

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема

**„Нови аспекти в течнохроматографския анализ на Сареситабине в проби от биологичен и небιологичен произход“**

представен за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в научна област **7. Здравеопазване и спорт**, професионално направление **7.3. Фармация**, научна специалност „**Токсикология**“

**Автор:** маг.-фарм. Станила Серьожева Стоева

**Научни ръководители:** проф. Петко Пенков Маринов, дм  
доц. Антоанета Здравкова Цветкова, д.и.

**Рецензент:** проф. Васил Н. Атанасов, дх, дм

- професор, Катедра „Токсикология“, Военномедицинска академия – София,

- професор, Катедра „Аналитична химия“, Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“

Определен за външен член на научното жури със Заповед № Р-109-67/15.02.2021 г.

на Ректора на Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна и за рецензент на представения труд с решение на научното жури от 25.02.2021 г. (Протокол № 1)

### **I. Представяне на докторанта**

Докторант Станила Стоева е дипломиран магистър-фармацевт (Диплома № 005220/21.12.2017 г. на Медицински университет – Варна, Факултет „Фармация“).

Със заповед № Р-109-468/29.12.2017 г. е зачислена за редовен докторант по научната специалност „Токсикология“, към катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ при Медицински Университет – Варна, с научен ръководител проф. Петко Маринов и научен консултант – доц. Юличка Събева и тема на дисертационния труд „Терапевтично мониториране на антинеопластични лекарства при онкологично болни пациенти“.

По време на докторантурата е зачислена за специализант по специалност „Фармакология и фармакотерапия“, като в същото време е член от състава на Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ и участва пряко в организационната и учебно-изследователската дейност на катедрата.

Докторант Стоева е положила успешно изпит (минимум) по специалността Токсикология (клинична токсикология), за което е приложен протокол.

Дисертационният труд е представен за обсъждане с настоящето заглавие и научни ръководители пред разширен състав на първичното звено – Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, което с протокол (№ 59/05.02.2021 г.) е приело предложения труд за дисертабилен и докторантът е насочен за защита.

Със заповед № Р-109-67/15.02.2021 г. редовният докторант Станила Стоева е отчислена с право на защита.

## **II. Актуалност на научната тематика**

Темата на представения ми за рецензия дисертационен труд е в областта на аналитичната токсикология и по-специално – разработване на методология и процедури за анализ на веществото Сареситабин (SAR) в различни обекти (биологична проба – плазма; проби от повърхности и лекарствени форми – таблета).

Анализът на лекарствени продукти и техни метаболити в биологични проби, контролът на работната среда и контрола на готовите лекарствени форми са изключително актуална област, която е с пряка приложна значимост. При все по-нарастващата употреба на препарати за лечение на злокачествени заболявания и рискът от токсични ефекти веднъж – при пациентите и втори път – при персонала, ангажиран с тяхното приготвяне и прилагане е обект на редица проучвания днес. В този смисъл определям темата на дисертационния труд като съвременна и актуална в областта.

## **III. Структура и характеристика на дисертационния труд**

Представеният ми за рецензиране Дисертационен труд е написан на 165 страници и е структуриран в следните основни раздели: Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Материали и методи, Резултати и обсъждане, Изводи, Приноси, Приложение, Библиография, Списък с публикации и участия по темата и Списък с участия в научни проекти. Онагледен е с 24 таблици, 36 фигури и 2 приложения. Цитираните литературни източници са 313 (303 заглавия на латиница).

**Заглавието** на труда отразява точно и пълно проблематиката на темата.

**Съдържанието** е пълно, информативно и отразява структурата на представения труд.

**Въведението** въвежда в тематиката на дисертацията и очертава рамката на поставените проблеми, свързани с актуалността на разглежданата тема.

**Литературният обзор** е построен последователно, като обхваща в пълнота проблематиката на дисертационния труд. Същият е изключително богат на информация, като обхваща както данни за химията, фармакологията и токсичните ефекти на анализа САР и неговия метаболит, така и критичен анализ на използваните методи за анализ в различни матрици и приложения.

Поставената **цел**, формулирана като три подцели, а реално - разработване на аналитичен протокол по три конкретни приложения и формулираните три основни **задачи** - покриват тематиката на дисертационния труд и коректно отразяват акцентиранияте в обзора проблеми.

Разделът „**Материали и методи**” коректно и точно представя използваните ресурси, методи и изследвания. Посочено е детайлно описание на протоколите и методиките на отделните експерименти. Следва да се отбележи авторския принос при дизайна на биологичния експеримент и на методологията за изследване на повърхности, които високо оценявам.

Получените експериментални резултати са представени в самостоятелен раздел „**Резултати**“. Изложението в него следва поставените в дисертацията задачи.

