

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, дм, фармаколог

ОТНОСНО: кандидатурата на д-р Ирина Николова Николова, дм, гл. ас. към катедрата по „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“ при Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София за заемане на академичната длъжност **«доцент»** в същата Катедра по научната специалност „Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия“ в съответствие с конкурс, обявен в ДВ, бр.54/15.07.2011 г., в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.3. „Фармация“.

Процедурата по обявяване на конкурса е съобразена с изискванията на Закона за развитие на научния състав (ЗРАС). Няма процедурни нарушения. Д-р Николова е единствен кандидат.

I. ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ И КАЧЕСТВА

След завършване на висшето си образование – *хуманна медицина* (1985), д-р Николова започва професионалното си развитие като научен сътрудник (1986) към Катедрата по фармакология при МФ на МА – София и *израства последователно* като ДМ (Осака, 1992; призната от ВАК, 1996), ст. асистент (1996) в Катедрата по фармакология и токсикология при столичния Фармацевтичен факултет и гл. асистент (1999) към същата Катедра. *Специализира* в Катедрата по фармакология в Кинки Университет – Осака (1987–1992 и 1996) и в Тринити Университет – Дъблин (1997). Владее перфектно писмено и говоримо *английски и руски език* и говоримо – *японски*. Проявява големи умения при работа с *Интернет, Microsoft Office и компютърна мултимедия*. Отличава се с *комуникативни, организационни и технически умения*. Ползва се с уважение сред студентите и колегите си. Омъжена и е има трима сина.

II. НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

След защитата на докторската дисертация д-р Николова е автор и/или съавтор на **50 публикации, свързани предимно с експериментални изследвания** (от които първи автор в 7 и втори в 26), от тях 10 са обзори със значителен научно-приложен характер. Петнадесет статии са публикувани в списания с **IF**, (който сумарно е **12.54**). **Статиите на английски език са 27, а от тях 25 са отпечатани в авторитетни международни журналы**. Има **118 цитирания** (103 в чуждестранни и 15 в български списания). Д-р Николова участва в 13 научно-изследователски проекта. Съавтор е на **1 монография, 3 учебника по фармакология и 1 клинично ръководство по фармакотерапия с общо 45 участия** в различни глави и раздели. Приемам авторската справка за приносите на кандидата. Приложените цитирания, превишаващи почти 6 пъти изискуемия минимум, са представени прегледно и коректно.

*По-голямата част от фармакологичните и токсикологичните изследвания на д-р Николова включват оригинално синтезирани съединения или екстракти, извлечени от наши лечебни растения. При това както синтетичните съединения, така и растителните екстракти са дело на сътрудници от ФФ – София. Това показва, че е изградено здраво и плодотворно взаимодействие между отделните катедри на този факултет. Основните научни интереси на кандидата са многостранни. Те са свързани с използване на съвременни фармакобиохимични, *in vitro* и *in vivo* методи и могат да се обобщят в няколко основни групи.*

(1) ИЗСЛЕДВАНЕ НИВАТА НА ЦИКЛИЧНИТЕ НУКЛЕОТИДИ В АОРТАТА НА ПЛЪХОВЕ

Дисертацията на д-р Николова е посветена на *значима в патофизиологично и клинично-фармакологично отношение тема «Нива на цикличните нуклеотиди в аортата на плъхове в зависимост от хипертонията и възрастта»*. Обект на нейните експериментални изследвания са нормотензивни плъхове линия Wistar-Kyoto и създадените чрез генетична селекция в Кинки Университет – Осака SHRSP (спонтанно хипертензивни плъхове строук проун). Проследени и сравнени са редица показатели – телесна маса, артериално налягане, тегло на аортата (mg/cm), ефекти на контрахиращи (PGF_{2α}, ACh, NA) и релаксиращи (Isoprenaline, Forskolin, Papaverine) тест-субстанции върху аортни пръстени с дължина 3 mm, съответно на 4-ия, 12-ия и 24-ия месец от раждането на животните. При част от аортните пръстени са определени нивата на цикличните нуклеотиди в момента на тяхната максимална релаксация с помощта на радиоимунологичен анализ. Установено е, че нивата на цикличните нуклеотиди (цАМФ и цГМФ), изпълняващи важна роля в механизмите на вазодилатация, с възрастта намаляват в двете линии опитни животни, но значително по-изразено в SHRSP. Получените експериментални данни са актуални и днес, защото се вписват в механизмите на действие на органичните нитрати, някои ноотропи и други лекарства, използвани във фармакотерапията на сърдечно-съдовите и други заболявания.

