

Рецензия за ОНС „Доктор“

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р **ЛЮДМИЛ ПЕЙЧЕВ ПЕЙЧЕВ**, дм, мзм – Декан на Факултет по фармация при  
Медицински университет Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'Доктор'

професионално направление: **7.1. „Медицина“**.

докторска програма **„Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“**

**Автор: д-р НИНА ДИМИТРОВА ДОНЧЕВА**

**Форма на докторантурата:** самостоятелна подготовка

**Катедра:** Фармакология и лекарствена токсикология

**Тема: СРАВНИТЕЛНО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА АНАЛГЕТИЧНО И ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНО ДЕЙСТВИЕ НА СРЕДСТВА, ПРИЛАГАНИ ЗА СЪПЪТСТВАЩА ТЕРАПИЯ НА БОЛКАТА**

**Научен ръководител:** проф. д-р Дамянка П. Гетова-Спасова, дмн – пенсионер

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

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с чл.115 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 06.11.2014 г. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование № 1834/16.12.1997 г.
- заповеди за записване в докторантура Р-360/11.03.2015; за отчисляване с право на защита №1514/28.06.2016

- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността (Заповед Р-1241/02.07.2015 г)
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури №17/06.06.2016
- дисертационен труд – 127 стр.
- автореферат – 47 стр.
- списък на научните публикации по темата на дисертацията – 3 научни статии.
- копия на научните публикации - 3 бр.
- списък на участията в научни форуми – 4 участия в конгреси и научни конференции с публикувани разширени резюмета в списания с импакт фактор; 3 участия в конгреси и конференции.
- списък на забелязани цитирания – една статия, цитирана от 3 чуждестранни автора.
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи (13.07.2016)
- други документи, свързани с хода на процедурата

Представените публикации и участия 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 медицината: фармакология, клинична фармакология, неврология, педиатрия, физиотерапия и други.

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

Д-р Нина Дончева е родена на 20.07.1972 г. в гр. Пловдив. Висшето си образование по медицина придобива в Тракийски университет гр. Стара Загора през 1997 г. Тя защитава специалност по Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия) през 2012 г. Професионалният ѝ път започва като медицински представител във фармацевтичната фирма „ГлаксоСмитКлайн“, а през 2007 г след успешен конкурс започва работа като асистент в катедра „Фармакология и лекарствена токсикология“ към Факултет по фармация на МУ Пловдив, където работи и до сега. Д-р Дончева има научни интереси и публикационна активност в областта на невропсихофармакологията. Тя изучава противиболковото и противовъзпалително действие на лекарствени средства, повлияващи глутаматергичната медиация. В катедрата тя изпълнява функции на административен отговорник и отговорник по качеството. Д-р Нина Дончева е член на Българския лекарски съюз, член е на Съюза на учените в България, член е на Българското дружество по фармакология и на Европейското дружество по клинична фармакология. Използва в практиката си български и английски език.

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

Болката е най-важният клиничен симптом, израз на субективно сензорно и емоционално усещане, сигнализиращ за болестен процес и тъканно увреждане. Необходимостта от търсене на ефективни и безопасни средства за повлияване на болка с различна етиология е перманентно актуална. Ето защо тематиката на дисертационния труд е сполучливо подбрана. Научните изследвания са насочени към сравнително експериментално доказване ефективността на няколко известни в клиничната практика лекарства, използвани за лечение на болкови синдроми с различна етиология, включително невропатична болка.

Поставената цел в дисертационния труд съответства на заявената от дисертантката тема, а именно да сравни противоболковото и противовъзпалително действие на няколко медикамента (бенфотиамин, алфа-липоева киселина, габапентин и кетамин), приложени в различни дози на интактни плъхове, на опитни животни с модел на невропатна болка, както на модел с LPS индуцирано възпаление. Последователността на поставените от дисертантката задачи следва логично основната цел.

### **4. Познаване на проблема**

Обзорът на дисертационния труд разкрива възможностите на д-р Дончева да навлезе в същността на важен за клиничната практика проблем и да прояви научен подход при неговото експериментално изучаване. Анализирането на информацията от 238 литературни източника позволява на дисертантката да опише постигнатото от други автори и да набележи нерешените проблеми.