Първият подраздел (Течнохроматографски метод за качествено и количествено определяне на САР и 5-DFCR в проби от миша плазма) представя изследване на пробовземането (фактори, оказващи влияние върху резултата), пробоподготовката и инструменталните параметри на анализа. Оригинален принос на работата е изследването на влиянието на антикоагуланта върху крайния резултат. Интерес представлява и сравнителното изследване на три нисши алкохола като преципитиращи агенти на стъпката на обезбелтъчване, особено комбинирането им с цинкова сол.

Вторият подраздел (Течнохроматографски метод за количествено определяне на професионалната експозиция с САР) разглежда методологията за изследване на повърхности от работната среда. Тук има редица оригинални елементи по отношение на разработване и апробиране на процедурата по изследване, които докторантката е разработила и изследвала.

Третият подраздел (Течнохроматографски метод за определяне на качествено и количественото съдържание на САР в състава на таблетни лекарствени форми) е посветен на методологията на изследване на САР в готови лекарствени форми – таблетки.

И трите аналитични приложения са аналитично охарактеризирани, детайлно валидирани и онагледени по параметрите на валидиране.

Обсъждането на получените резултати съответства на числовите и илюстративно представени резултати и е логично издържано. Направено е адекватно тълкуване на собствените резултати и критичен анализ спрямо изложеното в литературния обзор.

Оформените **изводи** съответстват и точно отразяват получените резултати, като прави впечатление, че към тях са включени и общи такива (произтичащи от анализа на актуалното състояние и/или обзора).

Изведените **приноси** са представени общо (с оригинален научен, научно-приложен и потвърдителен характер), които приемам.

#### **VI. Публикации, свързани с дисертационния труд**

Представени са заглавия на три научни публикации, свързани с темата на дисертацията и заглавия от седем участия в научни форуми. По темата на дисертацията е и тема на посочен научно-изследователски проект.

#### **V. Автореферат**

Отговаря напълно на изискванията, вярно отразява съдържанието на дисертационният труд и в съкратен вид представя получените резултати и изведените приноси на дисертационния труд.

#### **VI. Препоръки, забележки и въпроси**

При рецензирането на предоставената ми работа впечатление прави стегнатото изложение в хода на цялата работа, логическата последователност и връзка между отделните раздели и научната обосновааност на извършените изследвания и получените резултати.

От страна на техническото оформление на дисертационния труд принципно бих препоръчал на докторанта ползването на последователно номериране на литературните източници (по реда на цитиране в текста) и избягването на смесен тип цитиране – с номер и едновременно с това - по име на автора и година (без посочен пореден номер). Също като техническа бележка отбелязвам ползването на имена на вещества и ензими на английски език (на латиница), които имат наложен езиков превод и употреба у нас (напр. Uracil, thymidine kinase, carboxylesterase и др.).

Считам, че данните на фигури 10, 11, 14, 15 биха били по-лесни за възприемане в табличен вид. Така например, не става ясно какво изразява фиг. 14 и 15. На фиг.18 и фиг. 28 липсва нанесено отклонението на резултатите (ако е по-малко от графичния символ, следва да се отбележи).

Разделите, свързани с оптимизиране на неподвижна и подвижна фаза, температура на колоната – не съдържат собствени експериментални резултати и не би следвало да присъстват в този раздел.

Направените бележки по никакъв начин не влияят на изцяло положителното ми становище, а са свързани единствено с протокола на рецензиране на труда.

По дисертационния труд имам следните въпроси с отношение към образователния характер на защитата и за научната дискусия:

1. По какъв начин и в какъв обем е извършено пробовземането на кръв от опитните животни?
2. По какъв критерий са подбрани разтворителите за обезбелтъчаване? Защо всички са добавяни в едно и също обемно отношение спрямо пробата? Защо не е избран за сравнение ацетон или ацетонитрил? Колко е концентрацията на разтвора на цинков сулфат – 3% (стр. 63) или преситен разтвор (стр. 77)?
3. Каква е разликата в трите инструментални приложения и какво налага промяната на условията при второто от тях? Защо е ползвана мравчена киселина вместо, напр. формиатен буфер при биологичните проби? Защо градиентната програма завършва с концентрация на метанол 0 %?

## **VII. Заключение**

Представеният труд е резултат от значителни по обем собствени проучвания. По значимост, актуалност и получени резултати трудът притежава всички качества на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „доктор”. Представената дисертация отговаря на условията от Законът за развитие на академичния състав, Правилникът към него и този, на Медицински университет – Варна.

Приятно съм изненадан от интердисциплинарния характер на работата, което предполага придобити сериозни и задълбочени познания в редица области като аналитична химия и инструментални методи, фармакология, токсикология, фармакотерапия, добра лабораторна практика и методи за анализ и контрол на работната среда, което се илюстрира и от представената дисертация.

Въз основа на представения ми дисертационен труд, както и изпълнените законови и нормативни изисквания, считам, че са изпълнени образователните и научни критерии за придобиване на степента „доктор“ и гласувам с убеденост за присъждането ѝ на магистър-фармацевт Станила Серьожева Стоева.

02.04.2021 г.

Рецензент:

