

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Иванка Илиева Костадинова, дм,
катедра по Фармакология и клинична фармакология
на МФ при МУ Пловдив, определена със
заповед № 408/16.07.2020 на Директора на
Института по невробиология на БАН
за член на научно жури на основание на чл. 4 от ЗРАСРБ

за присъждане на ОИС « Доктор » на задочен докторант Стела Топикова Драгоманова
за дисертационен труд на тема „Фармакологични, токсикологични и невробиологични
изследвания на миртенал - бицикличен монотерпеноид от природен произход“
в област на висше образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление
7.1. Медицина, по научна специалност: «Фармакология»

Професионално развитие

Магистър фармацевт Стела Драгоманова завършва Медицински колеж като помощник фармацевт през 1998 година във Варна. През 2004 година завършва МУ София като магистър фармацевт. През 2014 година е зачислена като задочен докторант към ИИВ-БАН с ръководител проф. Танчева, дф. През 2017 година придобива специалност по клинична фармация. От 2000 до 2005 година работи в аптека от открит тип като магистър-фармацевт, от 2005 до 2010 година е управител на аптека от открит тип. От 2010 до момента е асистент в катедрите „Фармакология и клинична фармакология и терапия“ на МФ при МУ Варна, катедра по „Предклинични и клинични науки“ ФФ на МУ Варна и катедра „ Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на ФФ на МУ Варна. От 2014-2020 година е административен асистент в катедра по „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на ФФ при МУ Варна. Като асистент маг. фармацевт Стела Драгоманова участва в преподаването по фармакология и токсикология на студенти по фармация и по фармакология на студенти по медицина и дентална медицина. Тя е съавтор в 4 издадени учебни помагала за подготовка на студентите по медицина, дентална медицина, фармация в МУ Варна. През 2015 година маг. фармацевт Стела Драгоманова участва в курс към Тракийски университет Стара

Загора по „Защита и хуманно отношение към опитни животни, използвани за научни и образователни цели.“

Оценка на подготовката на магистър фармацевт Стела Драгоманова като задочен докторант по кредитна система, въведена за оценка в БАИ:

1. Изпълнение на образователната програма

Магистър фармацевт Стела Драгоманова е събрала 130 точки / Справка за взети изпити и получени кредити, издадена от инж. Т. Годорова, ръководител АСН/.

2. Апробация на изпълнението на научната програма

Докладване пред научни форуми на научни резултати по темата на дисертацията

Маг. фармацевт Драгоманова има участие в 17 научни форума по темата на дисертацията. В 9 от тях е първи автор. Шест от научните съобщения са изнесени у нас, пет – в чужбина. За участието си в научен форум в Амстердам маг. фармацевт Стела Драгоманова има спечелен гранд. Общият брой точки от този раздел са 312 при задължителен минимум от 40 точки.

3. Публикации на научни резултати по темата на дисертацията

Публикациите във връзка с темата на дисертацията са три. От тях две са в списание с импакт фактор и 1 публикация в българско тематично списание. Общ брой точки по този показател 168, при задължителен минимум от 80 точки.

Маг. фармацевт Стела Драгоманова има 2,4 пъти повече точки от изискуемия минимум от 250 кредита. Подготовката на докторантката в Докторантското училище и при изработването и докладването на резултатите от дисертационната тема на научни форуми може да бъде оценена като отлична. Стела Драгоманова е представила данни за 4 цитирания на статии по темата на дисертационния труд.

Стела Драгоманова участва като изследовател в проект ДН03/8/2016 г. към Фонд Научни изследвания с проект „Галактаминови и 4-аминопиридинови производни, съдържащи пептиден мотив с очакван ефект върху болестта на Алцхаймер и Множествена склероза“.

Посочените наукометрични данни потвърждават актуалността и значимостта на проблемите, разглеждани в дисертационния труд на маг. фармацевт Стела Драгоманова и тяхната научна стойност. Владеенето на чужди езици и отличните компютърни умения на докторантката ѝ помагат да включи най-новите тенденции в преподавателската и научната си дейност.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на магистър фармацевт Драгоманова съдържа 255 стандартни машинописни страници. Конструиран е по изискванията на ИИБ- БАН за дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“. Съставен е от: въведение (3 стр), литературен обзор (62 стр), цел и задачи (2 стр), материал и методи (22 стр), резултати и дискусия към всеки раздел (101 стр), изводи (2 стр), справка за приносите (1 стр), списък на литературни източници. Дисертационният труд е опагледен с 9 таблици и 118 фигури, в които резултатите от проведените експерименти са представени по много добър начин, с голяма информативна стойност. Книгописът към дисертационния труд съдържа 534 източника, два на кирилица и 532 на латиница. От тях 108 източника са от последните 5 години.

