



## РЕЦЕНЗИЯ

от

**ПРОФ. Д-Р ЛЮДМИЛ ПЕЙЧЕВ ПЕЙЧЕВ, ДМ, МЗМ**

Ръководител на катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“  
при Фармацевтичен Факултет на МУ Пловдив

на

- дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'ДОКТОР'
- професионално направление: 7.3. „Фармация“
- докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“

Автор: **маг. ф-т. СТЕЛА ТОШКОВА ДРАГОМАНОВА**

Форма на докторантурата: **докторант на самостоятелна форма на обучение**

Катедра: **Фармакология, токсикология и фармакотерапия, Факултет „Фармация“  
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна.**

Тема:

**„НЕВРОФАРМАКОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА  
МИРТЕНОЛОВИ КОНЮГАТИ С АМИНОАДАМАНТАН“**

Научен ръководител: **ДОЦ. ВЕЛИЧКА АНДОНОВА, ДФ**

Научен консултант: **ПРОФ. Д-Р ЛЮБКА ТАНЧЕВА, ДМ, ИНБ-БАН**

## **1. Общо представяне на процедурата и докторанта**

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на научни длъжности в МУ Варна и включва следните документи:

- Заявление до Ректора за разкриване на процедура по защита;
- Европейски формат автобиография с подпис на докторанта;
- Копие от диплома за образователно-квалификационна степен „магистър" (2016 г.)
- Заповед за зачисляване: P-109-253/23.06.2022 г.
- Протоколи от проведени изпити за докторски минимум: по специалност и по чужд език;
- Протокол от КС 01/12.01.2024 г. с положително решение за готовност за защита;
- Заповед за отчисляване с право на защита: P-109-18/23.01.2024 г.;
- Декларация за оригиналност;
- Списък с публикации, свързани с темата на дисертационния труд с подпис на докторанта;
- Копие на публикации, свързани с темата на дисертационния труд;
- Декларация за достоверност на представените документи;
- Декларация за регистрация на профили в научни бази данни;
- Справка за сходство от програма за проверка на подобност от отдел „Издателска дейност“
- Справка за наличие на актуален профил с пълен списък на научните публикации в Google Scholar и ORCID издадена от библиотеката на МУ- Варна.
- Дисертационен труд;
- Автореферат, оформен съгласно изискванията;
- Документи за участие в научни форуми (конгреси, конференции и др.);

## **2. Кратки биографични данни за докторанта**

Стела Драгоманова завършва полувисшия медицински институт (ПМИ) във гр. Варна със специалност помощник фармацевт през 1998 г. В стремежът си за овладяване на нови знания няколко години по-късно през 2004 г. тя завършва висше образование като магистър фармацевт във Фармацевтичен факултет на МУ София. През 2010 г. започва работа като асистент към катедра по фармакология, клинична фармакология и терапия на Медицински факултет, при Медицински университет гр. Варна. За кратък период от 2014 до 2015 година е асистент в катедра „Предклинични и клинични науки“, УНС „Фармакология и токсикология“ на Факултет по фармация на Медицински университет гр. Варна. От 2015 до настоящия момент маг. ф-т Драгоманова последователно е асистент и главен асистент в Катедра по



„Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на същия факултет. През 2017 г. придобива специалност Клинична фармация. Тя владее и използва в практиката си български и английски език. Притежава много добри умения за работа с персонален компютър с основните офис програми, статистики и електронни платформи за обучение на студенти. Членствата ѝ в редица професионални и научни организации показва висока гражданска и съсловна отговорност. В подкрепа на това са: членство в Българския фармацевтичен съюз (2004 г.); Председател на Комисията по етика и качество на РФК Варна на БФС; Организатор на продължаващото обучение на магистър фармацевти на гр. Варна и региона по смисъла на Закона за съсловните организации; член на Управителния съвет на БДФКФТ (Българско дружество по фармакология, клинична фармакология и терапия); член на научни организации като EUTOX и БДФКФТ, а през 2018 г. е удостоена с Приз „Фармацевт на годината на РФК Варна. Докторантката има 4 участия в научни проекти, редица участия в научни конференции и конгреси, и съавторство в 20 научни публикации. Публикациите и участията в научни форуми имат значима научна стойност. Изданията, в които са публикувани осигуряват публичност на научните постижения сред широк кръг специалисти от различни области на фармация и медицина.

