

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Мария Д. Желязкова-Савова, д.м.

Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия, МУ – Варна

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

Професионално направление 7.3 . Фармация,

Докторска програма по специалността „Фармакология“

Автор: *м. ф. Станислав Йорданов Марчев*

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Фармакология, токсикология и фармакотерапия при Фармацевтичен Факултет на МУ-Варна

Тема: ФАРМАКОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА СТЕРОИДНИ ХОРМОНИ, ПРИРОДНИ ПРОДУКТИ И НОВОСИНТЕЗИРАНИ 2Н-СУБСТИТУИРАНИ ХИДРАЗИД-ХИДРАЗОНИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ НА ЕПИЛЕПСИЯ, БОЛКА И ОСТЕОПОРОЗА

Научни ръководители:

Проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, дмн, МУ-Варна

Доц. д-р Павлина Гатева, дм., МУ-София

Научен консултант:

Чл. кор. на БАН проф. д-р Мила Власковска, д.м., д.м.н.

Настоящото становище е изготвено в съответствие със заповед на Ректора на МУ-Варна No P-109-248/15.07.2020 г.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният ми комплект материали на хартиен/електронен носител включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Варна за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- Автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- Заповеди за зачисляване в докторантура и за отчисляване с право на защита
- Дисертационен труд – в електронен вариант
- Автореферат – в хартиен и електронен вариант
- Списък на научните публикации по темата на дисертацията
- Копия на научните публикации (5 броя)
- Декларации за оригиналност и достоверност на приложените документи

Биографични данни на докторанта.

Станислав Марчев е роден в Пловдив. Завършил е Freie Universität Berlin през 2017 г. като магистър по Фармация. След завършването на висшето си образование работи в Берлин, Германия в сферата на здравеопазването – като магистър-фармацевт в Apotheke Rosa-Luxemburg-Platz. Освен във връзка с дисертацията, представил е още 3 публикации и 2 участия по различни теми.

2. Актуалност на тематиката

В дисертационния труд са разработени три проблема, обединени от темата 'епилепсия' като сериозно и разпространено неврологично заболяване. Те включват: 1) изследване ролята на стероидните хормони (полови и глюкокортикостероиди) в генезата и протичането на епилептиформни гърчове индуцирани от каинат; 2) изпитване на потенциалната аналгетична активност на синтетични съединения показали преди това антиконвулсивно действие в експериментален модел на епилепсия; 3) изпитване на природни продукти за антиостеопоротична активност на базата на техни вече установени антиоксидантни и противовъзпалителни ефекти. От гледна точка на проблема 'епилепсия' е резонно да се търсят решения/изясняване на известни, но нуждаещи се от допълнително изследване или развитие аспекти на това заболяване, като: превалирането му сред населението от мъжки пол; остеопорозата като допълнителен риск, на който са изложени болните на хронична антиепилептична терапия; болката като често срещана коморбидност. В този смисъл, поставената за разрешаване проблематика в дисертационния труд е актуална и представлява изследователски интерес.

3. Познаване на проблема

Проблемите разработвани в настоящия труд са подчертано многостранни. Задълбоченият литературен преглед следва да обезпечи добро ориентиране в научното познание в съответната област и да позволи на експериментатора свободно да борави с данните и да ги изплъзва при анализа на собствените си резултати.

В настоящата дисертация литературният обзор заема диспропорционално голяма част от общия обем на работата. Той следва структурно основните теми, обект на изследване. Разделите 'Остеопороза' и 'Болка' са излишно детайлизирани, което отдалечава автора от специфичната посока, която би трябвало да следва при изясняване на разискваните проблеми. Именно в тези раздели, освен това, се открива смущаващо нерегламентирано заимстване на чужд текст. Извън моралния аспект, това поставя под въпрос самостоятелната работа на автора с литературата, способността му да навлиза в дълбочина, да осмисля и анализира информацията, за да я използва адекватно.

Целите на дисертационния труд са изведени от прегледа на литературата. Накратко, те се свеждат до изследване ролята на стероидните хормони в епилептогенезата, на новосинтезирани съединения за аналгетична активност, на природни продукти за антиостеопоротично действие. Формулирани са и специфичните задачи за тяхното постигане.

4. Методика на изследването.

Една от силните страни на дисертационния труд е методичната обезпеченост. За решаване на поставените задачи са използвани разнообразни съвременни методи и експериментални постановки, много от които дълготрайни и трудоемки във връзка с хроничното третиране на животните. Сред прилаганите методи са оперативни техники върху плъхове (гонадектомия, адреналектомия, овариектомия), използване на рутни (три различни теста за аналгетична активност) или модифицирани методи/модели (каинат-индуциран епилептиформен синдром), остеоденситометрия на малки животни (но не става ясно, дали костната плътност и минералното съдържание са изследвани *in vivo*, както е посочено в раздела Материал и методи, или само *ex vivo*, както е докладвано в Собствени резултати). Достойнство на работата е и валидирането на нова скала за количествена оценка на интензитета на соматичните и когнитивни прояви на експериментален епилептиформен каинат-индуциран синдром (но не е уточнено какво се включва в когнитивните прояви и как се отчитат те).

