

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ ПРОФ. Д-Р ЕМИЛ ИВАНОВ ХРИСТОВ, ДФ

Специалист по:

„Вътрешни болести“

„Клинична фармакология и терапия“

„Гастроентерология“

ОНС „Доктор“ по „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“

Учебно-научна лаборатория „Социална фармация“,

Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“

ОТНОСНО:

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД НА ТЕМА: „НЕВРОФАРМАКОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА МИРТЕНАЛОВИ КОНЮГАТИ С АМИНОАДАМАНТАН“

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Докторска програма: Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия

Професионално направление: 7.3. Фармация

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

ДОКТОРАНТ:

МАГИСТЪР ФАРМАЦЕВТ СТЕЛА ТОШКОВА ДРАГОМАНОВА, ДМ

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

ДОЦ. МАГИСТЪР ФАРМАЦЕВТ ВЕЛИЧКА АНДОНОВА, ДФ

НАУЧЕН КОНСУЛТАНТ:

ПРОФ. ЛЮБКА ТАНЧЕВА, ДМ

1. ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА

Процедурата по защита на **дисертационен труд на тема: „Неврофармакологично изследване на миртеналови конюгати с аминоксамантан“** по докторска програма „Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия“, в професионално направление 7.3. Фармация, от област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, на докторант в самостоятелна форма на обучение към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет „Фармация“ при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна **МАГ. ФАРМ. СТЕЛА ТОШКОВА ДРАГОМАНОВА, ДМ**, се провежда в съответствие със Заповед на Ректора на

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна, проф. д-р Светослав Георгиев, дм, № Р-109-18/23.01.2024 г., въз основа на Решение по протокол № 67/17.01.2024 г. на Факултетния съвет на Факултет „Фармация“ и Доклад с Вх.№ 108-25/18.01.2024 от проф. д-р Петко Петков, дм – Декан на Факултет „Фармация при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна.

Във връзка с процедурата е представен за оценка пакет от административни и научни документи на хартиен и електронен носител, който съдържа - дисертационен труд, автореферат, копия на научните публикации, поредица от списъци, декларации за оригиналност, декларации за съответствие и други документи, общо 14 на брой.

Анализът на представения набор от документи, както и прегледът на процедурата до момента на защитата, показват, че е налице пълно съответствие с нормативните изисквания, а именно: Закон за развитието на академичния състав в Република България, Правилник за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет-Варна.

2. КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ ЗА ДОКТОРАНТА

СТЕЛА ТОШКОВА ДРАГОМАНОВА придобива квалификация „Помощник фармацевт“ през 1998 в Полувисш медицински институт – Варна. В периода 1999 г. – 2004 г. учи Фармация в Медицински университет – София, дипломира се успешно и през 2004 г. придобива ОКС „Магистър фармацевт“.

От дипломирането си до 2010 г. работи последователно като магистър-фармацевт в аптека и отговорен магистър фармацевт (управител) на аптека от т.н. открит тип. През 2010 г. след конкурс започва работа като асистент в Катедра по „Фармакология и клинична фармакология и терапия“, Факултет по медицина, при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна. През 2014 г. се премества във Факултет „Фармация“, преминава през УНС „Фармакология и токсикология“, впоследствие от 2015 г. досега последователно заема академичните длъжности асистент и главен асистент към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“.

През 2020 г. придобива образователна и научна степен „Доктор по медицина“ по докторска програма „Фармакология“ след успешно защитен дисертационен труд в професионално направление 7.1 Медицина.

През м. юни 2023 г., със Заповед № Р-109-253/23.06.2023 на Ректора на Медицински университет - Варна е зачислена като докторант в самостоятелна форма на обучение по

докторска програма „Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия“, в професионално направление 7.3. Фармация.

3. АНАЛИЗ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Структурата и дизайнът на дисертационния труд са в пълно съответствие с чл.61, ал.3 от Правилник за развитието на академичния състав в Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, приет през 2018 г., изменен и допълнен на 21.11.2022 г., в сила от 21.11.2022 г. (протокол №57/21.11.2022 г.). Дисертационният труд съдържа 220 стандартни машинописни страници. Онагледен е с 41 фигури, 7 таблици и 5 приложения. Библиографската справка включва 481 източника. Авторефератът отразява адекватно дисертационния труд.

Избраната тема **„Неврофармакологично изследване на миртеналови конюгати с аминоксадамтан“** е изключително интересна и е сериозно предизвикателство за научно търсене и анализи, както в контекста на съвременното развитие на фармакологията, респективно фармацията, така също и в исторически аспект. **Въведението** е ясно, точно, разгледано е историческото развитие на адамантан прицелно насочено към задълбочено проучване на механизмите на действие на всички адамантанови производни. **Литературният обзор**, разработен в обем от 46 страници, е подробен, аналитичен, правилно структуриран, многопосочен – разгледани са всички характеристики на адамантан и миртенал, от индустриалното им приложение, до приложението им във фармацията, обсъдено е терапевтичното им приложение в различни сфери, възможните лекарстводоставящи системи, обсъдени са биологичните свойства на миртенал, потенциалните терапевтични свойства и т.н.

Очевиден факт е, че докторантът има сериозни познания в областта, има аналитични способности, владее методологията на медицинските научни проекти и въз основа на това е структурирала и провела по оригинален начин всички необходими предварителни проучвания.

Цел на дисертационния труд е изследване *in vivo* на потенциалните неврофармакологични ефекти на синтетични миртеналови конюгати с аминоксадамтан и разкриването на основните им невропротективни механизми върху експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип при плъхове.