### **3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цел и задачи**

Дисертационният труд очертава нови възможности за експериментално проучване фармакологичната активност на природни монотерпени и доказване на техните потенциални лечебни свойства за нуждите на различни области на медицината и фармацията. Използването на съединения от тази група за лечение на различни заболявания е обещаващо и прогресивно направление в експерименталната фармакология. Нещо повече, проблемът е особено актуален защото информацията в научната литература е оскъдна относно терапевтичните ефекти на монотерпените върху експериментални модели на увредена ЦНС. В достъпната литература твърде малко са проучванията върху невропротективния потенциал на миртеналовите конюгати при експериментални модели на деменция. Двете съединения на миртенал с аминоксамантан са проектирани и синтезирани за да се избегнат недостатъците на природния монотерпен с оглед повишаване на биологичната му ефикасност. Провеждането на неврофармакологични изследвания за изучаване ефектите на двете съединения при интактни и дементни опитни животни допринася за разкриване на специфични механизми на действие при невродегенеративни увреждания. Последователността на поставените задачи следва логично основната цел.



#### 4. Познаване на проблема

Монотерпените като природни продукти са обект на особено внимание през последните години в търсенето на нови молекули с лечебни свойства. Ето защо включването на достъпните монотерпени като градивни елементи в дизайна и синтеза на нови и ефективни терапевтични агенти при различни заболявания е иновативно начинание в експерименталната фармакология. Обещаващо направление в научните изследвания е използването на монотерпеноиди при проектиране на нови лекарства, поради способността им да минимализират нежеланите лекарствени реакции и токсичността на полученото съединение. Обзорът на дисертационния труд разкрива възможностите на маг. ф-т Стела Драгоманова да навлезе в същността на важен за медицинската практиката проблем и да прояви научен подход при неговото експериментално моделиране и изучаване. Анализът на изследванията по темата от 482 литературни източника ѝ позволява да обобщи данните от други автори и да подсказва идеи за нови дизайнерски решения.

#### 5. Методика на изследването

Дисертационният труд е резултат от използване на редица съвременни методи, обединени в подходяща методология за постигане на крайната цел – изследване *in vivo* на потенциалните неврофармакологични ефекти на синтетични миртеналови конюгати с аминоксадамтан и разкриване на основните им невропротективни механизми върху опитни животни с експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип. Проведени са задълбочени софтуерни и докинг изследвания. Физикохимичните характеристики на миртеналовите конюгати с аминоксадамтан за изчисляване на молекулярните дескриптори са определяни с помощта на програмата QikProp 6.2 (2009, NY, USA). С помощта на *In silico* анализ е осъществено прогнозиране на биологичния ефект, а чрез уеб-базиран софтуер SwissADME (Swiss Institute of Bioinformatics) е направена теоретична оценка за свързване на миртеналовите конюгати с различни биологични таргети. Афинитетът на миртеналовите конюгати към ензима ацетилхолинестераза е верифициран с Програмата Scigress версия FJ 2.6 (Scigress Ultra V. FJ 2.6. 2016, Краков, Полша). Резултатите от този анализ са използвани за изграждане на инхибитори на този ензим. С помощта на метода CONFLEX и MM3 силово поле е идентифициран глобалния минимум, последвано от структурна оптимизация (Gotō and Osawa, 1993). С помощта на редица физични и физикохимични методи е определена стабилността на миртеналовата емулсия и разтворите на изследваните съединения с кодово название, съответно MAC-197 и MAC-198.



