



Становище за ОНС „Доктор“

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Мария Ганева Ганева, д.м.

Секция по Фармакология и Клинична фармакология,

Катедра по Физиология, Патофизиология и Фармакология, Медицински Факултет, Тракийски
Университет, Стара Загора

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, Фармацевтичен Факултет, МУ,
Пловдив

Тема: Сравнително експериментално изследване на аналгетично и противовъзпалително
действие на средства, прилагани за съпътстваща терапия на болката

Научен ръководител: Проф. д-р Дамянка Петева Гетова-Спасова, д.м. и д.м.н.

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
- заповеди за записване в докторантура, прекъсване на обучението (поради майчинство) и за продължаване на обучението; за отчисляване с право на защита
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- списък на забелязани цитирания
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- други документи, свързани с хода на процедурата

Докторантът е приложил 3 публикации на английски език в реферирани научни издания, една от които в чуждестранно списание и 4 публикувани разширени резюмета от участия в международни научни форуми, всички в списание с импакт фактор. Представените публикации удовлетворяват изискванията на Правилника за устройството и дейността на МУ Пловдив.

Нямам съвместни публикации с докторанта.

Д-р Нина Димитрова Дончева е завършила медицина в Медицински Факултет на Тракийски Университет, Стара Загора през 1997 г. От 2007 г. е асистент в Катедрата по Фармакология и лекарствена токсикология при Фармацевтичен Факултет на МУ – Пловдив. През 2012 год. придобива специалност „Фармакология“. В Катедрата е административен отговорник и отговорник по качеството на обучението, участва активно в провеждането на практически занимания по фармакология със студенти по медицина, дентална медицина и фармация, по токсикология със студенти по фармация, както и в изготвянето на учебни помагала. Научните интереси на д-р Дончева са в областта на неврофармакологията. Владее писмено и говоримо руски и английски език има добра компютърна компетентност. Д-р Дончева е член на Българското научно дружество по фармакология и на Съюза на учените в България.

2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд е посветен на експерименталното изследване в сравнителен аспект на аналгетичното и противовъзпалително действие на лекарства, прилагани за съпътстваща терапия на болката. Използвани са модели на ноцицептивна и невропатна болка, както и модели на остро възпаление при гризачи за проучване на противоболковото и противовъзпалително действие на бенфотиамин, алфа-липоева киселина, габапентин и кетамин при еднократно и многократно приложение.

Тематиката е актуална в научно-теоретичен и научно-приложен аспект. Въпреки създаването и въвеждането в практиката на много нови аналгетични и противовъзпалителни лекарства, овладяването на болковия синдром, особено при заболявания, протичащи с невропатна болка остава незадоволително. Рандомизирани клинични проучвания при пациенти с този тип болка показват и лоша поносимост на терапията поради значими нежелани реакции. Хроничната болка като симптом на неврологични, ендокринни и други заболявания продължава да бъде терапевтичен проблем в световен мащаб. Обосновано е търсенето и проучването на фармакологични агенти с добра поносимост, допълващи основната противоболкова терапия.

3. Познаване на проблема

Литературният обзор е обширен, написан е компетентно и демонстрира отлично познаване на ролята на основни медиатори, участващи в ноцицепцията като глутамат, както и на някои ключови проинфламаторни цитокини като интерлевкин 6 (IL-6) и тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-alpha). Представена е подробна фармакологична характеристика на лекарства, прилагани за съпътстваща терапия на болката - бенфотиамин, алфа-липоева киселина, габапентин и кетамин. Посочени са данни от съвременни проучвания на тези лекарства като се дискутират и механизмите на тяхното противоболково действие.

Обстойно са разгледани моделите за изследване на остра и хронична болка при животни. Тестовете за остра болка са диференцирани на такива, базирани на краткотрайни и дълготрайни стимули и тестове със стимулиране на кухи органи. Подробно са описани разнообразни тестове за изследване на периферна и централна невропатна болка.

Формулираната цел на научния труд да се сравни протоболковото и противовъзпалително действие на бенфотиамин, алфа-липоева киселина, габапентин и кетамин при интактни тлъхове и при такива с модел на невропатна болка и да се проследи повлияването на IL-6 и TNF-alpha при модел на възпаление индуцирано от липополизахарид, е обоснована от анализа и критичната оценка на литературния материал.

4. Методика на изследването

Експериментите по дисертационния труд са проведени съгласно правилата за работа с лабораторни животни с Разрешително за използване на животни в опити от Българската Агенция по Безопасност на Храните към Министерство на земеделието и храните и от Комисията по научна етика към Медицински университет – Пловдив.

