

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Иванка Илиева Костадинова, дм,

катедра по Фармакология и клинична фармакология на МФ при МУ Пловдив

за присъждане на ОНС « Доктор » на докторант в самостоятелна форма маг. фармацевт

Станислав Йорданов Марчев,

за дисертационен труд на тема „Фармакологични проучвания на стероидни хормони, природни продукти и новосинтезирани 2Н-субституирани хидразид-хидразони в експериментални модели на епилепсия, болка и остеопороза“ в област на висше образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално“ Направление 7.3.Фармация, по научна специалност: «Фармакология»

Научни ръководители: проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, д.м., д.м.н.

Доц. д-р Павлина Гатева, д.м.

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

Професионално развитие

Станислав Йорданов Марчев се дипломира като магистър по фармация през 2017 година в Германия, Freie Universitat Berlin. В момента той живее и работи като магистър фармацевт в Берлин. Магистър фармацевт Марчев е зачислен като докторант в самостоятелна форма на обучение в катедрата по Фармакология, токсикология и фармакотерапия на МУ Варна „Проф. д-р П. Стоянов“

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на магистър фармацевт Марчев съдържа 129 страници. Изследванията представени в дисертационния труд са финансирани от изследователски проекти NSF DN 13 / 16 21. 12. 2017 и MUS D-74 / 2017. Дисертационният труд на Марчев е конструиран по изискванията на МУ Варна за дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“. Той е онагледен с 24 таблици и 11 фигури, в които резултатите от проведените експерименти са представени по много добър начин, с голяма информативна стойност.

Книгописът към дисертационния труд съдържа 155 източника на чуждестранни автори и 15 публикации на български автори. От последните 5 години са включени 26 източника.

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Епилепсията е едно от най-често срещаните хронични неврологични заболявания, което засяга до 60 милиона души по целия свят без възрастови, расови, социални класове, национални или географски граници. Според дефиницията на Международната лига за борба с епилепсията, заболяването засяга близо 1% от населението. Епилепсията причинява повишена физическа и психосоциална заболеваемост и налага голяма икономическа тежест на системите за здравеопазване. При 30% от пациентите с епилепсия се регистрира резистентна към медикаменти епилепсия. При пациентите с неконтролирани припадъци се установяват психосоциални увреждания като безработица, нарушена социализация, по-голям брой наранявания, липса на образование и психиатрични разстройства. Контролът на пристъпите е особено важен за предотвратяване на увреждането, заболеваемостта и смъртността при хора с резистентна към лекарства епилепсия. В литературата има доказателства за участието на половите хормони в патогенезата на епилептичните припадъци. Участието на стероидните хормони, които се натрупват в структурите, които имат отношение за контрола на припадъците чрез повлияване на механизмите за прекратяване им, определя проследяването им в дизайна на проучването. В този аспект се търсят нови направления за по-ефективна терапия на гърчовете. Застаряването на населението в Европа и в света прави актуален и въпросът за профилактика и лечение на остеопорозата. Според данни в *Compendium of Osteoporosis, 2017B* в страните на ЕС през 2010 г. е имало 22 милиона жени и 5.5 милиона мъже с диагноза „остеопороза“. Общият брой на нови диагностицирани фрактури при остеопороза е 3.5 милиона. Растителните продукти, които се използват с лечебна и профилактична цел имат лесен и удобен начин на приложение, което осигурява по-добро участие на пациента в профилактиката и лечението на различни заболявания. Според СЗО около 80% от населението на света използват за профилактика и първична здравна помощ лекарствени продукти от растителен произход. В дисертационния труд много добре се съчетават изследвания за ролята на стероидните и половите хормони върху епилептогенезата с лечение на остеопороза с продукти от растителен произход и изследване на фармакологични ефекти на новосинтезирани

съединения. Темата на дисертационния труд е актуална и е свързана със социално-значими състояния като епилепсия и остеопороза.

Във въведението на дисертационния труд докторантът посочва актуалността на проблема и мотивите за избора на дисертационната тема.