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Значимостта на направеното проучване е свързана с:

- Увеличаване броят на хората с болестта на Алцхаймер, деменции от съдов произход, социални фобии и тревожност поради удължаването на живота. Лечението на тези социално значими заболявания с традиционните лекарствени продукти е продължително, с много установени НЛР. В световен мащаб близо 44 милиона души са с болестта на Алцхаймер или деменция, свързана с болестта. С болестта на Алцхаймер живеят 5.8 милиона американци. През 2050 повече от 16 милиона американци ще са болни от болестта на Алцхаймер. Болестта на Алцхаймер е 6 водеща причина за смърт в САЩ. Един от трима възрастни хора умират с болестта на Алцхаймер или друг вид деменция. Продължителността на живота след диагноза на болестта на Алцхаймер е 4 до 8 години. Смъртността от болестта на Алхаймер се е увеличила в САЩ с 145% от 2000 до 2017 година. Посочените факти обуславят търсенето на лекарствени продукти, които могат да се прилагат профилактично за запазване на обучението и паметта и забавяне развитието на болестта.

- Най-често срещаното тревожно разстройство е социално тревожно разстройство (социална фобия). Социално тревожно разстройство в САЩ се среща при 7% от хората. То е рисков фактор за последващото депресивно заболяване.
- Според СЗО около 80% от населението на света използват за профилактика и първична здравна помощ лекарствени продукти от растителен произход.
- Растителните продукти, които се използват с лечебна и профилактична цел имат лесен и удобен начин на приложение, което осигурява по-добро участие на пациента в профилактиката и лечението на различни заболявания:
- Само около 5 до 15% от 2500 000 видове растения са изследвани химически и фармакологично;.

Проучванията на фармакологичните, токсикологичните и невробиологичните свойства на различни продукти от растителен произход са необходими за подобряване на качеството на живот на болните и намаляване на смъртността от тези социално значими заболявания.

Темата на дисертационния труд е актуална, защото е свързана със социално значим проблем. Във въведението на дисертационния труд докторантката посочва, че до този момент не са намерени данни за въздействието на миртенал върху експериментални животински модели на невродегенерация. Тя обосновава необходимостта от провеждането на проучвания на фармакологични, токсикологични и невробиологични на миртенала при здрави гризачи и при експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип, както и за разкриване на нови механизми на действие на монотерпеноида при невродегенеративни увреждания. Маг. фармацевт Стела Драгоманова посочва актуалността на проблема и мотивите за избора на дисертационната тема.

В литературния обзор докторантката представя световните научни постижения по темата на дисертационния труд. Направен е общ преглед на природни терпени и терпеноиди от растителен произход. Обсъдени са природните източници, структурата, биологичните особености и фармакологични ефекти на миртенал- съдържащи етерични масла и миртенал. Обсъден е афинитетът на миртенал към различни метаболотропни рецептори и йонни канали, ГАМК рецептора, глутаматен рецептор, както влиянието на терпеноида върху активността на различни ензими. Обсъдена е хипотезата за свързване на централното действие на миртенал с взаимодействие с ГАМК рецептора. Разгледани са въпроси, по които има противоречиви мнения, които изискват по-нататъшно

