; **3.** Изследване механизмите на невропротективно действие на миртенал при гризачи с индуцирана от скополамин деменция, чрез сравняване на ефектите му при здрави животни и при такива с моделно увреждане.

В дисертационната работа са използвани комплексни поведенчески, клинично-лабораторни, софтуерни, хистологични и статистически методи. Чрез софтуерни докинг-изследвания е проучен афинитета на миртенала към AChE и към GABA_A-рецептора.

Биохимичните, докинг-изследванията (извършени чрез специализиран софтуер), както и хистопатологичните изследвания на пробите от мозъка (в кора и хипокамп) на експерименталните животни (проведени чрез специално разработен за целта алгоритъм за софтуерна обработка на образите), са осъществени със съдействието и помощта на експерти в съответните области. Това не омаловажава приносите на докторанта, тъй като именно тази мултидисциплинарност осигурява поглед от различен ъгъл към част от поставените задачи. Този подход демонстрира качествата на Стела Драгоманова за привличане на съмишленици в научните търсения, както и уменията ѝ за работа в екип.

За всички етапи на проучването са подбрани подходящи съвременни методи за статистически изчисления и математически модели за анализ на резултатите, гарантиращи необходимата достоверност на изследването.

Резултати и обсъждане (110 страници). Целите на дисертационния труд са достигнати чрез извършване на голям обем и разнообразни по вид изследвания. Проучването е

проведено в три етапа. През първият етап са изследвани фармакологични, токсикологични, невробиологични и биохимични ефекти на миртенала при здрави лабораторни гризачи – остра токсичност (определяне на средна летална доза LD_{50} i.p. за мишки) и пролонгирана токсичност при мишки, след третиране с токсични дози; ефекти на миртенала при комбинирано приложение с потискащи ЦНС моделни медикаменти, анксиолитични свойства, обезболяващи свойства при различни модели на болка; ефекти върху паметта и обучението, нервно-мускулната координация и проучвателната активност с поведенчески тестове; антиоксидантна активност, промени в активността на AChE и проучване невромодулаторните свойства на миртенала. През вторият етап са изследвани превантивните ефекти на миртенала при гризачи с експериментална деменция от Алцхаймеров тип, като за целта е извършена поведенческа, биохимична и хистопатологична верификация на модела на скополамин-индуцирана деменция при лабораторни мишки и плъхове. През третият етап са проучени механизмите на невропротективно действие на миртенала чрез сравняване ефектите му при интактни гризачи и такива с индуцирана от скополамин деменция (невропротективно действие при мишки в нарастващи дози и при плъхове в различни експериментални постановки).

За изучаване ефектите на миртенала при здрави гризачи са използвани 90 мишки и 76 плъха, а за тези при дементни – 138 мишки и 78 плъха, което също показва мащабността на проучването.

За първи път е определена средната летална доза на миртенал за мишки при интраперитонеално третиране с токсични дози (LD_{50} i.p. = 191.5 mg/kg), като изследването е провокирано от липсата на такива данни. Наблюдаваните централни ефекти на миртенала, проявени с потенциране действието на потискащи ЦНС медикаменти (барбитурати и бензодиазепини), както и установените анксиолитични свойства, потвърждават резултатите от докинг-изследванията, показващи афинитета му към GABA_A-рецептора. Установени са аналгетични свойства при индуциране на болка с централен и периферен механизъм, след остро и многократно приложение. За първи път са изследвани превантивните ефекти на монотерпеноида при гризачи с експериментална деменция от Алцхаймеров тип, като за целта е извършена поведенческа, биохимична и хистопатологична верификация на модела на скополамин-индуцирана деменция при лабораторни гризачи. Допълнително, за имитиране на нелинейна прогресия на невродегенеративните увреждания, е разработена специална дозова комбинация на скополамина при експерименталните плъхове. Също за първи път са проучени

механизмите на невропротективно действие на миртенала при гризачи с индуцирана от скополамин деменция чрез сравняване с ефектите му при здрави лабораторни животни.