(2) ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ФАРМАКОЛОГИЧНИ И ТОКСИКОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

▲ Изследвания на оригинали метилксантинови производни

Синтезираните в катедрата по фармацевтична химия (ФФ, МУ – София) оригинални *теофилинови, вефилинови и други метилксантинови производни* са изследвани у нас и в чужбина върху експериментални модели на бели мишки с хемична, исхемична и циркулаторна мозъчна хипоксия, а също при *in vitro* модел на глутамат-индуцирана невротоксичност на култивирани от хипокамп на плъх клетъчни култури (7, 9, 26, 27, 32, 41, 46). Новосинтезираните метилксантинови притежават по-ниска остра токсичност в сравнение с референтните препарати, а някои от тях анатагонизират в значителна степен глутамат-индуцирана невротоксичност. В дози 5 и 10% от LD₅₀ i.p. те имат значителна антихипоксична активност при използваните експериментални модели. Резултатите от тези изследвания са публикувани в реферативни западни научни журналы и са цитирани многократно. Охарактеризирани са също оригинални вефилинови деривати, които са показали значителен бронходилатиращ ефект при ниска токсичност в опити *in vivo* и *in vitro*.

▲ Изследвания на оригинални кумаринови производни и метални комплекси

Изследванията обхващат 120 новосинтезирани 4-хидрокси кумарини (в това число метални комплекси на медта, цинка, кобалта, никела и желязото). Те са охарактеризирани за остра токсичност и антикоагулантно действие (10, 11, 21 и 22). Някои от веществата значително удължават времето на кръвосъсирване, определено по метода на Moravitz (1983), като при орално и интраперитонеално приложение на бели мишки показват значително по-ниска остра токсичност от тази на варфарина. Установено е, че отделни метални комплекси на 4-метил-7-хидроксикумарина проявяват спазмолитичен ефект при индуцирана с ACh контракция на изолирани сегменти от илеум на морско свинче. Статиите са публикувани в реферативни чуждестранни списания и са често цитирани. *За по-пълното охарактеризиране на съединенията, показали най-силен антикоагулантен ефект, обаче е важно в бъдеще да се определи техния плазмен полуживот и свързването им с плазмените протеини, които за референтния препарат варфарин са съответно 25–60 h и 99% (Majerus, Tollefsen, 2006).*

▲ Изследвания на гуанинови производни

В опити на нормотензивни плъхове линия Wistar са охарактеризирани новосинтезирани деривати на гуанина за антиаритмичен, хипотензивен и седативен ефект в сравнителен аспект с урапидил (централен пресинаптичен α_2 -агонист и постсинаптичен селективен α_1 -блокатор). Получените резултати показват значително по-силен *хипотензивен ефект* от този на урапидила, както и наличие на известна антиаритмична активност (8).

▲ Изследвания на новосинтезирани карбонови амиди и пиролови деривати

В друга серия опити д-р Николова е един от водещите изследователи на 18 новосинтезирани амиди на карбоновите киселини и на оригинални пиролови деривати в опити на бели мишки при i.p. апликация. При карбоновите амиди е доказана антидепресивна активност (25), а при пиролите – аналгетична (28). При това най-перспективният пирол проявява аналгетичен ефект в дози, представляващи 1/10 до 1/40 от неговата LD₅₀, като токсичността му е по-ниска в сравнение с тази на ацетилсалициловата киселина.

▲ Изследвания на биологично активни вещества от растителен произход

В статия 15 се дискутират резултатите от изследване на етиалацетатен сух екстракт, извлечен от надземната част на вида *Astragalus corniculatus* Bieb., многогодишно тревисто растение от сем. Fabaceae, стръковете на които са богати на флавоноиди (Илина Кръстева, Ст. Николов, 2008). Изолирани и изследвани са 7 биофлавоноида. Установено е, че екстрактът е нетоксичен при р.о. приложение на мишки и при модели на циркулаторна хипоксия има антихипоксична активност.