### **5. Методика на изследването**

За провеждане на експерименталните проучвания са използвани 496 плъха. Получено е Разрешително от Българската агенция по безопасност на храните към Министерство на земеделието и храните (писмо № 73/03.12.2012 г) и Разрешително от Комисията по научна етика към Медицински университет – Пловдив (протокол № 4/25.06.2015 г). Подбран е подходящ набор от методики за изследване аналгетично и противовъзпалително действие. За изследване механизма на действие на изследваните лекарства е използван съвременен ензимно-свързан имуносорбентен ELISA тест, отчитаща промените в серумните нива на провъзпалителните цитокини TNF- $\alpha$  и IL-6.

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

Дисертационният труд е написан на 127 страници. Той е онагледен с 34 фигури и 15 таблици. Цитирани са 238 литературни източника, от които над 65 процента са от последните 5 години. Само два автора са на кирилица, а останалите са на английски език.

Доктор Дончева е структурирала сполучливо литературния обзор в три части, всяка от които кореспондира с поставените задачи. В първата част тя представя глутаматергичната невромедиация и участието на цитокини в реакциите на болка и възпаление. Представени са актуални данни за биохимичните механизми на ноцицепция при невропатична болка. Втората част, касаеща съвременните подходи за третиране на периферна болка и възпаление с медикаменти, различни от традиционните НСПВС, е подкрепена с най-нови данни за използването на изследваните вещества при различни болкови синдроми. В третата част прецизно и с разбиране са представени методите и тестовете за изследване на периферна болка и възпаление: tail flick test, тест с отдръпване на лапата, тест „гореща плоча“, тестове със студени стимули, тестове със механични и електрически стимули и пр. Изтъкнато е значението на ноцицептивните импулси, даващи представа на опитното животно за природата на дразнителя, мястото на въздействие и формирането на памет за настъпилото въздействие. Описани са характеристиките на идеалния поведенчески болков модел, на базата на който д-р Дончева провежда своите експерименти с еднократно и многократно приложение на тестваните медикаменти. Обзорът завършва сполучливо с обобщение на литературните данни от предклинични и клинични проучвания, което служи за аргументиране на проведените изследвания.

Разделът материал и методи подробно представя изследваните групи животни в експерименти с еднократно и многократно третиране за разкриване на зависимост между доза и ефект на аналгетичното и противовъзпалително действие на четири медикамента – бенфотиамин, алфа-липоева киселина, габапентин и кетамин. Използвана е съвременна апаратура за поведенчески реакции на италианската фирма Ugo Basile, която позволява да се проведат различни ноцицептивни тестове за аналгезиметрия. Противовъзпалителното действие е верифицирано чрез метод за предизвикване на оток на задната лапка на плъх с въвеждане на карагенин. Използвана е също оперативна техника за предизвикване на невропатична болка чрез лигиране на нервус ишиадикус по Bennett & Xie (1998). Дисертантката сполучливо прилага метод за липополизахарид-индуцирано възпаление, който осигурява възможност за количествено изследване на цитокин TNF- $\alpha$  и IL-6 в серума на опитните животни.

За статистическа обработка на резултатите д-р Дончева е използвала програмата SPSS 17.0. За всеки показател е определена средната аритметична стойност (MEAN) и стандартна грешка ( $\pm$  SEM). Сравняването на резултатите спрямо контролната група е извършено с помощта на Independent Sample T-test при степен на достоверност  $P < 0,05$ . Разпределението на данните е анализирано с теста на Kolmogorov-Smirnov. Приложените статистически методи

позволяват да се получат обективни резултати, на базата на които дисертантката е формулирала изводите в дисертационния труд.

Най-съществената част е главата резултати. Тя обхваща 29 страници от дисертационния труд. Онагледена е с 30 фигури и 11 таблици, които отговарят на съвременните научни стандарти. Обсъждането на резултатите е направено по отделно за всеки от изследваните медикаменти. Изтъкнати са предимствата на всеки от тях по отношение на ефективността им при овладяване на болка с различна етиология. Държа да отбележа, че способността на д-р Дончева да анализира и съпоставя получените резултати проличава в заключителната част на обсъждането, където тя е приложила обобщаваща таблица (табл.№15). В нея авторката е сравнила аналгетично и противовъзпалително действие на четирите изследвани лекарства при еднократно и многократно приложение.

