

СТ А Н О В И Щ Е

ВЪРХУ ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР” ПО НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ “ФАРМАКОЛОГИЯ”

АВТОР НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: СТЕЛА ТОШКОВА ДРАГОМАНОВА

ТЕМА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: „ФАРМАКОЛОГИЧНИ, ТОКСИКОЛОГИЧНИ И НЕВРОБИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА МИРТЕНАЛ – БИЦИКЛИЧЕН МОНОТЕРПЕНОИД ОТ ПРИРОДЕН ПРОИЗХОД”

СТАНОВИЩЕ ОТ: ПРОФ. Д-Р НИКОЛАЙ ЕЛЕНКОВ ЛАЗАРОВ, Д.М.Н.

Стеला Тошкова Драгоманова е магистър-фармацевт, асистент в катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ при Медицински университет (МУ)-Варна, а от 2014 г. и задочен докторант към направление „Поведенческа невробиология“ на Института по невробиология (ИНБ)-БАН, където е провела основната част от експерименталната работа по настоящата дисертация. Малки части от изследванията са извършени в МУ-Варна, МУ-София и Военномедицинска академия-София. След изпълнение съгласно Правилника на ЦО-БАН на образователната програма, вкл. набиране на необходимия минимален брой кредити по нея, и успешно положени изпити по научната специалност, английски език и компютърни умения, тя е отчислена от НС на ИНБ с право на защита пред научно жури.

Дисертационният труд на тема „Фармакологични, токсикологични и невробиологични изследвания на миртенал – бицикличен монотерпеноид от природен произход” е написан на 255 страници и е онагледен с 9 таблици и 118 фигури, представляващи схеми от научни публикации или свободно достъпни в Интернет-издания и графики от собствени резултати. Библиографската справка включва 534 литературни източника, голяма част от последното десетилетие, което е непряк показател за актуалността на разработвания проблем.

Темата на дисертационния труд е удачно подбрана. Той е посветен на интересен и навременен проблем на експерименталната фармакотерапия и по-конкретно на изясняване на невробиологичните ефекти на монотерпеноида миртенал и неговото невропротективно действие върху мозъчната кора на гризачи с експериментален модел на деменция. Известно е, че този природен продукт, наред с многобройните си (бронходилататорни, противовъзпалителни, антиагрегантни, антихемолитични, антибактериални, антиоксидантни и противотуморни) ефекти, притежава и клетъчно мембранно стабилизиращо действие с потенциално въздействие върху невротрансмитерните системи в мозъка. В този смисъл, доброто познаването на механизмите на повлияване на тези системи би могло да послужи за надежна основа за разработване на ефективна стратегия за превенция и терапия на невродегенеративните заболявания.

Изследванията *in vivo* са проведени върху полово зрели здрави мишки и плъхове, както и на животни с химически-индуцирана със скополамин деменция от Алцхаймеров тип. Проследени са биологическите, биохични и поведенчески показатели в техните мозъци след интраперитонеално приложение на митренал. В конкретен план са изследвани неговата токсичност, влиянието и неврофармакологичната му активност върху ЦНС при здрави животни. Установено е, че продължителното прилагане на митренал има анорексигенен ефект и предизвиква аналгезия в третираните животни, дори и при остро приложение. На централно ниво той потенцира действието на потискащи ЦНС медикаменти вероятно чрез свързване с GABA_A-рецептори, както показват проведените от докторантката докинг изследвания, а приложен самостоятелно демонстрира анксиолитична активност. Ефектът му върху паметовите способности на интактни животни се изразява в скъсено латентно време при еднократно приложение, докато 5-дневното третиране с митренал не повлиява обучителните им умения. Не са описани забележими ефекти върху нервно-мускулната координация и проучвателната активност при експерименталните животни в хода на проучването.

От друга страна след провеждане на тези експерименти при дементни гризачи са получени убедителни данни за значително подобряване на паметовите и обучителните им способности. Установено е, че митреналът възстановява увредената от скополамина проучвателна активност на тези животни без да повлиява нервно-мускулната им координация, и наред с това, той притежава антиоксидантни свойства. Доказано е също така, че митренал не проявява антихолинергична активност, но повишава нивото на ацетилхолин в дементно променения мозък. Хистопатологичната находка в мозъка на животни, третирани със скополамин визуализира явни белези на усилена невронална дегенерация и клетъчна загуба в хипокампа и мозъчната кора. При животни, третирани с комбинацията скополамин-митренал се наблюдава намален брой увредени неврони и съпътстваща микроглиоза в мозъчната кора и хипокампаалната формация. Проведеният количествен анализ на данните верифицира статистически значим невропротективен ефект на митренала в изследваните мозъчни структури.

По мое мнение, дисертационният труд би придобил завършен вид с един заключителен раздел, в който да се обобщат основните резултати на изследването и се очертаят насоките на бъдещи проучвания върху проблема. Анализирайки получените резултати, Драгоманова е извела 10 основни изводи, които отразяват точно и достоверно авторските находки, тяхната интерпретация и направените заключения. Значимите научни постижения на дисертантката, голяма част от които имат оригинален характер, са изложени в отделен раздел. Някои от тях (№ 1, 4, 6) могат да бъдат формулирани по-стегнато като констатации, без излишно и детайлно описание на тяхната същност и, по-конкретно на причинно-следствената връзка между тях.

Няма съмнение, че настоящият дисертационен труд е лично дело на Стела Драгоманова. Безспорно доказателство за тази констатация са представените от нея научни публикации и съобщения по темата, повечето от тях с нейно водещо участие. Авторските находки са отразени в три научни статии в реферирани български списания, в две от които тя е първи автор. Две от тези статии са цитирани общо четири пъти в научната периодика, но два от цитатите са автоцитирания. Приложен е и списък със 17 съобщения, изнесени на различни научни форуми у нас и в чужбина, в 12 от които Драгоманова е водещ съавтор. Резюмета на три научни съобщения са публикувани в реномирани научни списания с импакт фактор.

Авторефератът на дисертационния труд отразява адекватно и в достатъчен обем състоянието на изучавания проблем, поставената цел, използваните методи за нейното реализиране, получените собствени резултати, тяхното аналитично описание и интерпретиране на получените данни, както и направените авторски изводи и приноси.

В заключение считам, че дисертационният труд на Стела Драгоманова е едно комплексно, трудоемко и пространно проучване върху изключително актуален проблем на фитотерапията и фитотерапията, а именно изследване на ефектите на миртенал върху ЦНС и потенциалното му приложение при невродегенеративни увреждания на мозъка. То е добре замислено и прецизно методично обосновано, проведено е много акуратно и е илюстрирано отлично. Резултатите от изследването внасят оригинален теоретично-приложен принос за изясняване ролята на биологично активни вещества за превенция и лечение на невродегенеративни заболявания. Всичко това ми дава вътрешната убеденост да дам положителна оценка на разработения от докторантката дисертационен труд и в качеството ми на член на Научното жури по процедурата да подкрепя с положителен вот присъждането на образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност „Фармакология“ на Стела Тошкова Драгоманова.

Изготвил становището:


(проф. д-р Николай Лазаров, д.м.н.)

28.07.2020 год.

гр. София