В следваща експериментална серия обект на изследване е ксантоноидът *мангиферин*, изолиран от вида *Hypericum aucheri* Jaub. (сем. Hypericaceae). Доказано е, че той при орално приложение е практически нетоксичен за бели мишки и притежава антидепресивна активност, свързана с MAO-A инхибиращо действие, което е установено посредством изследване върху чернодробни митохондрии (16, 50). Антидепресивният му ефект е свързан с повлияване на допаминергичната и серотонинергичната медиация в ЦНС. Тези данни обогатяват фармакологичната характеристика на мангиферина, за който има литературни данни още за наличие на противовъзпалителна¹, антиоксидантна, противомикробна и хипогликемична активност. От други автори е доказана антидепресивна активност и на екстракти от стръковете на *Hypericum perforatum* L. (*St. Jons Wort*). Тя обаче се свързва с наличието на биофлавоноида хиперицин, съдържащ се във фитоантидепресантите Esbericum®, Laif® и Remotiv®. В този смисъл определен научен интерес при бъдещи изследвания представлява сравнителното изследване на антидепресивната активност на мангиферина и хиперицина, както и фармакокинетичното им проучване за влияние върху активността на цитохромите.

▲ Фармакологично повлияване на някои исхемични и шокови състояния

Създаден е *експериментален модел на шок* на нормотензивни плъхове линия Wistar-Kyoto, като под пентобарбиталова анестезия в горната мезентериална вена, в непосредствена близост до v. portae, е инжектиран Ethibloc (натриев амидотризоат). Той предизвиква механична тромбоза на голям брой кръвоносни съдове с последваща некроза на 1/4 до 1/3 от чернодробните тъкани (2). Установено е, че спланхниковата област и черният дроб имат съществена роля в патогенезата особено на спланхниковия шок, а също че *активността на серумните хепатални ензими се оказва най-чувствителният клинично-лабораторен показател* за определяне степента на развиващите се морфологични увреждания. В статии 3–6, отразяващи проведени в Япония опити, на които д-р Николова е съавтор, се дискутират перфлуорокарбоните, чиито емулсии могат

¹ Ламбев, И., Н. Павлова, И. Крушков, П. Манолов. Проучване на противовъзпалителната активност на мангиферин, изолиран от *Colladonia triquetra* L. *Пробл. вътр. мед.*, 8, 1980, 109–115).

да пренасят кислород подобно на кръвната плазма, но в по-слаба степен. Поради това те са разработвани като възможни заместители на кръвта при исхемични шокови и други животозастрашаващи състояния. В опити на плъхове д-р Николова изследва възможността за използване на *перфлуорокарбони* при остра анемия, исхемия, мозъчна хипоксия и др.

При опити с плъхове линия Wistar-Kyoto, третирани с ендотоксин на *E. coli* (60 mg/kg i.v.) тридесет минути по-късно е инфузиран венозно (2 ml/min) японски перфлуорокарбон с условното име FC-43 (Green Cross Corp., Osaka). Установено е, че този флуорокарбон предотвратява развитието на шок и елиминира в 98% ендотоксина на *E. coli*. Това е доказано чрез изследване на ендотоксиновия клирънс, алкално-киселинното равновесие, кръвната глюкоза и нормализирането на венозния кислороден градиент, възстановяване на серумните нива на трансминазите и значително намаляване хеморагичните и некротичните епителни промени на тънкото черво.

*Тази серия експерименти представлява интерес особено от методична гледна точка. Трябва да отбележим обаче, че в наше време изследванията на перфлуорокарбоните като кръвни заместители се преосмисля. Поради тяхното силно ендокринно инхибиращо действие те потискат биосинтезата на естрогени, в резултат на което ускоряват настъпването на менопаузата, развитието на ССЗ и остеопороза. Освен това при наличие на генетична предиспозиция (дефицит на гл-6-ФДГ) използването на емулсогени, които са ПАВ, за емулгиране на перфлуорокарбоните крие хемолитичен риск. Сега изследванията на учените са насочени към използване на силно флексибилни хидрогелни (желеподобни) наночастици с размер 0.006 микрометъра. Те проникват през стеснените капилляри, но все още не е доказано, че могат да пренасят кислород. Други изследователи целят да получат кръв от стволови клетки, взети от пъпната връв, а трети – да отгледат еритроцити от ембриони, останали при *in vitro* оплождане.*

