

## СТАНОВИЩЕ

от

**доц. Светлана Фоткова Георгиева, д.ф.**

Катедра „Фармацевтична химия“ при Факултет по фармация, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, избрана за Вътрешен член на научно жури, съгласно Заповед №Р109-18/23.01.2024 г. на Ректора на Медицински университет - Варна - проф. д-р Светослав Георгиев, дм и Протокол №1/30.01.2024 г. от първо заседание на научно жури,

**относно процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ от Стела Тошкова Драгоманова, докторант по докторска програма „Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия“, Област на висшето образование – 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление – 7.3. „Фармация“ с дисертационен труд на тема: „Неврофармакологично изследване на миртеналови конюгати с аминоксамантан“. Научен ръководител на докторантката е доц. Величка Андонова, д.ф. а научен консултант е проф. Любка Танчева, д.м.**

Становището по материалите, представени в конкурса, е базирано на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение, както и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности и Качествени критерии за развитие на академичния състав на Медицински университет - Варна.

Становището е изготвено на основание на Решение от Заседание на Научното жури Протокол №1/30.01.2024 г.. Нямам установени процедурни нарушения, конфликт на интереси и забележки по предоставените материали.

**Биографични данни:** Стела Тошкова Драгоманова завършва ПМИ-Варна през 1998 г. с професионална квалификация „помощник-фармацевт“ и Фармацевтичен факултет на Медицински Университет – София през 2004 година с професионална квалификация „магистър-фармацевт“. През периода 2000 – 2005 г. работи като фармацевт, а през периода 2005 – 2010 г. като управител в аптека от открит тип.

Академичната си кариера Стела Драгоманова започва през 2010 година, когато е назначена като асистент към катедра „Фармакология и клинична фармакология“ към Факултет по медицина при МУ-Варна. През периода 2015 – 2024 година маг. фарм. Драгоманова работи последователно като асистент и главен асистент към Катедра

„Фармакология, токсикология и фармакотерапия” на Факултет по фармация при МУ-Варна. Тя преподава по дисциплините фармакология и токсикология на студенти от специалност фармация и помощник-фармацевт. Главен асистент Драгоманова защитава дисертационен труд на тема „Фармакологични, токсикологични и невробиологични изследвания на миртенал – бицикличен монотерпеноид от природен произход” по научната специалност фармакология, направление 7.1. Медицина, през 2020 г. Придобива специалност „Клинична фармация” в системата на здравеопазването през 2017 година.

**Дисертационният труд** е написан на 220 стандартни машинописни страници и съдържа 41 фигури, 5 приложения и 7 таблици. Цитирани са 482 литературни източника.

Целта и научната хипотеза е в областта на фармакологията и по конкретно изследването на *in vivo* 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.

В дисертационния труд са извършени множество експерименти свързани с проучване на физико-химичните параметри на миртеналовите конюгати с аминоксадамтан; *in silico* анализ за прогнозиране на невробиологичните им ефекти и на теоретичните възможности за свързването им с биологични таргети. Установено е, че физикохимичните свойства на синтетичните миртеналови конюгати с аминоксадамтан (МАС-197 и МАС-198) благоприятстват преминаването им през хемато-енцефалната бариера, а софтуерното изследване на потенциалните таргети разкрива способността им да се свързват със структури в ЦНС и по този начин да влияят върху различни невротрансмитерни системи и регулаторни процеси.

Проучени са неврофармакологичните ефекти на миртеналовите производни при здрави експериментални плъхове, като е изследвано влиянието на веществата върху паметта, обучението и проучвателната активност след многократното им приложение. Резултатите показват, че 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 (сърце, черен дроб, бъбреци, стомах, жлъчка и черва) след дисекция.



Определени са биохимичните механизми на повлияване в мозъчни структури, свързани с паметта, чрез определяне на антиоксидантна активност – определяне на LPO, GSH, CAT, SOD, GPx, проромените в активността на ацетилхолинестеразата. И невромодулаторните свойства на съединенията (съдържание на NA, 5-НТ).

Проучени са потенциалните превантивни ефекти на миртеналовите производни върху плъхове с експериментална деменция от Алцхаймеров тип, чрез изследване на възстановяващите паметта способности на веществата върху дементни плъхове с индуцирани от скополамин мозъчни увреждания и са определени биохимичните механизми на невропротективното действие на миртеналовите производни при дементни плъхове със скополамин индуцирани паметови нарушения. Резултатите от молекулярното моделиране показват, че мозъчната AChE е правдоподобен таргет за аминокрамантановите конюгати на миртенал. Антихолинестеразният им потенциал, установен при докинг изследванията, е потвърден *in vivo* върху интактни плъхове, като най-силно той е изразен при МАС-197 в хипокампа област. Синтетичните деривати 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.

Сравнени са силата на невропротективните ефекти на синтетичните аминокрамантанови конюгати с природния миртенал при здрави и при дементни експериментални гризачи. Може да се обобщи, че миртеналовите аналози демонстрират изразени невромодулиращи свойства в двете мозъчни структури на интактни плъхове, свързани с паметта (хипокамп и кора), предизвиквайки специфични промени в нивата на биогенните амини – МАС-198 понижава нивата на NA и 5-НТ, а МАС-197 значително ги повишава. Тези различия се запазват и при дементните гризачи – МАС-197 повишава съдържанието на NA в мозъчната кора и хипокампа, и на 5-НТ в хипокампа, докато МАС-198 понижава концентрацията на 5-НТ в кортекса и хипокампа, и на NA в хипокампа.

Прави впечатление, че отчетените антиоксидантни свойства на миртеналовите аналози, по-отчетливо изразени от тези на природния референт, успяват да повлияват оксидативния стрес, предизвикан от скополамин, в мозъчната кора на дементните плъхове. Двете нови вещества потискат повишената каталазна активност, МАС-197 понижава съдържанието на MDA, а МАС-198 повишава нивата на тоталния глутатион.

И двата конюгата на миртенал с аминокиселини МАС-197 и МАС-198 проявяват по-силно изразени ефекти върху увредената от скополамин памет на гризачите, както и по-отчетливи антихолинестеразни, антиоксидантни и невромодулаторни свойства, спрямо природния референт.

Важно е да се отбележи също, че комплексните невропротективни механизми на двете изследвани вещества (антихолинестеразен, невромодулаторен и антиоксидантен) са по-ясно проявени при гризачите със скополамин-индуцирана деменция, в сравнение с интактните плъхове.

Ясно и точно са дефинирани 5 научно-теоретични и научно-приложни приноса.

**Наукометрия:** Резултатите от докторската работа са публикувани в две научни списания с импакт фактор. Докторантката е представила 5 научни съобщения по тематиката на дисертационния труд.

**Авторефератът** покрива напълно дисертационния труд.

**Заклучение:**

Трудът е написан на добър научен език, печатни и граматични грешки почти няма. Дисертационният труд засяга актуална от теоретична и практична гледни точки тема. Поставените цели и задачи са изпълнени успешно и докторантката е усвоила редица съвременни аналитични и синтетични методи.

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 гореизложеното, 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“.

19.02.2024 г.  
Гр. Варна

С уважение:.....  
(доц. Светлана Георгиева, д.ф.)

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