Извършена е експериментална работа в голям обем. Използвани са опитни животни от два вида гризачи – плъхове порода Wistar (70 мъжки животни в антиепилептичните тестове и 94 женски животни в антиостеопоротичните постановки) и 96 мъжки албино мишки в експериментите за аналгетична активност, всички при съблюдаване на етичните и хуманни норми за работа с опитни животни. Процедурите и изследванията са одобрени от комисията по Биоетика на научните изследвания при Медицински Университет, София.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 129 страници. Съдържа 24 таблици и 11 фигури. В структурно отношение включва стандартните: въведение (3 страници), литературен обзор (46 страници), цели и задачи (3 страници), материали и методи (18 страници), собствени резултати (18 страници), анализ и обсъждане (10 страници), изводи, приноси, списък на публикации и съобщения (6 страници), библиография (20 страници). От цитираните общо 170 литературни източника, 4 са на кирилица, а останалите – на английски език; 26 източника датират от последните 5 години.

Открояват се следните резултати с оригинален характер:

- Установена е аналгетична активност на хидразид-хидразонові новосинтезирани съединения с антиепилептично действие. Тази двойствена фармакологична активност хипотетично ги прави полезни като терапевтични средства при епилепсия със съпътстваща болева симптоматика. Доколкото изследваните съединения проявяват различна антиноцицептивна активност при двата използвани теста, добре би било авторът да интерпретира резултатите в клиничен план, имайки предвид специфичната информативност на тестовете. Прави впечатление, че съществуват известни различия между представените в дисертацията данни и тези в съответната публикация по темата. Не са коментирани и изследваните в мозъчна тъкан цитокини и повлияването им от тестваните вещества при формалиновия тест, което лишава дисертационния труд от важно допълнително достойнство.
- Установен е протективен ефект по отношение на костната минерална плътност на сока от Арония меланокарпа при хронично приложение на женски плъхове с естроген-дефицитен модел на остеопораза. Интерес представлява наблюдаваната хипералгезия при този модел. Проявената аналгетична активност на сока заедно с благоприятния ефект върху костите може да има важно клинично значение. Възниква въпросът защо, в контекста на общия проблем 'епилепсия', не е използван модел на остеопораза, предизвикан от антиепилептични лекарства, който би се вписал по-адекватно в цялостната концепция на дисертационния труд.

Други резултати имат частично или изцяло потвърдителен характер:

- По отношение ролята на стероидните хормони в епилептогенезата е направено заключението, че хормоналният дисбаланс е важен патогенетичен фактор. Изводът е базиран на установените про-конвулсивна активност на андрогени и естрогени, неутрално към потенциращо действие на гестагените и протективно действие на кортикостерон. Направен е добър анализ на наблюдавани ефекти. Добре е да се посочи как са подбрани дозите на хормоните, тъй като те могат да бъдат определящи за посоката на действие. Не са докрай ясно обосновани причините за избора на каинат-индуцирания епилептиформен синдром при драстично нефизиологичните условия на едновременно премахване на половите и надбъбречните жлези. Има ли предимства тази модификация за изясняване половата предиспозиция към епилепсията в сравнение с интактни животни? Каква е работната хипотеза? Това оригинална идея ли е или моделът е описан в литературата? Резултатите позволяват ли сравнение с публикувани

данни при същите условия? Считам, че отделни експерименти с гонадектомия и с адреналектомия биха били по-информативни относно ролята на съответните хормони в генезата и контрола на гърчовете.

- В опитите с екстракт от целина получените неубедителни резултати по отношение на костната минерална плътност и съдържание авторът обяснява с по-краткосрочното третиране, макар то да не се различава по продължителност от това в цитираната референтна работа. Могат да се обсъждат и други причини за тази разлика, като липсата на ефект от овариектомията, различната възраст на плъховете по време на третирането, пътя на приложение.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Авторът е представил пет публикации – в две от тях той е първи автор. Две от статиите са отпечатани в международно списание с импакт фактор и отразяват резултати от експерименталната работа, включена в дисертацията. Другите три, публикувани в български научни издания, имат характер на обзори по теми свързани с епилепсията.

Представени са девет резюмета свързани с дисертационния труд от участия в научни форуми у нас и в чужбина. В две от тях докторантът е първи автор; четири от абстрактите са публикувани в суплемементи на международни списания с импакт фактор.

7. Автореферат. Авторефератът е написан на 63 страници, онагледен е с фигурите и таблиците от дисертацията, включва резултатите и тяхното обсъждане. Отговаря на изискванията за изготвяне на автореферат. Затруднение при четенето създава липсата на съдържание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният ми за становище дисертационен труд съдържа практико-приложни резултати с оригинален и потвърдителен характер и отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна. Представената разработка показва, че докторантът м. ф. Станислав Марчев притежава теоретична подготовка и демонстрира професионални качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Отправените критичните бележки и въпроси са добронамерени и градивни по характер. Надявам се те да улеснят автора при подготовката му за презентация на работата, като бих препоръчала по възможност да включи подходящи коментари и отговори.

В заключение считам, че разработката „ФАРМАКОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА СТЕРОИДНИ ХОРМОНИ, ПРИРОДНИ ПРОДУКТИ И НОВОСИНТЕЗИРАНИ 2Н-СУБСТИТУИРАНИ ХИДРАЗИД-ХИДРАЗОНИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ НА ЕПИЛЕПСИЯ, БОЛКА И ОСТЕОПОРОЗА“ покрива критериите за научен труд, необходими за присъждане на образователната и научна степен ‘Доктор’ на неговия автор м.ф. Станислав Марчев и давам своята **положителна оценка**.

27. 08. 2020 г.

Варна

Изготвил становището:.....

/доц. д-р Мария Желязкова-Савова, д.м./