За проучване на потенциалните неврофармакологични ефекти на изследваните синтетични миртеналови конюгати дисертантката е провела подходящи поведенчески тестове с 90 мъжки бели плъха порода Wistar, а именно Step through/Passive avoidance test и тест за изследователско поведение (Hold board test). В друга група експерименти е използван експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип при плъхове за да се разкрият основните невропротективни механизми на миртеналовите конюгати. Опитите завършват с богат набор от биохимични изследвания в мозък на плъхове: за ниво на MDA и tGSH; за активност на CAT, SOD, GPx, AchE и измерване нивото на медиаторите NA и 5-HT. Нещо повече, в мозъчната кора и хипокамп на опитните животни е определен оксидативния статус, бълтъчното съдържание, нивата на продуктите на липидна пероксидация и съдържанието на тотален глутатион. Наред с това е определена активността на ензимите супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, ацетилхолинестераза и съдържанието на моноамини.

Експериментите с опитни животни са осъществени при спазване на правата на животните съгласно International Guiding Principles for Animal Research и етичните принципи при планиране и провеждане на експерименти според изискванията на БАБХ и комисията по Етика на научни изследвания при МУ Варна.

За обработка на резултатите е използван GraphPad Prism 7.0 (San Diego, CA 92108, USA) и програми на Microsoft Excel 2003 за статистическа обработка на данни и графично представяне на резултати.

## **6. Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 220 стандартни машинописни страници и е онагледен с 41 фигури, 7 таблици и 5 приложения. Библиографията включва завиден брой литературни източници: 480 на латиница и 2 на кирилица. Над 75% от литературните източници са от последните 5 години.

Основната част от дисертацията е осъществена във Факултет по Фармация на Медицински университет „Проф. д-р П.Стоянов“ – Варна, а друга част от изследванията и експериментите са извършени със специалисти от други научни центрове: Институт по невробиология при БАН и Keele University във Великобритания.

Маг. ф-т Драгоманова е структурирала сполучливо *литературния обзор* в два топка, които дават представа за адамантан като фармакофор за разработване на нови лекарства и втори топик охарактеризиращ миртеналовите производни като потенциални източници на биологично-активни вещества. Двете части на обзора са свързани логично с поставената цел и дават аргументи за логиката на проведените изследвания в дисертационния труд.



В раздела *материал и методи* докторантката подробно представя използваните *in vivo* методики за работа с опитни животни в тестовите за обучение и памет, тестовите за изследователско поведение, биохимични изследвания за оксидативен статус и мозъчна ензимна активност. Описани са подробно използваните субстанции, разтвори и емулсии.

Най-съществената част от дисертационния труд е разделът *резултати*, който обхващаща 61 страници. Изследванията са проведени под прецизното ръководство на доц. Величка Андонова, дф и компетентната консултантска активност на проф. д-р Любка Танчева, дм от Института по невробиология при БАН. Резултатите са илюстрирани нагледно с помощта на програмата Microsoft Excel след статистическа обработка с GraphPad Prism 7.0, както следва:

- Изследване на предполагаема способност на двете производни на миртенал за преминаване през кръвно-мозъчната бариера и способността им да влияят върху ЦНС на база физикохимичните им отношения;
- прогнозиране потенциалните таргети на миртеналовите конюгати с аминокиселини посредством SwissADME софтуер при плъх и човек.
- Физична стабилност на миртеналовата емулсия и разтворите на MAC-197 и MAC-198 за интраперитонеално приложение

Експериментите върху интактни плъхове разкриват влиянието на миртенал-аминокиселини производни MAC-197 и MAC-198 върху паметовите способности на лабораторните гризачи и промените, които настъпват в ензимната активност на мозъчната ацетилхолинестераза и съдържанието на някои моноамини в мозъчна кора и хипокамп.