В литературния обзор маг. фармацевт Марчев прави преглед на световните научни постижения по темата на дисертационния труд. Обсъдени са данни на различни автори за влиянието на стероидни надбъбречни и полови хормони върху епилептогенезата. Разгледани са въпроси, по които има противоречиви данни, които изискват по-нататъшно проучване. В литературния обзор подробно са описани направленията за проучване на нови АЕЛ. Обсъдени са основните насоки в търсенето на нови терапевтични агенти и терапевтичните ползи от лекарствени продукти, които се използват за лечение на епилептични припадъци. Едно от направленията е да се проучат нови лекарствени молекули със селективен механизъм на действие върху важни звена на епилептогенезата. В последните години има засилен интерес към синтез на нови съединения, кумаринови производни с проявен антиконвулсивен ефект. В обзора маг. фармацевт Марчев посочва основните химични характеристики, фармакологични и токсични ефекти на новосинтезирани кумаринови и 2Н-хромен-субституирани хидразид-хидразони и обоснова включването на 4a, 4b, 4c, 8a, 8b в дизайна на проучването. Обсъден е повишеният риск от остеопороза и фрактури при продължително лечение с АЕЛ. Данните за патогенетичните механизми за развитие на остеопороза при епилептично болни са различни в клинични проучвания на други автори и водят до дискусия. Рискови фактори са женския пол, продължителността на терапията, АЕЛ, диетата, комбинираната лекарствена терапия при тежки форми на епилепсия. Обсъдена е гена мутация, действието на АЕЛ като ензимни индуктори, както и такива, които не повлияват метаболизма на други лекарства. Разгледани са епидемиологични и клинични данни за остеопороза, патогенетичните механизми за развитието ѝ. Обсъдени са насоките за фармакологичното ѝ повлияване. Подробно са разгледани видовете болка, механизмите и фармакотерапията на болковия синдром. В края на литературния обзор магистър фармацевт Станислав Марчев е обсъдил предимствата на природните продукти, състава на плодов сок от Арония и екстракт от целина и фармакологични им ефекти. В обзора Марчев посочва аргументите да включи в дизайна на

проучването си изследване на ефектите на плодов сок от *Aronia* при експериментален модел на естроген-дефицитна (пост-менопаузна) остеопороза. В системни многопластови *in vivo* и *in vitro* изследвания на Власковска и сътрудници (Цакова, А., et al., 2015, Цакова, А., 2016) са представени убедителни доказателства за благоприятното повлияване на клиничната и параклинична симптоматика при хронично приложение на екстракт на целина (*Apium nodiflorum*) в експериментални модели на пост-менопаузна остеопороза. Марчев изтъква необходимостта от допълнителни експерименти с цел изясняване на механизма на действие на екстракт от целина. Представените данни в литературния обзор доказват, че маг. фармацевт Марчев познава много добре литературата по темата на дисертацията, аналитично и компетентно обсъжда нерешените проблеми.

Целта на дисертационния труд е разделена в две направления: 1. Да бъде изследван ефектът на стероидните надбъбречни и полови хормони върху интензитета, динамиката и латенцията на Kainate-евокирани гърчове и леталитета в експериментален модел на епилептогенеза при плъхове. В това направление да бъде изследвано действието на серия новосинтезирани хидразид-хидразонови съединения върху ноцицепцията; Второто направление е да се проучи действието на фитопродукти на *Aronia melanocarpa* и *Apium nodiflorum* върху костната минерална плътност (КМП) и костното минерално съдържание (КМС) при животни с експериментална естроген-дефицитна остеопороза. Поставените в дисертационния труд задачи подпомагат изпълнението на поставената цел. За изпълнение на първото направление от целта на дисертацията са посочени 5 задачи, а по второто направление- 6 задачи.

Целта и задачите имат както научно така и приложно значение. В дисертационния си труд за изпълнение на поставените задачи маг. фармацевт Марчев е използвал съвременни, утвърдени модели и методи за отчитане на болкова сетивност, поведенчески реакции, противогърчова активност. Чрез оперативни интервенции докторантът премахва половите и надбъбречните жлези на мъжки плъхове. Извършва двустранна овариектомия на женски плъхове. Оценката на интензитета на епилептиформения синдром се оценява по създадена от чл.-кор. проф. д-р М. Власковска и сътрудници нова оригинална шест степенна кумулативна скала. В проучването на аналгетичното действие са включени 5 новосинтезирани съединения, приложени в средна ефективна доза и изследвани чрез тест

„Hot plate” и формалинов тест В материал и методи подробно са описани използваните експериментални модели и методи. Резултатите са обработени коректно. Те са представени и описани добре. За обработка на данните от експерименталните изследвания са използвани подходящи статистически тестове, които осигуряват достоверност и съпоставимост на получените резултати с данни на други автори. Докторантът притежава много добри компютърни умения, които му помагат при презентирането и публикуването на получените резултати. В обсъждането маг. фармацевт Марчев съпоставя резултатите от настоящото изследване с данни на други автори. Дискутират се и вероятните причини за тези различия. Данните от проведените експерименти са обобщени в 10 извода. Докторантът познава много добре литературата по темата на дисертационния труд, изказва своята позиция, анализира аргументирано получените резултати и направените изводи.