проучване. В литературния обзор подробно са разгледани етиологията, генетичната предпоставка, патогенезата и патоанатомичните промени, механизмите на невродегенерация, рисковите фактори, клиничната картина, основните фази на болестта на Алцхаймер, и терапевтичните подходи и тенденции при лечението ѝ. Докторантката обръща особено внимание на стратегията в търсенето на лекарства за лечение на невродегенеративните заболявания. Обсъдени са основните насоки в търсенето на нови терапевтични агенти и терапевтичните ползи от лекарствени продукти, които се използват в момента. Разгледани са основните терапевтични цели при повлияването на симптомите на болестта на Алцхаймер, свързани със секретазните модулатори и оптимизиране на холиергичната невротрансмисия. Разгледани са предимствата на експериментални животински модели при изследване на невродегенеративните увреждания. Описан е моделът на скополаминова деменция, който е използван в дисертацията. Включването на този модел в дизайна на проведеното проучване е обосновано от разгледаните хипотези за увреждащото действие на скополамина, мултифакторната етиология и патогенеза на невродегенеративните заболявания. В края на литературния обзор магистър фармацевт Стела Драгоманова е обсъдила предимствата на природните продукти, както и избора на биологично активни вещества при лечението на невродегенеративните заболявания. Посочена е оскъдната информация за влиянието на миртенал върху нивата на основните невротрансмитери. В достъпната литература няма данни за въздействието на миртенал върху експериментални животински модели на невродегенерация, което е причина за провеждането на експерименталните изследвания с миртенал върху здрави животни и такива с невродегенеративни увреждания. Представените данни в литературния обзор доказват, че маг. фармацевт Драгоманова познава много добре литературата по темата на дисертацията, аналитично и компетентно обсъжда нерешените проблеми.

Целта е формулирана точно и коректно. Поставените в дисертационния труд задачи подпомагат изпълнението на поставената цел. Задачите са разделени в четири раздела. В дизайна на експерименталното изследване се отчитат ефектите на миртенал при здрави гризачи и такива с деменция, предизвикана от скополамин и сравняване на получените резултати. В задачите на докторанката са включени: определяне на средна летална доза (LD50 i.p.) на мишки и пролонгираната токсичност след третиране с токсични дози за мишки, изследване на фармакологични ефекти на миртенал върху ЦНС на мишки и плъхове, анксиолитично и болкоуспокояващо действие на различни

болкови модели, невробиологични ефекти на миртенал при мишки и плъхове, биохимични ефекти на миртенал в мозък на експериментални гризачи, верификация на модел на скопомалин индуцирана деменция при лабораторни мишки и плъхове.

Целта и задачите имат както научно така и приложно клинично значение. В дисертационния си труд за изпълнение на поставените задачи маг. фармацевт Драгоманова е използвала съвременни, утвърдени модели и методи за отчитане на болкова сетивност, обучение, памет, анксиолитично действие, невропротективно, антиоксидантно действие на миртенал при здрави мишки и плъхове и такива със скополамин предизвикана деменция. В материал и методи са описани подробно използваните експериментални модели и методи. Проведени са тестове след еднократно и многократно приложение на миртенал на мишки и плъхове. Интерес представляват и проведените докинг изследвания върху способността на миртенала да повлиява активността на AChE чрез сравнение с активността на галантамин като стандарт за антихолинестеразна активност. Резултатите са обработени коректно. Те са представени и описани добре. За обработка на данните от експерименталните изследвания са използвани подходящи статистически тестове, които осигуряват достоверност и съпоставимост на получените резултати с данни на други автори. Докторантката установява, че миртеналът при здравите експериментални гризачи не показва увреждащи ефекти върху паметта и обучението, нервно-мускулната координация и пространствената ориентация. Тя обсъжда възможността потискащите ефекти на миртенал върху ЦНС да са свързани с повлияване на ГАВА-ергичната невротрансмисия. Регистрирани са и невромодулаторни свойства на изследваното съединение, проявени чрез повишаване нивата на основния мозъчен медиатор ацетилхолин. Получените резултати са предпоставка за разширяване на проучването в посока изучаване ефектите на монотерпеноида върху модели на нарушени паметови функции и експериментална деменция. Докторантката притежава много добри компютърни умения, които и помагат при презентирането и публикуването на получените резултати. В дизайна на експеримента е включена и верификация на модел на деменция, предизвикана от скополамин на два вида животни мишки и плъхове след многократно приложение на миртенал. Сколамин в приложената доза, след многократно третиране, предизвиква увреждане на паметта при плъхове. Липсата на ефект върху паметови способности на мишки Драгоманова свързва с по-интензивния им метаболизъм. В обсъждането маг. фармацевт Драгоманова съпоставя резултатите от настоящото изследване с данни на други автори. Дискутират се и вероятните причини за тези различия. Данните от проведените експерименти са обобщени в 10 извода. Четири от

изводите са за получени резултати при експериментите с миртенал при здрави мишки и плъхове и шест извода за протективни ефекти на миртенал при дементни гризачи като модел на невродегенерация. Докторантката познава много добре литературата по темата на дисертационния труд, изказва своята позиция, анализира аргументирано получените резултати и направените изводи.