Задачите на дисертационния труд са описани точно и ясно, формулирани са няколко научни хипотези, прецизирани са множество направления в научното търсене и анализи. Формулирани са 4 основни групи задачи, групирани и типизирани в 10 субнаправления - проучване на физико-химичните параметри на миртеналовите конюгати с аминоксадамтан; неврофармакологични ефекти; биохимични механизми

на повлияване в мозъчни структури; невропротективното действие; невромодулаторни свойства и други.

Дисертационният труд ни предлага разнообразие от материали и методи, съответстващи на целите и задачите. Започвайки от подбора на експерименталните животни и лекарствените вещества, софтуерните изследвания, физичната стабилност на миртеналовите емулсии, планирането на поведенческите тестове на експерименталните животни, биохимичните изследвания и подбора на статистическите пакети може категорично да се направи извод, че всички материали и методи са подбрани адекватно и обективно обезпечават научната стойност на получените резултати.

Докторантът и неговият научен ръководител многозначително демонстрират отличен вкус към перфекционизъм и изчерпателност в подбора и подредеността на материалите и методите.

4. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Резултатите са структурирани в 6 направления: 1. Физикохимични характеристики на миртеналовите конюгати; 2. Прогнозиране потенциалните таргети на миртеналовите конюгати с аминоксадамтан посредством SwissADME софтуер; 3. Физична стабилност на миртеналовата емулсия и разтворите на MAC-197 и MAC-198 за интраперитонеално приложение; 4. Експерименти върху интактни плъхове; 5. Експерименти с плъхове с индуцирана деменция; 6. Сравняване на ефектите на миртеналовите производни.

Представените резултати са достоверни и съответстват на поставените цели и задачи. Прави впечатление тяхната изчерпателност, представени са изключително подробно, онагледени в голямата си част в табличен и графичен вид, което гарантира прегледност, проследимост и достоверност. Впечатляват статистическите анализи – направени са професионално, четат се с лекота, представени са разбираемо.

5. ПРИНОСИ И ЗНАЧИМОСТ НА РАЗРАБОТКАТА

Авторът извежда и формулира изводи в 7 направления с научно-теоретичен и научно-приложен характер.

1. Физикохимичните свойства на синтетичните миртеналови конюгати с аминоксадамтан (MAC-197 и MAC-198) благоприятстват преминаването им през хемато-енцефалната бариера, имат способност да се свързват със структури в ЦНС и по този начин да влияят върху различни невротрансмитерни системи и регулаторни процеси. **2.** Многократното интраперитонеално приложение миртеналови конюгати с аминоксадамтан не предизвиква негативни ефекти върху паметовите процеси при

интактните плъхове, не е установено общотоксично действие и не са регистрирани макроскопски увреждания на вътрешните органи. **3.**Молекулярното моделиране показва, че мозъчната AChE е правдоподобен таргет за аминокрамантановите конюгати на миртенал. **4.**Миртеналовите аналози демонстрират изразени невромодулиращи свойства. **5.**Миртеналовите аналози имат изразени антиоксидантните свойства и коригират оксидативния стрес. **6.**Миртеналовите конюгати с аминокрамантан имат по-отчетливи антихолинестеразни, антиоксидантни и невромодулаторни свойства, спрямо природния референт. **7.**Установяват се комплексни невропротективни механизми на двете изследвани вещества.

Формулирани и изведени са приноси в 5 направления, които приемам напълно!

1. За първи път са проучени неврофармакологичните ефекти на новосинтезирани конюгати на миртенал с аминокрамантан.
2. За първи път е установен невропротективния потенциал на аминокрамантановите деривати.
3. Разкрит е потенциалът на новосинтезираните вещества да влияят върху заболявания, свързани с дисбаланс на норадренергичната и серотонинергичната невротрансмисия.
4. Установено е, че синтетичните конюгати притежават специфични невропротективни свойства, които са по-ясно изразени при гризачите с паметови увреждания, в сравнение със здравите.
5. Получените за първи път в това проучване оригинални данни разкриват по-голямата ефективност на синтетичните конюгати на миртенал с аминокрамантан, в сравнение с изходния природен продукт, което е основание за бъдещото им разработване като невропротективни агенти при паметови нарушения.

6. ПРЕЦЕНКА НА ПУБЛИКАЦИИТЕ ПО ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Докторантът представя 2 научни публикации и 5 участия в научни форуми у нас и в чужбина. Представената научна продукция съответства на дисертационния труд и покрива изискванията за този вид показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

МАГИСТЪР ФАРМАЦЕВТ СТЕЛА ТОШКОВА ДРАГОМАНОВА, ДМ е завършен специалист фармацевт и фармаколог. Прозира широка фармацевтична компетентност на докторанта, която обуславя демонстрираната лекота за навлизане в дълбините на медицинското познание, очевидно във всички раздели на представения ми за рецензиране дисертационен труд! Адмиравам този научен труд, като трябва да се отдаде необходимото признание, както на докторанта, така и на неговите научен ръководител и научен консултант!

Оценявам **ПОЛОЖИТЕЛНО** дисертационния труд на тема: „**Неврофармакологично изследване на миртеналови конюгати с аминоксамантан**“!

Ще гласувам „**ЗА**“ присъждане на Образователна и научна степен „**ДОКТОР ПО ФАРМАЦИЯ**“ на **МАГИСТЪР ФАРМАЦЕВТ СТЕЛА ТОШКОВА ДРАГОМАНОВА, ДМ!**

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

05.03.2024 г.
Гр. София

ПРОФ. Д-Р ЕМИЛ ИВАНОВ ХРИСТОВ, ДФ
Учебно-научна лаборатория „Социална фармация“
Факултет по химия и фармация СУ „Свети Климент Охридски“