За установяване на невропротективната активност на двата миртеналови конюгата – MAC-197 и MAC-198, дисертантката е използвала подходящ експериментален модел на индуцирана деменция със скополамин на плъхове. Регистрирани са промените в нивата на двата таргетни моноамини – серотонин и норадреналин.

Главата резултати завършва със специален раздел, в който се сравняват фармакологичните ефекти и промените в биохимичните показатели на интактни опитни животни и тези на плъхове в състояние на експериментална невродегенерация от Алцхаймеров тип. В кратката, но съдържателна дискусия към този раздел е направена обобщаваща интерпретация на получените резултати. Установява се, че природният миртенал и двата негови синтетични деривата проявяват специфични невропротективни ефекти, което е основание за бъдещо разработване като невропротективни агенти при паметови нарушения.



## **7. Приноси и значимост на дисертационния труд**

Установените невропротективни свойства на новосинтезираните конюгати на миртенал с аминоксамантан върху опитни животни са сериозна база за разширени предклинични изследвания. За първи път е доказан потенциалът на двете съединения (МАС-197 и МАС-198) за подобряване на паметта в *in vivo* експерименти, без увреждащи ефекти върху изследователското поведение. Разкрит е за първи път комплексен механизъм на навропротекция – антихолинестеразен, антиоксидантен и невромодулиращ. Експериментално е доказан потенциалът на новосинтезираните съединения да влияят върху заболявания с дисбаланс на норадренергичната и серотонинергична невротрансмисия в кортекс и хипокамп. Установено е, че синтетичните конюгати притежават специфични невропротективни свойства, които са по-ясно изразени при гризачите с паметови увреждания, в сравнение със здравите. Приносите в дисертационния труд са обобщени в 5 отделни топки, които имат фундаментален характер и са предпоставка за бъдещо приложение в терапевтичната практика при невродегенеративни състояния.

## **8. Преценка на публикациите, свързани с дисертационния труд**

Маг. ф-т. Драгоманова е приложила доказателствен материал за участие в 2 публикации в списания с импакт фактор и 4 научни съобщения, в които са отразени най-важните резултати на дисертационния труд. Публикационната активност на дисертантката в наши и международни научни форуми е предпоставка за популяризиране на получените резултати сред научно-изследователски колективи в областта на фармацията и медицината. Те представляват интерес за специалисти по технология на лекарствените форми, фармаколози, биофармацевти, невролози, психиатри, гериатри, педиатри и много други.

## **9. Лично участие на докторанта**

Считам, че дисертационният труд е лично дело на маг. ф-т Драгоманова. В подкрепа на това е и фактът, че тя е първи водещ автор във всички публикации и научни съобщения. Получените резултати и формулирани приноси са лична заслуга под умелото ръководство на научния ръководител на докторантката – доц. маг. ф-т Вили Андонова, дф и научния консултант проф. д-р Любка Танчева, дм.

## **10. Автореферат**

Авторефератът към дисертационния труд е изчерпателен, отлично онагледен и напълно достатъчен като обем от 68 страници за да представи същността на работата. Той е изготвен според изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на научни длъжности в МУ Варна.

## 11. Критични бележки и препоръки

Нямам критични бележки, а препоръката ми към дисертантката е да повиши публикационната си активност в реферирани международни издания. Това ще популяризира интересните резултати от дисертационния труд и ще доведе до висок процент цитирания.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане. Представените материали и резултати съответстват на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на научни длъжности в МУ Варна.

Дисертационният труд показва, че маг. фарм. Драгоманова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия) като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено в рецензирания по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси. *Предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'Доктор' на маг. ф-т. Стела Тошкова Драгоманова в докторска програма по „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.*

11.03.2024 г.

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

Проф. д-р Людмил Пейчев Пейчев, дм, мзм

ръководител катедра по фармакология, токсикология и  
фармакотерапия при Фармацевтичен факултет на  
Медицински университет Пловдив/