

## С Т А Н О В И Щ Е

от проф. д-р Албена Тодорова Златарева, д.м.,

катедра по Фармакология, токсикология и фармакотерапия на Факултет по  
фармация при МУ-Варна,

определена със заповед № Р-109-18/23.01.2024 г.

на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, за член на  
научно жури на основание на чл. 24 от ППЗРАСРБ

относно процедура за присъждане на ОНС „Доктор“ на Стела Тошкова Драгоманова –  
докторант в самостоятелна форма на обучение в докторска програма „Фармакология, вкл.  
фармакокинетика и химиотерапия“, професионално направление 7.3. Фармация, област на  
висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, с дисертационен труд на тема:  
**„Неврофармакологично изследване на миртеналови конюгати с аминокрепидантин“**

Научен ръководител: доц. Величка Андонова, д.ф., МУ-Варна

Научен консултант: проф. Любка Танчева, д.м., ИНБ-БАН

Становището е изготвено на основание на Решение от Заседание на Научното жури  
Протокол №1/30.01.2024 г..

### ***Кратки биографични данни***

Стела Драгоманова завършва специалност „помощник-фармацевт“ в МК-Варна през  
1998 г., и специалност „Фармация“ с професионална квалификация „магистър-фармацевт“  
в МУ-София през 2004 година. От 2000 до 2005 година работи в аптека от открит тип като  
фармацевт и 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.  
В периода 2014-2020 година е административен асистент в катедра „Фармакология,  
токсикология и фармакотерапия“ на ФФ при МУ-Варна, а от 2021 г. е главен асистент в  
катедрата. Маг. фарм. Стела Драгоманова участва в преподаването по фармакология и  
токсикология на студенти от специалностите „Фармация“ и „Помощник-фармацевт“, и по  
фармакология на студенти по медицина и дентална медицина. През 2015 година маг. фарм.  
Стела Драгоманова участва в обучение към Тракийски университет – Стара Загора по  
„Защита и хуманно отношение към опитни животни, използвани за научни и образователни  
цели.“ През 2017 година придобива специалност „Клинична фармация“ в Медицински  
университет-София. През 2020 г. защитава докторантура по „Фармакология“, в научно  
направление 7.1. Медицина, към ИНБ-БАН, с ръководител проф. Танчева, д. м. От 2022  
година е специализант по специалността „Фармакология и фармакотерапия“ в МУ-Варна.

### *Дисертационния труд – структура, актуалност, оценка на резултатите и приносите*

Предоставеният ми за становище дисертационен труд е написан на 219 стандартни машинописни страници. Съдържа: 3 стр. въведение, 48 стр. литературен обзор, цел и задачи 2 стр., материали и методи 15 стр., резултати, обсъждане, обобщение на резултатите и приложения 81 стр., изводи 2 стр. и приноси 2 стр., библиография – 49 стр. Онагледен е със 42 фигури и 7 таблици. Библиографската справка обхваща 482 източника.

Работата е посветена на неврофармакологичното проучване на две новосинтезирани съединения, конюгати на бицикличния монотерпеноид от природен произход миртенал с аминоксадамтан, при здрави гризачи и при такива с експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип.

След идентифицирането на болестта на Алцхаймер, редица научни екипи се опитват да разработят ефективни и безопасни терапевтични средства. На този етап наличните лекарствени вещества повлияват симптоматичното 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 наука. Заболяването се характеризира с мултифакторна етиология и патогенеза и клинична картина, различно проявена при отделните пациенти, което затруднява откриването на ефективни терапевтични продукти. От друга страна, в последните десетилетия се наблюдава огромен научен интерес към модификацията на природни вещества с цел подобряване техните потенциални фармакологични качества. В този смисъл, *темата на дисертационния труд е изключително актуална*. Това е добре изтъкнато във въведението, като е наблегнато и върху ролята на адамантана като мощен и често използван фармакофор. Очертан е спектър на биологичните ефекти на миртенал и неговите досега синтезирани съединения на базата на досегашните експериментални проучвания, и е подчертан фактът, че в областта на неврофармакологията липсват съществени данни. Научната информация е добре структурирана и обобщена в рамките на изчерпателния литературен обзор. Последното е база за адекватно формулиране на научната цел и произтичащите от нея задачи за комплексни и целенасочени изследвания и сравнително охарактеризиране ефектите на миртеналовите конюгати при здрави гризачи и гризачи с експериментален модел на деменция.

Детайлно са посочени всички използвани експериментални материали и методи, изчерпателно са описани всички видове експериментални протоколи, химикали и реагенти. Правилно подобрите и точно охарактеризирани изследвания доказват широкия мащаб и мултидисциплинарността на настоящата работа.