Използвани са утвърдени методики за изследване на аналгетично и противовъзпалително действие при опитни животни (плъхове порода Wistar), които са адекватни на посочените цел и задачи. Избрани са тестове за остра болка, предизвикана от различни стимули: топлинен (тест „гореща плоча”), механичен (механичен натиск на лапата по Randall и Selitto) и химически (формалинов тест). Като модел на невропатна болка е осъществявано лигиране на нервус ишиадикус. Използвани са и класически модели на остро възпаление с интраплатантарно инжектиране на карагенин и интраперитонелно приложение на липополизохарид. Оригинално е използването и на имунологични методики като ELISA за количествено определяне на серумни проинфламаторни цитокини IL-6 и TNF-alpha, което спомага за получаване на повече информация относно повлияването на отделни медиатори на възпалението от изследваните лекарства. Би могло описанието на метода на предизвиканото с липополизахарид възпаление да се отдели от методиката за изследване на цитокини, тъй като се получава известно повторение при описанието на ензимно-свързания имуносорбентен тест. Проучваните лекарствени вещества са прилагани еднократно и многократно за 14 дни в различни дози, вероятно избрани по литературни данни, което е предпоставка за достоверност на получените резултати. Използвани са подходящи референтни вещества и статистически методи за обработка на резултатите.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд, написан на 127 стандартни страници съдържа класическите раздели „литературен обзор”, „материал и методи”, „резултати”, „обсъждане”, „заключение” и „изводи” в рационални пропорции. Онагледен е с 15 таблици и 34 фигури. Библиографията съдържа 238 литературни източника, от които 2 на кирилица и 236 на латиница като 17 от тях са от последните пет години. Езикът е ясен, точен и стегнат.

Въз основа на обширния литературен обзор, насочен към участието на някои медиатори в патогенезата на болката, фармакологичните особености на лекарствени вещества, използвани за съпътстваща терапия на болката и детайлен преглед на експерименталните методи за изследване на аналгетично и противовъзпалително действие, логически е формулирана основната цел и произтичащите от нея шест задачи. С адекватни методи върху значителен брой опитни животни – 496 мъжки бели плъха, порода Wistar в сравнителен план е изследвано противоболковото и противовъзпалително действие на бенфотиамин, алфа-липоева киселина, габапентин и кетамин, прилагани еднократно и многократно в различни дози.

Резултатите от проведените изследвания са описани точно и са много добре онагледени. Анализирани са коректно и са дискутирани в светлината на литературни данни от изследвания, проведени с подобни методи.

Изводите представляват логическо обобщение на получените резултати. Установена е аналгетична активност на бенфотиамин и алфа-липоева киселина при еднократно приложение при тестове с топлинен и химичен стимул, както и при многократно приложение при всички използвани ноцицептивни тестове. Габапентинът показва аналгетичен ефект при всички начини на приложение при всички използвани тестове, а кетаминът има изразен

антиноцицептивен ефект при еднократно прилагане и механично предизвикана болка и при многократно прилагане и термична болка. При невропатна болка габапентинът, алфа-липоевата киселина и кетаминът проявяват аналгетична активност при теста с топлинен болков стимул, а при теста с механичен болков стимул всички изследвани вещества с изключение на габапентин проявяват аналгетична активност. Интересни са получените резултати при карагениновия модел на възпаление. За първи път е установена противовъзпалителна активност на габапентин.

Приносите са формулирани коректно като приноси с предимно научен и приноси с предимно приложен характер. Важни за практиката са аналгетичното действие на бенфотиамин и алфа липоева киселина поради добрия им профил на безопасност, както и установеното противовъзпалително действие при някои от изследваните вещества като алфа липоева киселина и габапентин във връзка с приложението им при хроничната невропатна болка. Добре описаните модели и схеми на проучване на фармакологични средства имат приложен характер и за обучение на специализанти по фармакология.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Представени са следните научни публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд:

- 3 статии в реферирани периодични научни издания, всички на английски език, една от които е в специализирано чуждестранно фармацевтично списание
- 4 публикувани разширени резюмета от участия в международни научни форуми, всички в списание с импакт фактор European Neuropsychopharmacology – **общ IF 20.121**
- 7 участия в научни форуми – 6 международни и един национален

В две от представените публикации и във всички публикувани разширени резюмета докторантката е първи автор, което е категорично потвърждение за личния ѝ принос в разработване на настоящия дисертационен труд.

Една от статиите „Study the effects of ketamine on nociception and on learning and memory in rats”, публикувана в сп. Folia Medica през 2011 г. с авторски колектив D. Getova, N. Doncheva е цитирана трикратно в списания с импакт фактор. Д-р Дончева участва и в един вътреуниверситетски проект на МУ Пловдив.

Публикационната и научната активност на д-р Нина Дончева във връзка с настоящия дисертационен труд отговарят на изискванията на МУ Пловдив за придобиване на ОНС „доктор”.

7. Автореферат

Авторефератът е изготвен според стандартите за съставяне на автореферат. Съдържа в синтезиран вид основните раздели на дисертационния труд. Коректно са представени методите на изследване, най-важните резултати и изводи от научната разработка, включително и научните приноси. Съдържа 21 фигури и 1 таблица. Би могло да бъде добавено и резюме на английски език.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторант д-р **Нина 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)

19. 09. 2016 г.
гр. Стара Загора

Изготвил становището:

доц. д-р Мария Ганева, д.м.