Дисертацията е написана и структурирана правилно. Целта и задачите са поставени ясно. Резултатите и обсъждането са свързани логично. Изводите са точно формулирани, отговарят на данните, получени в научния експеримент. Дисертацията на маг. фармацевт Марчев има приноси с научно и приложно значение. Установено е, че петте новосинтезирани хидразид-хидразонови производни притежават противоболкова активност. Установено е, че продължително третиране с екстракт от арония може да повлияе остеопорозни изменения на костите при експериментален модел на остеопороза. Валидирана е квантитативна кумулативна скала за анализ на соматични и конвулсивни и когнитивни прояви при експериментална епилепсия. Приемам и оценявам като значими приносите, посочените в дисертацията на маг. фармацевт Станислав Марчев.

Представеният за становище дисертационен труд „Фармакологични проучвания на стероидни хормони, природни продукти и новосинтезирани 2Н-субституирани хидразид-хидразони в експериментални модели на епилепсия, болка и остеопороза“ отговаря на изискванията, посочени в правилника на МУ Варна. Дисертацията е написана на точен и ясен български език. Маг. фармацевт Станислав Марчев има теоретични познания и практически умения. Той може да борави свободно с фактите от достъпната му литература, изказва и защитава аргументирано собствената си позиция, сравнява и съпоставя получените собствени резултати с тези на други автори като търси причините за различията и приликите между тях. Сътрудничеството с водещи специалисти от различни научни звена, ръководството на докторанта от утвърдени преподаватели и научни работници са гаранция

за научната стойност на представения за становище дисертационен труд. Маг. фармацевт Станислав Марчев притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания. Въз основа на представените публикации, участия в научни форуми и дисертационен труд може да се направи извода, че те са лична заслуга на докторанта. Станислав Марчев успява под ръководството на научните си ръководители и на научния консултант да овладее редица съвременни методики, да работи в екип и да поддържа изследователските си интереси и контакти по проблеми, които развива с последователност и в колаборация с другите изследователи.

Авторефератът на дисертационния труд „Фармакологични проучвания на стероидни хормони, природни продукти и новосинтезирани 2Н-субституирани хидразид-хидразони в експериментални модели на епилепсия, болка и остеопороза“ съдържа 62 страници и отразява основното съдържание на дисертационния труд и получените резултати. Авторефератът е конструиран правилно, съобразно изискванията, посочени в нормативните документи на МУ Варна. Той е онагледен с 20 таблици и 5 фигури.

Публикации и участия на маг. фармацевт Марчев в научни форуми по темата на дисертационния труд

Магистър фармацевт Станислав Марчев е представил списък с 5 публикации. Две от статиите са публикувани в списания с импакт фактор, в две от научните статии Марчев е първи автор. Докторантът има 9 участия в научни форуми по темата на дисертационния труд, две от участията са в България и 7 в научни форуми в чужбина. Посочените наукометрични данни потвърждават актуалността и значимостта на проблемите, разглеждани в дисертационния труд на маг. фармацевт Станислав Марчев и тяхната научна стойност. Владеенето на чужди езици и отличните компютърни умения на Станислав Марчев му помагат да включи най-новите тенденции в световната наука в научната си дейност.

Заключение: Оценката ми за представения дисертационен труд „Фармакологични проучвания на стероидни хормони, природни продукти и новосинтезирани 2Н-субституирани хидразид-хидразони в експериментални модели на епилепсия, болка и остеопороза“ на магистър фармацевт Станислав Марчев е положителна. Дисертационният

труд е актуален с научно и приложно значение. Докторантът познава добре представения проблем, овладял е много съвременни методики, които използва в експерименталната част на докторантската теза.

Оценявам като предимство на дисертационния труд интердисциплинарното разглеждане на проблема. Използвани са съвременни методи на изследване. Оригиналната идея, актуалността на проблема, отличното познаване на разглежданите въпроси, възможността за интерпретация и съпоставка на получените резултати с данни от експериментални проучвания на други автори, изказаните хипотези, изводите и приносите с теоретично и практическо значение ми дават основание да оценя положително проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси. **Предлагам на почитаемите членове на Научното жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор”** на маг. фармацевт Станислав Марчев в област на висше образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3 Фармация и докторска програма по Фармакология.

.....
Проф. д-р И. Костадинова, дм