#### **7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Приносите в дисертационния труд могат да бъдат обособени в две групи – приноси с научен и приноси с приложен характер. Приносите с научен характер са свързани с установяване разликата в силата на аналгетичното действие при еднократно и многократно прилагане на бенфотиамин, алфа-липоева киселина, габапентин и кетамин при модели на болка с термичен, механичен и химичен стимул, както и при невропатна болка. Установени са нови данни за противовъзпалителна активност на габапентин при модел на остро ексудативно възпаление. От приносите с приложен характер по важно е да се отбележи, че бенфотиамин и кетамин проявяват значителна ефективност при невропатна болка, но нямат противовъзпалителен ефект. От друга страна се установява, че алфа-липоевата киселина и габапентин проявяват изразен аналгетичен ефект спрямо невропатна болка и наред с това показват изразен противовъзпалителен ефект. Безспорно посочените достойнства на дисертационния труд са важни за ежедневната лекарска практиката.

#### **8. Преценка на публикациите по дисертационния труд**

Представените публикации отразяват най-важните резултати на дисертационния труд. Д-р Дончева е приложила доказателствен материал за 3 научни статии, 4 участия в конгреси и научни конференции с публикувани разширени резюмета в списания с импакт фактор и 3 участия в конгреси и научни конференции. Статиите на д-р Дончева са отпечатани в реферирани международни списания като *Folia medica*, *Trakia Journal of sciences* и *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. В две от тях тя е първи автор.

В системата Скопус и Томпсън Ройтерс до настоящия момент са регистрирани три цитирания на една от статиите на д-р Дончева. Прави впечатление, че трите цитирания са в престижни научни списания в областта на експерименталната фармакология като *Behavioural*

research, European Journal of Pharmacology и Brain research bulletin. Трите списания имат висок импакт фактор.

Докладите, представени на международни научни конференции в чужбина са 5, а други 3 са представени на международни научни конференции у нас. Всички участия в конференции и конгреси са на английски език.

### **9. Лично участие на докторантката**

Считам, че дисертационният труд е лично дело на докторантката. Получените резултати и формулираните приноси са нейна лична заслуга.

### **10. Автореферат**

Авторефератът към дисертационния труд е изчерпателен, отлично онагледен и напълно достатъчен като обем за да представи същността на работата. Той е направен според изискванията на Правилника за Устройство и Дейността на МУ Пловдив.

### **11. Критични забележки и препоръки**

Критичните ми бележки и препоръки към дисертанката са свързани с необходимостта от по-висока публикационна активност, за да може получените резултати да достигнат до повече научни работници и практикуващи лекари.

### **12. Лични впечатления**

Познавам д-р Нина Дончева повече от 10 години като неин пряк ръководител в катедрата по фармакология и лекарствена токсикология на Фармацевтичен факултет Пловдив. За изтеклия период тя показва значително развитие в овладяването на разнообразни фармакологични методики, усъвършенстване в работата с опитни животни и израстване като самостоятелен научен работник и експериментатор. Д-р Дончева се отличава с изключително трудолюбие и всеотдайност към професията. Не случайно колективът на катедрата е гласувал доверие да бъде избрана за административен отговорник и отговорник по качеството. Не на последно място държа да отбележа, че въпреки голямата семейна ангажираност като майка на двама сина и съпруга, тя отдели достатъчно време и сили да завърши дисертационния си труд.

### **13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати**

Получените експериментално резултати и направени изводи могат да бъдат използвани в клиничната практика както от общопрактикуващи лекари, така и от тесни специалисти – невролози, педиатри, интернисти, специалисти по ревматология, професионални заболявания, физиотерапевти и много други.

## 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 дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на Правилника за УД на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че д-р Дончева **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 от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘Доктор’** на д-р Нина Димитрова Дончева в докторска програма по „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

14.08.2016 г.

Рецензент: 

проф. д-р Людмил Пейчев Пейчев, дм, мзм  
Декан на Факултет по фармация при  
Медицински университет Пловдив