Дисертацията е написана и структурирана правилно. Целта и задачите са поставени ясно. Резултатите и обсъждането са свързани логично. Изводите са точно формулирани и отговарят на данните, получени в научния експеримент. Дисертацията на маг.фармацевт Стела Драгоманова има приноси с научно и приложно значение. Приносите са разделени на оригинални – 6 и 2 с потвърдителен характер, но с дозова модификация на скополамин индуцирана деменция и с определяне на средна летална доза на миртенал при интраперитонеално приложение на мишки. Приемам и оценявам като значими приносите, посочените в дисертацията на маг. фармацевт Стела Драгоманова.

Представеният за становище дисертационен труд „Фармакологични, токсикологични и невробиологични изследвания на миртенал - бицикличен монотерпеноид от природен произход“ отговаря на изискванията, посочени в правилника на Институт по Невробиология при БАН. Дисертацията е написана на точен и ясен български език. Маг. фармацевт Стела Драгоманова има теоретични познания, практически умения и компетентности на учен.. Тя може да борави свободно с фактите от достъпната ѝ литература, изказва и защитава аргументирано собствената си позиция, сравнява и съпоставя получените собствени резултати с тези на други автори като търси причините за различията и приликите между тях. Предимство на дисертацията е изследването на фармакологичните ефекти, биохимични показатели и невропротективен ефект на два вида животни мишки и плъхове, както и на здрави и увредени със скопомалин гризачи след еднократно и многократно приложение. Сътрудничеството с водещи специалисти от различни научни звена, ръководството на докторантката от утвърден преподавател и научен работник са гаранция за голямата научна стойност на представения за становище дисертационен труд. Маг. фармацевт Стела Драгоманова притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания. Въз основа на представените публикации, участия в научни форуми и дисертационен труд може да се направи извода, че те са лична заслуга на докторантката. Стела Драгоманова успява под ръководството на научния си ръководител да овладее редица съвременни

методики, да работи в екип и да поддържа изследователските си интереси и контакти по проблеми, които развива с последователност и в колаборация с другите изследователи.

Авторефератът на дисертационния труд „Фармакологични, токсикологични и невробиологични изследвания на миртенал - бицикличен монотерпеноид от природен произход“ съдържа 92 страници и отразява основното съдържание на дисертационния труд и получените резултати. Авторефератът е конструиран правилно, съобразно изискванията, посочени в нормативните документи на Институт по невробиология при БАН. Той е онагледен с 1 таблица и 44 фигури.

Заключение: Оценката ми за представения дисертационен труд „Фармакологични, токсикологични и невробиологични изследвания на миртенал - бицикличен монотерпеноид от природен произход“ на магистър фармацевт Стела Драгоманова е положителна. Дисертационният труд е актуален с научно и приложно значение. Дисертационната тема е със значим принос в науката и практиката. Докторантката познава добре представения проблем, овладяла е много съвременни методики, които използва в експерименталната част на докторантската теза.

Това, което е различно в дисертационния труд на маг. фармацевт Стела Драгоманова е интердисциплинарното разглеждане на проблема. Темата на дисертационния труд е актуална и социално значима. Направен е продължителен сложен експеримент с голям брой животни от два животински вида, здрави и увредени със скополамин гризачи. Използвани са съвременни методи на изследване. Оригиналната идея, актуалността на проблема, отличното познаване на разглежданите въпроси, възможността за интерпретация и съпоставка на получените резултати с данни от експериментални проучвания на други автори, изказаните хипотези, изводите и приносите с теоретично и практическо значение ми дават основание да оценя положително проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси. **Предлагам на почитаемите членове на Научното жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор“** на маг. фармацевт Стела Драгоманова в област на висше образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина и докторска програма по Фармакология.


.....
Проф. д-р И. Костадинова, дм