

С Т А Н О В И Щ Е

На дисертационен труд на тема:

**„Фармакологични, токсикологични и невробиологични изследвания
на Миртенал – бицикличен монотерпеноид от природен произход“**

За присъждане на общообразователна и научна степен „ДОКТОР“

Докторант: Стела Тошкова Драгоманова

Българска академия на науките

Институт по невробиология

Научен ръководител: Проф. Д-р Любка Танчева, ИНБ-БАН

Изготвил становището - доц. д-р Мария Папазова, дф

Предоставеният ми за становище дисертационен труд е написан на 255 стандартни машинописни страници. Съдържа както следва: 3 стр. въведение, 62 стр. литературен обзор, цел и задачи 2 стр., материали и методи 21 стр., резултати, обсъждане и обобщение на резултатите 109 стр., изводи 2 стр и приноси 2 стр., библиография – 36 стр. Онагледен е със 118 фигури и 9 таблици. Библиографската справка обхваща 534 източника.

Работата е посветена на фармакологично, токсикологично и невробиологично проучване на бицикличния монотерпеноид от природен произход миртенал при здрави гризачи и при експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип. В последните десетилетия се наблюдава засилен интерес към лечебните продукти от природни източници. Само за периода 1981 – 2006 г., благодарение на усилията за разработване на натурални лекарствени средства, в медицинската лечебна практика са въведени нови естествени биологичноактивни препарати, които съставляват 63% от всички регистрирани фармакотерапевтични агенти.

От друга страна, след идентифицирането на Болестта на Алцхаймер, в продължение на стотина години, редица научни екипи се опитват да разработят ефективни и безвредни терапевтични средства за това специфично невродегенеративно заболяване, но за момента усилията им не са увенчани със значим успех.

Заболяването се характеризира с протрахирано начало, мултифакторна етиология и патогенеза и разнолика клинична картина при отделните пациенти, което затруднява откриването на ефективни терапевтични продукти. На този етап, наличните лекарствени средства са насочени само за симптоматичното повлияване на невродегенеративните изменения и не се отразяват съществено върху хода на болестния процес. Ето защо, откриването на биологично-активни вещества с потенциални ефекти за превенция и терапия на невродегенеративните увреждания, в т.ч. и Болестта на Алцхаймер, е важно направление в съвременната невробиологична наука. От друга страна, в последните десетилетия се наблюдава огромен научен интерес към етеричните масла у нас и в световен аспект поради безспорните им ценни фармакологични качества. И в този смисъл, темата на дисертационния труд е изключително актуална. Това е добре изтъкнато във въведението, като умело е наблегнато и върху лечебното действие на етеричните масла, включително групата на терпеноидите, към които спада и вторичният метаболит на алфа-пинена – миртенал. Очертан е фармакологичния спектър на действие на миртенал на базата на досегашните експериментални проучвания и е подчертан фактът, че в областта на неврофармакологията липсват съществени данни за неговата биологична активност. Дисертантката описва много аргументирано необходимостта от провеждане на различни по вид изследвания за изучаване ефектите на миртенала при здрави гризачи и при експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип, които могат да допринесат за верификация и допълване на съществуващите научни данни и за разкриването на

нови механизми на действие на монотерпеноида при невродегенеративните увраждания.

Изключително добро впечатление прави структурирането и обобщението на всички систематизирани научни факти в рамките на изчерпателния литературен обзор, който сам по себе си е достоен за оделна публикация в реномираните журналы за научни ревюта. Онагледяването (вкл. с цветни фигури – виж между стр. 23 и 29) още в тази първа основна част на дисертационния труд, допринася съществено за цялостното впечатление от работата на Драгоманова и говори ясно за ерудицията и прецизността на дисертантката. Значително се улеснява и възможността за запознаване на четящия с многообразната фактология.

Изчерпателният литературен обзор е база за адекватно формулиране на научната цел и произтичащите от нея задачи за комплексни и целенасочени изследвания и сравнително охарактеризиране ефектите на миртенал при здрави гризачи и гризачи с експериментален модел на скополаминова амнезия, която се приема за верифициран модел на демениция от Алцхаймеров тип. Разгледани са в детайли всички използвани експериментални материали и методи.

В края на литературния обзор е формулирано точно основанието за планираните за провеждане научни изследвания, описани са ясно конкретните експериментални цели и задачи и са разгледани в детайли всички използвани експериментални материали и методи. В глава „Материали и методи“ експерименталният материал е много добре описан и класифициран, дадени са всички видове ексериментални протоколи, химикали и реагенти. Правилно подбрани и точно охарактеризирани са предвидените 9 основни експериментални направления с включените във всяко от тях многокомпонентни изследвания, доказващи широкия мащаб и мултидисциплинарността на настоящата работа.