(3) КЛИНИЧНО-ФАРМАКОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Изследвани са 10 пациента с нефролитиаза и силни уретрални колики поради остра конкрементна обтурация на уретралния лумен (1). След проведена литотрипсия при тях е приложен венозно *глюкагон*. От проучването са изключени болни с хипергликемия. Установено е, че 15 до 20 min след инжектиране на глюкагон болката и дискомфортът при всички наблюдавани пациенти се облекчават значително, което се обяснява със засилване на ГФ и диурезата и известен спазмолитичен ефект на този аминокиселинен гликопептид. Публикацията е цитирана 6 пъти в чуждестранни списания.

(4) МОНОГРАФИИ

Д-р Николова участва в разработване на **9 глави** като съавтор на монографията „*Наркотици: медикобиологични и социални аспекти*” (2006) под редакцията на Н. Данчев, М. Мичева и Р. Овчаров. В 3 от тях е първи и в 6 – втори автор. Тя компетентно и обобщено представя историята на наркотиците, тяхното разпространение в различни страни (вкл. у нас), възможните рискове за индивидуалното и социалното здраве от тяхното използване, ролята на невромедиаторите и рецепторите за развитие на лекарствена зависимост и др. Специално внимание отделя на кофеиновата интоксикация.

(5) ОБЗОРИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

Д-р Николова **обобщава в съавторство литературни, а в редица случаи и собствени данни в сатии с обзорен и научно-приложен характер.** В тях се дискутира антиоксидантната, антихиперхолестеролемичната и антинеопластичната активност на фитина (24), фармакотерапевтичното повлияване на болестта на Алцхаймер (18, 29, 42, 45), подлежащите на

мониториране антибиотици (19, 30), злоупотребата с психотропни средства (39), предимствата на генеричните лекарства (31, 32) и прилагането на ОТС лекарствата (44).

(6) УЧЕБНИЦИ И РЪКОВОДСТВА

Д-р Николова е **автор и/или съавтор на 3 учебника и 1 фармакотерапевтично ръководство с общо 36 участия**. В тях тя с голяма вещина описва редица съвременни групи лекарства, както и фармакотерапията на някои социално-значими заболявания. Тя е:

▲ Втори автор с *24 участия* във «*Фармакология – II част*», учебник за студенти и специализанти по фармация (2003) под редакцията на М. Караиванова, Н. Данчев и С. Константинов. В този учебник д-р Николова разработва следните глави: общи анестетици, локални анестетици, централни миорелаксанти, хипнотици, анксиолитици, морфиномиметици, антиконвулсанти, лекарства, повлияващи различни невродегенеративни заболявания (паркинсонова болест и др.), ноотропи, психостимуланти, психозомиметици, вегетотропни средства, периферни миорелаксанти, диуретици и всички хормоноактивни средства.

▲ Втори автор в *3 раздела* на клиничното ръководство «*Фармакотерапия за фармацевти*» (2005), озаглавени: «Безсъние – фармакотерапевтични насоки», «Артериална хипертония – терапевтични подходи и лечение» и «Захарен диабет – терапевтични подходи и лечение». И тук д-р Николова проявява висока информираност, яснота и простота на изложението.

▲ Съавтор със общо *9 участия* във «*Фармакология*» (2009 и 2010), учебник за студенти и специализанти по хуманна медицина под редакцията на Ив. Ламбев и Н. Бояджиева. В 7 от участията си е първи автор. В двете издания на този учебник д-р Николова развива фармакологията на лекарствата за лечение на хорейта на Хънтингтон, болестта на Алцхаймер, мултиплената и латералната амиотрофична склероза и исхемичния мозъчен инсулт. Тя показва способност за анализ, синтез и обобщение на литературните данни, които представя прецизно, лесно разбираемо и съвременно.

(7) НАУЧНА АКТИВНОСТ

Д-р Николова проявява висока научна активност, обхващаща:

▲ Участие в научни форуми. Приложен е списък на 22 резюмета (13 на български и 9 на английски език). Последните са изнесени в чужбина (Гърция, Румъния, Турция и др.).

