

РЕЦЕНЗИЯ

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

ОТНОСНО: Процедура за заемане на академичната длъжност „Доцент“ по научната специалност „Фармакология“ (03.01.24), професионално направление „7.1. Медицина“ и област на висше образование „7. Здравеопазване и спорт“ в катедрата по „Експериментална и клинична фармакология, дерматология и венерология“, сектор „Експериментална и клинична фармакология“ на Медицински факултет, МУ – Плевен

I. ПРОЦЕДУРНИ ВЪПРОСИ

Конкурсът за настоящата процедура е обявен в ДВ, бр. 16/19.02.2013 г. Самата процедура е съобразена със ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ, чл. 82 и чл. 94 от Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – Плевен, Решение на Академичния съвет (Протокол № 4/22.04.2013 г.) на МУ – Плевен и Заповед № 862/24.04.2013 г. на Ректора на същия Университет. В конкурса участва един кандидат: **гл. ас д-р Галя Цветанова Ставрева–Маринова, дм.**

II. ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ И КАЧЕСТВА

Д-р Г. Ставрева–Маринова завършва средно образование в математическа гимназия „Г. Милев“ гр. Плевен през 1979 г., а висше – хуманна медицина във ВМИ – Плевен през 1985 г. (диплом № 001145). От 1979 до 1985 г. е ординатор във Вътрешно отделение на Районна болница – гр. Никопол. В Катедрата по фармакология работи от 1990 г. Специалист е по фармакология от 1994 г. (диплом № 42845) и специализант по клинична фармакология (книжка № 00692 – Щ). Избрана е за ст. ас. през 1995 г., а за главен – през 2003 г. През м. Декември 2012 г. ѝ е присъдена ОНС «Доктор» по научната специалност «Фармакология» (диплом № D 0016). Владее *английски и руски език*. Притежава *значителни компютърни умения*. Редактор-координатор е на научното списание «*Journal of Biomedical and Clinical Research*» на МУ – Плевен. Омъжена е. Има дъщеря и син.

III. НАУКО-МЕТРИЧНИ КРИТЕРИИ

1. Научна дейност

Общият брой реални публикации на д-р Г. Ставрева е 74. От тях в реферативни чуждестранни списания са публикувани 11 статии; в български научни списания – 20; статии, публикувани в рецензирани научни сборници на научни звена или доклади от научни прояви, издадени в пълен текст с книгопис и резюме на английски език – 19 у нас и 11 в чужбина; участие в монографии – 1 (със 7 глави) и 2 лекарствени справочника; участие в учебници и учебни помагала – 11. В 26 публикации (= 42.6%) тя е първи автор и в 15 (= 24.6%) – втори автор. Осемнадесет статии (= 29.5%) са публикувани в списания с IF. Общият IF на д-р Г. Ставрева е 37.885, а индивидуалният IF е 10.757. Общият брой цитирания е 33, от които 32 в български научни списания и 1 в западно списание. *Научно-изследователската дейност* на д-р Г. Ставрева има многостранен характер. Основните **направления и приноси** се свеждат до няколко основни направления.

А. Експериментални проучвания на моторни отговори и фармакология на невро-медиаторни механизми, контролиращи мотилитета в колоректоаналната област на плъх (№№ I.1, I.2, I.3, I.4, I.5, I.6, I.7, I.8, I.9, I.10, I.11, I.18, I.30, I.31, I.34, I.35, I.74, I.75, I.76 и II.33). Тези приноси са свързани с темата на дисертационния труд.

▲ Проучени са неописани в достъпната литература модулаторни моторни отговори на ринг-препарати, изолирани по циркуларна ос от аноректум на плъх върху оригинално разработен експериментален *in vitro* модел.

▲ Установена е доминиращата роля на лонгитудиналния мускул във функционалната координация на активността на лонгитудиналния и циркуларния мускул в моторните отговори на изолирани препарати от цялостен аноректум и колон на плъх. Доказано е, че холинергичната медиация е по-изразена от нитрергичната в лонгитудиналната гладка мускулатура.

▲ Установени са функционално различни ректоанални пътища, участващи в осъществяване на низходящия отговор на анален канал в цялостен аноректум на плъх.