Изследването на физикохимичните свойства на новосинтезираните миртеналови конюгати с аминоксадамтан (MAC-197 и MAC-198) разкрива възможността им да

преодоляват хемато-енцефалната бариера, а софтуерното изследване на потенциалните таргети разкрива способността им да се свързват със структури в ЦНС, като по този начин да влияят върху различни невротрансмитерни системи и регулаторни процеси. Допълнително е изследвана стабилността на използваните разтвори на двете съединения, като е направен обоснован избор на необходимото минимално количество съ-разтворител.

В глава „Резултати и обсъждане“ са представени детайлно и прецизно различните групи научни данни, получени от проведените експерименти с миртеналовите конюгати върху здрави гризачи и гризачи със скополамин-индуцирано увреждане. Многократното интраперитонеално приложение на двете съединения (11 дни, в доза 1 mg/kg) не предизвиква негативни ефекти върху паметовите процеси при интактните плъхове, не е установено общотоксично действие и не са регистрирани макроскопски увреждания на вътрешните органи след дисекция. Антихолинестеразният потенциал на дериватите, установен при докинг изследванията, е потвърден *in vivo* върху интактни плъхове, като най-силно той е изразен при МАС-197 в хипокампаалната област. Синтетичните конюгати значимо подобряват увредената краткосрочна и дългосрочна памет на дементните гризачи, което е свързано с антихолинестеразната им активност в мозъчната кора, а при МАС-198 – и в хипокампа. В допълнение, миртеналовите аналози демонстрират невромодулаторни свойства.

Докторантката е вложила максимални усилия за великолепно онагледяване на всички получени резултати – таблиците и фигурите са точни и лесни за възприемане от читателя, което е особено важно при сравняването на многото проследявани параметри. Дискусията следва хода на получените експериментални резултати. Стилът е ясен и конкретен, потвърждаващ способността на дисертанта да представи добре формулираните изводи и приноси. Прави впечатление умелото оформяне на цялостната картина на получените данни в две основни групи, оригинално поднесените изводи с несъмнена научна и научно-практическа стойност.

За първи път са проучени неврофармакологичните ефекти на новосинтезирани конюгати на миртенал с аминоксамантан. При плъхове с експериментален модел на деменция за първи път е установен невропротективния потенциал на аминоксамантановите деривати, дължащ се на комплексните им механизми на действие – антихолинестеразен, антиоксидантен и невромодулиращ. Разкрит е потенциалът на новосинтезираните вещества да влияят върху заболявания, свързани с дисбаланс на холинергичната, норадренергичната и серотонинергичната невротрансмисии. Извършен е сравнителен анализ на ефектите на миртеналовите деривати при здрави и при дементни плъхове върху поведенческите показатели и биохимичните данни. Установено е, че специфичните им невропротективни свойства са по-ясно изразени при гризачите с паметови увреждания в сравнение със здравите. Получените за първи път в това проучване оригинални данни разкриват по-голямата ефективност на синтетичните конюгати на миртенал с аминоксамантан, в сравнение с изходния природен продукт.

***Оценка на подготовката на Стела Драгоманова като докторант на самостоятелна подготовка***

Маг. фарм. Стела Драгоманова е събрала максималния брой кредитни точки. Докторантът има участие в 5 научни форума по темата на дисертацията, като във всички е първи автор. Три от научните съобщения са изнесени у нас, две – в чужбина. За участието си в Девети фармацевтичен бизнес форум, Варна, 2023 г., д-р Драгоманова е спечелила първо място за докторантски постер. Представените публикации във връзка с темата на дисертацията са две, в реферирани и индексирани научни издания. 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. Посочените наукометрични данни потвърждават актуалността на проблемите, разглеждани в дисертационния труд на маг.-фарм. Стела Драгоманова и тяхната научна стойност.

***Авторефератът*** отговаря на изискванията и покрива напълно дисертационния труд.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд показва, че докторантката Стела Драгоманова притежава необходимите теоретични и професионални знания и умения за самостоятелно провеждане на научно-изследователска работа по зададен научен проблем. Приносния характер на дисертационния труд е в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ – Варна.

Предвид всичко гореизложено, давам своята ***положителна оценка*** за проведеното изследване и ***предлагам на почитаемото жури да присъди образователна и научна степен „доктор“*** на гл. ас. маг. фарм. Стела Тошкова Драгоманова в докторска програма по специалност „Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия“, Област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. „Фармация“.

23.02.2024 г.  
Гр. Варна

С уважение:.....  
(проф. д-р Албена Златарева, д.м.)

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