▲ Участие в 6 научно-изследователски гранта към Медицински университет – София, свързани с изследване на новосинтезирани оригинални деривати на валпроевата киселина (1993), новосинтезирани кумарини (1999), метилксантини (2000), пиролидини и пиперазини (2002), вещества с антидепресивна активност от природен и синтетичен произход (2004). Участва в грант за разработване на модели за фармакотерапия на артериалната хипертония (2009).

▲ Участие в 7 научно-изследователски проекта по *договорни теми с фармацевтичната промишленост* у нас, свързани с разширяване на фармакологичната и токсикологичната характеристика на цитизин, никотин (2006), вулнозан (2010) и тетоткс (2011) и обогатяване на данните, включвани в тяхната кратка характеристика, с което се улеснява пререгистрирането им у нас и други страни.

▲ Член е на Специализираната комисия по растителни продукти към ИАЛ от 25.06.2007 г. до момента.

▲ Член е на Специализираната комисия по хомеопатия към ИАЛ от 30.11.2007 г. до момента.

▲ Член е на НМД по фармакология, фармация и токсология.

III. УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Документално е потвърдено, че:

▲ През последните 2 г. д-р Николова има почти двойна наднормативна годишна учебна натовареност с практически упражнения по фармакология със студенти по фармация (средно 685 часа/годишно при норматив за асистент 360 часа). Освен това изнася по 20 часа лекции годишно.

▲ Участва в семестриални изпитни комисии със средно по 109 часа на година.

▲ Води самостоятелен СИД «Хомеопатия», включващ 60 часа (по 30 часа лекции и практически упражнения).

▲ През периода 2002–2008 г. разработва и участва в СИД «ОТС продукти и хранителни добавки».

▲ Съавтор е в 3 учебника по фармология и 1 клинично ръководство с общо 36 участия.

▲ Разработва и ежегодно актуализира лекционния курс и тестовете по фармакология за българско и англоезично обучение по фармакология за студенти по фармация.

▲ Перфектното владение на английски език допринася за активното участие на д-р Николова в англоезичното обучение по фармакология на чуждестранни студенти във ФФ.

▲ От 2008 г. до момента е изнесла 58 часа лекции и 84 часа упражнения по фармакология на кинезитерапевти в НСА «В. Левски», София.

▲ През периода 2001–2011 г. д-р Ирина Николова е била ръководител в Катедрата на 5 специализанта на 6-месечен модул «Експериментална фармакология».

През периода 1995–2011 г. тя е ръководила в Катедрата 13 студенти по фармация, които успешно са защитили дипломни работи.

▲ Разработва и участва в лекционния курс по продължаващо обучение на фармацевти в съответствие с програмите на Софийските аптеки по актуални фармакологични въпроси.

▲ В продължение на 3 г. изнася общо 130 лекционни часа по фармакология по линията на обучение на нефармацевти по фармация с фармацевтични производители в България.

▲ Съавтор е на мултимедийни лекции пред научни прояви у нас по линията на летните и зимни университети за ОПЛ. Участва с лекции в интернет-сайтове (www.medpharm-sofia.eu и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Представените научни трудове на д-р Ирина Николова напълно покриват качествените и надхвърлят 2.5 пъти количествените критерии по ЗРАС за заемане на академичната длъжност «доцент» във ФФ на МУ – София. Обучението на дипломанти, специализанти и годишната ѝ учебна натовареност превишават повече от три пъти изискванията за хабилитиран преподавател. Нейната компетентност по фармакология, токсикология, фармакотерапия и хомеопатия и педагогически качества са на високо професионално равнище. Всичко това ми дава **основание**, отчитайки още развитието, научните изяви, владенето на няколко чужди езика, ерудицията и завоювания личен авторитет, **убедено да препоръчам на почитаемото научно жури да признае достойнствата и да избере гл. ас. д-р Ирина Николова Николова, дм за «доцент» по научната специалност «фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)»** към Катедрата по фармакология, фармакотерапия и токсикология на Фармацевтичен факултет при Медицински университет – София.

София, 03.10.2011 г.

Доц. д-р Иван Ламбев, дм: 