В пета глава са представени детайлно, прецизно и с оригинален почерк различните групи научни данни, получени в резултат от проведените фармакологични, токсикологични и невробиологични експерименти с миртенал върху здрави гризачи и гризачи със скополаминава амнезия. И в тази глава на дисертационния труд дисертантката с вещина и любов е вложила максимални усилия за великолепно онагледяване на всички получени резултати. Всички таблици, фигури и схеми са точни и лесни за възприемане от читателя, поради добрата подредба и оформяне на легендите под тях. Това е особено важно при сравняването на многото различни едновременно проследявани параметри. Дискусията следва хода на получените експериментални резултати. Стилът е ясен, конкретен и базиран на фактите от литературния обзор. Това говори за добра информираност на докторантката и способността ѝ да се ориентира правилно в многото получени резултати, да извлече есенцията и да формулира правилно произтичащите от дискусията изводи и приноси. От прецизно представените многобройни резултати следват логично оформените и добре формулирани изводи и приноси. Прави впечатление уметелото оформяне на цялостната картина на получените данни в две основни групи оригинално поднесени изводи с несъмнена научна и научно-практическа стойност:

Установено е, че миртенал не проявява токсичен ефект след многократно въвеждане при мишки и плъхове, а при продължително приемане се наблюдава анорексигенен ефект с подобрене на липидния профил. Получените данни за централни анксиолитични свойства на миртенал и потенциране на действието на барбитурати и бензодиазепини потвърждават резултатите от докинг-изследванията, показващи афинитета на миртенал към GABA-а рецепторите. Най-голяма научно-практическа значимост безспорно представляват данните за протективни ефекти на миртенал при дементни гризачи с модел на мозъчна

невродегенерация. Миртенал подобрява паметовите и обучителни способности при дементни гризачи без повлияване на нервно-мускулната координация на животните. Установена е активност спрямо изследователското поведение, проявена с възстановяване на увредената от скополамина хабитуация. Миртенал проявява и отчетливи антиоксидантни свойства като при дементните мишки понижава ЛПО и дозо-зависимо повишава нивата на tGSH, намалява значимо увеличената от скополамина активност на SOD до нива, близка до тези на ЛК. Последният извод за отсъствие на антихолинестеразни свойства на миртенал е важен в светлината на съществуващата хипотеза за ацетилхолинова невромедиаторна патогенеза на паметовите нарушения при деменциите от Алцхаймеров тип.

Въз основа на получените резултати и направените изводи, в дисертационния труд са изведени 8 основни приноса и всичките са с оригинален характер:

1. За първи път са проучени ефектите на миртенал върху здрави гризачи (мишки и плъхове).
2. Получени са нови данни, обогатяващи токсикологичната характеристика на миртенал при експериментални гризачи.
3. Установени са централнонервни ефекти на потенциране на действието на барбутурати, които превъзхождат тези на диазепам и имат връзка с афинитета на миртенал към GABA-a рецепторите.
4. Получени са нови данни за фармакологичните ефекти (аналгетични свойства) на миртенал при здрави гризачи. Извършените за първи път проучвания на централнонервни свойства на миртенал, не установяват увреждащ ефект върху паметта, изследователското поведение и координацията на експерименталните животни.

5. Проведените за първи път изследвания върху антихолинестеразните свойства на миртенал *in vivo* модел отхвърлят възможността за блокиране на ензимната активност, в противовес на наличните *in vitro* данни.

6. За първи път е установен протективния потенциал на монотерпенаида при гризачи с модел на даменция, свързан с неговите антиоксидантни и невромодулиращи свойства.

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

8. За първи път е извършен сравнителен анализ на ефектите на миртенала при здрави и дементни гризачи, който показва по-силно изразен ефект при животните с предизвикано увреждане.

Като давам изключително висока оценка на тематиката, подобрите експериментални методи, проведените сравнителни изследвания, вложените усилия и труд, цялостния научно-практически принос на работата на маг. фарм. Стела Драгоманова и на научния ѝ ръководител, бих искала да подчертая, че не намирам повод за никакви препоръки и негативни забележки.

ОЦЕНКА НА КРИТЕРИИТЕ В СЪОТВЕТСТВИЕ СЪС ЗРАСРБ И ПРАВИЛНИК ЗА ОБУЧЕНИЕ НА ДОКТОРАНТИ НА ИНБ – БАН.

Във връзка с дисертационния труд, докторантката представя 3 научни публикации, от които две са в списания с импакт-фактор, на двете от тях тя е първи автор. На представените публикации са забелязани 4 цитата до настоящия момент, което още веднъж потвърждава актуалността на тематиката и високото ниво на този труд.

От приложените материали по процедурата разбирам, че е събран необходимият брой точки, в съответствие със ЗРАСРБ и правилника на ИН за неговото прилагане.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Представеният ми за становище дисертационен труд представлява мултидисциплинарно, актуално, интересно и оригинално проучване на фармакологичните, токсикологични и невробиологични свойства на природния монотерпенаид миртенал при здрави- и гризачи с предизвикана със скополамин амнезия. Считаю, че получените нови резултати за антиоксидантна протективна способност на миртенал при дементни гризачи не само разширяват фармакобиологичния паспорт на този природен терпеноид, но представляват ценна находка и основа за бъдещи изследвания в посока на разработване на ефективни естествени лекарства за превенция и лечение на дементните състояния.

Всичко това ми дава основание убедено да предложа на всички членове на Научното жури да гласува положително за присъждане на маг. фарм. Стела Драгоманова общообразователната и научна степен „ДОКТОР“.

24 . 08. .2020 г.

София



Доц. Д-р Мария Папазова, дф