Правилно планираните и успешно реализирани модели с експериментални животни, както и коректно проведените многобройни лабораторни изследвания, позволяват на докторанта да направи сравнителен анализ на ефектите на изследваното вещество при здравите и при дементните гризачи. За целта са сравнени ефектите на миртенала върху основни поведенчески и биохимични показатели при здравите и при гризачите със скополамин-индуцирана деменция. Направен е паралел между измененията при здравите животни, третирани с миртенал, спрямо контролните, както и при животните, третирани само със скополамин спрямо тези, третирани едновременно със скополамин и миртенал. По тези причини си позволявам да насоча вниманието към тази малка част от раздела, която според мен, е квинтесенцията на този труд и заслужава много висока оценка.

Установено е, че при здравите гризачи изследваното вещество не проявява негативни ефекти върху паметовите способности, нервно-мускулната координация и изследователското поведение. При дементните миртеналът подобрява паметовите и обучителните способности, с по-силно изразени ефекти при плъховете. Също така при дементните животни монотерпеноидът понижава нивата на продуктите на ЛПО и дозозависимо повишава съдържанието на tGSH, намалява значимо увеличената от скополамина активност на супероксид дисмутазата (SOD) до нива, близки до тези на референта липосва киселина. Миртеналът повишава нивата на мозъчния невротрансмитер ACh, както при здравите, така и при дементните гризачи, като невромодулаторните му ефекти при здравите е по-силно проявен. Повишените концентрации на ACh в мозъка, са съпроводени с повишена активност на ензима, отговорен за неговото разграждане в синапса.

Прави впечатление, че докторантът компетентно и аргументирано анализира собствените резултати, съпоставяйки ги с аналогични данни на други изследователи. Обсъждането на установени различия и вероятните причини за тях, както и изложените хипотези показват, от една страна, решителност и компетентност за изразяване на лична позиция и от друга, научна зрялост, отлично познаване и уместно използване на наличната информация по обширната и особено значима тема на настоящия труд.

На база резултатите от проучването считам, че дисертационният труд на маг. фарм. Стела Драгоманова потвърждава комплексния патогенетичен механизъм на невродегенеративните увреждания, в частност БА, с акцент върху увредените холинергична трансмисия и оксидативен стрес, с което доказва необходимостта от

многоцелеви стратегии, включващи природни вещества като миртенал, с потенциални терапевтични ползи, в посока повлияване на множество таргети.

Изводи и приноси. Направените от докторанта изводи (10) са логични, точно и ясно формулирани. Изведените приноси на дисертационния труд са 8, които оценявам като значими. Принос с висока научно-теоретична стойност е изключително богатият и впечатляващ литературен обзор, със стойност на отделна студия по проблема, който демонстрира възможностите на автора за събиране, анализиране и обобщаване на литературни данни, и който следва да бъде публикуван в реномирано научно издание. Реализираният, за първи път у нас, експериментален модел за проучване ефектите на миртенала при здрави гризачи (мишки и плъхове), с цел проследяване безопасността му при повтарящо се приложение, е научно-приложен принос с висока стойност и особено важно значение за превенция и профилактика, тъй като към този момент изследванията за изясняване механизмите на действие на монотерпеноида в световен мащаб, са предимно върху модели на увреждане. Определената за първи път LD₅₀ i.p. на миртенал за мишки е съществен принос към токсикологичната характеристика на веществото, която е твърде непълна към този момент. Важен научен принос за изясняване на основни фармакологични свойства на миртенала са категорично доказаните за първи път ЦНС-ефекти, проявени с потенциране действието на барбитурати и бензодиазепини, както и анксиолитичния потенциал при самостоятелното приложение, които потвърждават резултатите от докинг-изследванията и показват по-големия му афинитет към GABA_A-рецептора, в сравнение с Diazepam. Принос към изясняване на фармакологичните ефекти на миртенала е установеното наличие на обезболяващи свойства при различна продължителност на въздействие. За първи път са изследвани ефектите му при експериментален модел на невродегенеративно увреждане, като за целта е извършена поведенческа, биохимична и хистопатологична верификация на скополамин-индуцирана деменция от Алцхаймеров тип при лабораторни гризачи. От изключително значение е установеният за първи път протективен потенциал на монотерпеноида при гризачи с експериментален модел на деменция, свързан с неговите антиоксидантни и невромодулиращи свойства. Особено важен принос за бъдещи предклинични изследвания, в областта на невродегенеративните заболявания, са оригиналните хистопатологични данни, които насочват към локализация на невропротективния ефект на миртенала в мозъчния кортекс. Високо оценявам идеята на докторанта за пресъздаване на нелинейната прогресия на увреждането, успешно реализирана чрез поведенческа, биохимична и хистопатологична верификация на

