

СТАНОВИЩЕ

от **ДОЦ. Д-Р ИВАНКА НИКОЛОВА АТАНАСОВА, дм**

Медицински факултет, СУ „Св. Кл. Охридски”

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 Христина Иванова Златанова

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: „ Фармакология и клинична фармакология” , МФ, МУ - Пловдив

Тема: „Експериментално фармакологично проучване на аналгетична и противовъзпалителна активност на новосинтезирани пиролови съединения”

Научен ръководител: Проф. Д-р Иванка Костадинова, дм,

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:

- Творческа автобиография – европейски формат
- Диплома за образователно-квалификационна степен ‘магистър’ с приложение (нотариално заверени копия)
- Списък на публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд
- Копия на публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд (с подпис) на докторанта
- Заповед за провеждане на разширен катедрен съвет (КС) за зачисляване в докторантура на самостоятелна подготовка
- Протокол от проведен разширен КС за зачисляване
- Заповед за зачисляване в докторантура.
- Заповед за провеждане на разширен КС за предварителна защита и отчисляване
- Протокол от разширен КС за отчисляване с право на защита
- Заповед за отчисляване с право на защита
- Протокол от изпит – докторантски минимум по специалността
- Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- Сертификат за получени кредити от обучението по груповия учебен план

Докторантката е приложила 7 публикации и 9 резюмета от участие в научни конгреси и конференции.

Д-р Христина Златанова е завършила медицина през 2014 година в МУ – Пловдив със „Златен Хипократ” като първенец на випуск 2014. Започва работа като асистент по фармакология в в МФ на МУ Пловдив през 2015 година.

2. Актуалност на тематиката

Нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) са едни от най-предписваните и прилагани за лечение с аналгетичен, антипиретичен и противовъзпалителен ефект лекарства, като профилът им на безопасност е проучен и известен и на него се дължат около 25% от регистрираните нежелани лекарствени реакции (НЛР), което ограничава използването им. В тази връзка продължава търсенето на различни нови производни с цел запазване на основните им ефекти и подобряване на профила на безопасност. В момента лекарствата от групата на НСПВЛ, които са на фармацевтичния пазар основно са производни на ацетилсалициловата киселина, на пропионовата, фенаминовата, фенилоцетната, енолната и други киселини. Установени са връзката структура-ефект и са проучени експериментално и клинично тяхната селективност по отношение на СОХ ензима, както и ФД/ФК характеристики и най-честите НЛР.

Дисертантката предлага за проучване 7 новосинтезирани съединения, производни на N пиролкарбоксилната киселина, сходни със структурата на целекоксиб. Структурата на пироловият хетероцикъл е включен и в други фармакотерапевтични групи лекарства – анти-туберкулозни, антимикотични, антидиабетни, което може да обогати информацията за връзката структура-ефект.

3. Познаване на проблема

В литературния обзор на 269 литературни източника, докторантката е представила задълбочено изследване на проблема с връзката структура-активност-безопасност при НСПВЛ. Представен е литературен обзор от 48 стр. , в който подробно се разглеждат проблемите с използването на различните НСПВЛ при лечение на болката и връзката с механизма на действие, селективността по отношение на СОХ и профила на безопасност. Очертано е мястото на съединенията с пиролов хетероцикъл в различни фармакотерапевтични групи и са описани подробно новосинтезираните производни на пиролкарбоксилната киселина. Направено е кратко обобщение на данните от литературата и ясно е формулирана целта на дисертацията.

4. Методика на изследването

Поставената цел и задачи в дисертацията са изследвани с *подходящи* методи на експерименталната фармакология. Те имат добре описан ред и йерархия в изпълнение на поставените задачи – остра и субхронична токсичност, изследване на доза-ефект зависимост по отношение на аналгетичното и противовъзпалителното действие на синтезираните съединения и на противовъзпалителните цитокини – TNF- α TGF β 1 и IL-10.

За аналгетична активност са използвани методики, които са международно апробирани – плантарен тест, гореща плоча, tail-flick, аналгезиметрия, формалинов тест. По отношение на противовъзпалителната активност е използван теста за оток на задна лапа, предизвикан от карагенин. Не става ясно точно какъв подход е използван след проведените изследвания за остра и субхронична токсичност за да се изберат дозите от 10, 20 и 40 мг/т.м., с които е продължено изследването за аналгетична и противовъзпалителна активност. Освен това при изследванията за аналгетична активност е добре да се изчисли и % аналгезия, която ще даде по-експресивен резултат.

Изследването на серумните нива на противовъзпалителните цитокини след еднократно и многократно приложение на 7 производни на пиролкарбоксилната киселина е съществен принос с научно-приложно значение в дисертацията.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е представен в 230 страници, разпределени и структурирани в основни раздели, съгласно изискванията като резултатите обхващат пет глави. Спазени са етичните норми за работа с експериментални животни и са налице одобренията на Комисията по етика на МУ – Пловдив и на БАПХ – стр. 50 от дисертацията. Получените резултати отразяват достоверно направените заключения и изводи. Направен е скрининг на 7 новосинтезирани съединения с пиролова структура с използване на класически тестове за аналгетична и противовъзпалителна активност. Дозите, които са изследвани в еднократно и многократно третиране са определени след проведена остра и субхронична токсичност. Само едно съединение – 1с се посочва като кандидат за предклинични изследвания след проведения скрининг което е показало най-добра аналгетична и противовъзпалителна активност.

Интересен факт, който е изследван и регистриран е промяната в серумните нива на противовъзпалителния цитокин TNF- α и TGF β 1 при липополизахарид-индуциран модел на възпаление след еднократно и многократно приложение на 4 от новосинтезираните пиролови производни.

Приносите с научно-теоретично и научно-приложно значение са формулирани в съответствие с постигнатите резултати и техния анализ. Дисертантката предлага подходящ панел за скринингово изследване на определена фармакологична активност – аналгетична и противовъзпалителна, с което става възможно да се подбере новосинтезирано съединения с пиролова структура кандидат за задълбочени предклинични и клинични изследвания. Освен това чрез проучване на органна токсичност и повлияване на противовъзпалителните цитокини се посочват и основни характеристики във връзка с профила на безопасност.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Дисертантката е представила добре описани и структурирани публикации, които са разделени в три раздела: научни статии – 4, публикувани разширени резюмета с импакт фактор - 1 и участия в научни конгреси и конференции – 3. Общият брой на публикациите е 8. При всички публикации докторантката е първи автор като участието в планирането, изследването, обработката на резултатите и изводите е личен принос на д-р Златанова.

7. Автореферат

Авторефератът е представен според изискванията и е в обем от 55 страници. Отразява всички важни моменти от целите, задачите, постигнатите резултати и изводите. В него се съдържат основните моменти от поставената цел и задачи във връзка с темата на дисертацията. Подробно са представени постигнатите резултати, статистическата им обработка и заключението с изводи. Описани са приносите в дисертацията, както и основните публикации и участия в конгреси и конференции, на които са докладвани резултатите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа основно научно-приложни резултати, които представляват принос в проучванията за аналгетична и противовъзпалителна активност и токсичности на новосинтезирани пиролови производни. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания 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 докторантката Христина Иванова Златанова 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 Христина Иванова Златанова в докторска програма по Фармакология.

26.02. 2018 г.

Изготвил становището:



Доц. Д-р Иванка Атанасова, дм.