предложената нова дозова модификация на скополамин-индуцирана деменция. Извършеният за първи път сравнителен анализ на ефектите на миртенала при здрави и при дементни гризачи, който демонстрира по-силно изразени антиоксидантни свойства при животните с предизвикано увреждане и про-оксидантни свойства при интактните, е един от най-съществените приноси на дисертационната работа. Считаю, че проучването на маг. фарм. Стела Драгоманова, реализирано чрез проведените за първи път значителни по обем и различни по вид изследвания (фармакологични, токсикологични, невробиологични, биохимични и хистологични), особено важни за изучаване ефектите на миртенала при здрави гризачи и при такива с експериментален модел на деменция, е особено значим принос, както за верификация и допълването на данни от съществуващи проучвания, така също и за разкриване на нови механизми на действие на монотерпеноида при невродегенеративни увреждания и в частност, при БА.

Преценка на публикационната дейност, свързана с дисертационния труд и личния принос на докторанта. Във връзка с дисертационния труд са публикувани 3 статии, в 2 от които докторантът е първи автор. Маг. фарм. Ст. Драгоманова е участвала в 17 специализирани научни форуми – 10 международни конференции и 7 конгреса с публикувани абстракти, 5 от които, съответно в Нидерландия (спечелен грант), Австрия, Унгария и Сърбия, като в 12 от тях е първи, презентиращ автор. Две от публикуваните статии са цитирани общо 4 пъти (по един път от чуждестранни и от български автори). Авторитетните специализирани издания (*всички с IF*) и периода на цитиране (2018 – 2020 г.) са показателни, както за стойността на проучването, така също и за актуалността на проблематиката. Научната активност оценявам като много добра, а приносите като лично дело на докторанта.

Оценка на подготовката на докторанта по кредитната система, съгласно ЗРАСРБ и Правилник за обучение на докторанти в ИНБ – БАН. Маг. фарм. Стела Драгоманова покрива и значително надвишава, по два от критериите, необходимите кредити в трите основни направления: I. Изпълнение на образователната програма (130 точки); II. Аprobация на изпълнението на научната програма (общ брой точки – 312, при задължителен минимум от 40 точки). III. Публикации на научни резултати по темата на дисертацията (общ брой точки – 168, при задължителен минимум от 80 точки).

Авторефератът съдържа 92 стандартни печатни страници с включени 1 таблица и 44 фигури, структуриран е правилно, възпроизвежда напълно съдържанието на дисертационния труд и е оформен според изискванията.

Критични забележки и препоръки. Нямам забележки по същество, които биха се отразили на общата ми много висока оценка за качествата на разработения дисертационния труд. Във връзка с всичко казано от мен дотук, считам, че това задълбочено и обстойно научно проучване, в т. ч. особено богатия литературен обзор, напълно покриват изискванията за монографичен труд, поради което горещо препоръчвам, в обозрими срокове, дисертационната работа да бъде оформена и публикувана като монография.

Заклучение. Представеният дисертационен труд е собствена разработка на изключително актуална тема, с много важни научно-теоретични, оригинални и съществени научно-практически приноси. Маг. фарм. Стела Драгоманова демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания, в т. ч. анализиране и интерпретиране на научни данни. Особено високо оценявам усвояването и целесъобразното прилагане на различни експериментални модели, техники и процедури, включително голям брой поведенчески тестове, свързани с използване на опитни животни за конкретните научни цели. Резултатите от експерименталните проучвания, направените изводи и очертаните приноси показват, че докторантът притежава необходимите теоретични знания и високо ниво на професионална компетентност в областта на научните интереси.

Комплексната положителна оценка на дисертационния труд, който изцяло съответства и дори надхвърля според мен специфичните за целта изисквания, а така също и моето лично мнение, базирано на професионалните контакти, ми позволяват напълно убедено да предложа на уважаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на маг. фарм. Стела Тошкова Драгоманова по научна специалност „Фармакология“, в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина.

Варна, 24 август 2020 г.

Изготвил рецензията:

(доц. Юличка Събева, д. м.)