▲ Чрез хистохимични и имунохистохимични изследвания е показано наличие, различно разпределение и различна плътност на нервни структури, съдържащи никотинамид аденин динуклеотид фосфатдиафороза, холинацетил трансфераза, SP, АТФ-синтаза в миентерален сплит и между гладкомускулните влакна в ректоаналната област на плъх. Получените морфологични данни подкрепят механографските резултати за участие на ACh, SP, азотен оксид и АТФ в двигателната активност на аноректума на плъх.

Б. Проучвания върху различни експериментални модели на белодробна токсичност, индуцирана чрез интратрахеално въвеждане на амиодарон или блеомицин и фармакологичното ѝ повлияване (№№ I.12, I.13, I.14, I.15, I.16, I.17, I.26, I.28, I.29, I.33, I.36, I.50, I.52, I.53, I.70, I.71, I.72, I.73, II.20, II.21, II.22, II.23, II.24, II.28, II.29, II.30, II.31 и II.32).

▲ Установено е, че двукратното интратрахеално въвеждане на разтвор на амиодарон с пониска концентрация е по-подходящ експериментален модел за получаване на белодробна фиброза при плъхове в сравнение с еднократно интратрахеално въвеждане на по-концентриран разтвор на същия препарат.

▲ За пръв път за характеризирание на динамиката на възпалението и деструктивните процеси при амиодарон-индуцирана белодробна токсичност са изследвани серумните нива на IL-6 (проинфламаторен цитокин), IL-10 (антиинфламаторен цитокин), анти- α -еластинови и анти-тропоеластинови антитела. Установено е, че острите възпалителните процеси са най-силно проявени в ранната фаза (от 3-ия до 5-ия ден след въвеждането на амиодарон) и отзвучават към 10-ия ден. Тези показатели, заедно с определяне на концентрацията на хидроксипролин и колаген (маркери за фиброза) в белодробен хомогенат, дават основание да се обособят възпалителна (от 3-ия до 10-ия ден) и фибротична (след 10-ия ден) фаза в динамиката на амиодарон-предизвиканата белодробна токсичност

▲ Доказано е, че началният възпалителен отговор и последващата амиодарон-индуцирана белодробна фиброза се потискат от prednisolone, приложен обаче през възпалителната фаза.

▲ Установено е, че тирозин киназният инхибитор и антипролиферативен агент imatinib, прилаган през фибротичната фаза, намалява натрупването на колаген и отслабва белодробната амиодарон-индуцирана фиброза.

▲ Установени са протективни ефекти на α -токоферола и на новосинтезирани антиоксиданти върху пропускливостта на капиляро-алвеоларната бариера, възпалителния отговор и амиодарон-

индуцираната белодробна фиброза.

▲ Установен е противовъзпалителен и антиоксидантен ефект на плодов сок от *Aronia melanocarpa*, съдържащ процианиди, биофлавоноиди и фенолни киселини, върху амиодарон-индуцираната белодробна токсичност.

▲ Доказано е, че антиоксиданта 21-аминостероид U-74389G има протективен ефект върху експериментален модел на белодробна токсичност, предизвикана посредством интратрахеално въвеждане на цитостатичния антибиотик блеомицин.

▲ Проучен е ефектът на новосинтезирани антиоксиданти върху експериментален модел на бронхиална астма при мишки, предизвикана чрез небулизация на яйчен белтък.

▲ Установен е позитивен ефект на L-2-окситиазолдин-4-карбонова киселина (прекурсор на глутатиона) върху основни ензими на белодробната антиоксидантна защитна система при експериментален модел на бронхиална астма при мишки.

В. Проучвания върху новосинтезирани в БАН аналози на енкефалина и даларгина (№№ I.19, I.25, I.27, I.51, II.3, II.4, II.5, II.8, II.17, II.25 и II.27).

▲ *In vitro* са изследвани ефектите на канаванинови производни на левцин-енкефалина и даларгина върху таргетни органи за опиоидна активност – *ileum* на морско свинче и *vas deferens* на мишка и плъх. Направено е сравнение с хомоложните пептиди. Установено е, че канаваниновата субституция в молекулата на Leu-енкефалина и даларгина повишава биологичната активност на аналозите.

▲ Фармакологично е повлияна експериментална улцерогенеза от вещества с опиоиден механизъм на действие (даларгин, Csn^6 -даларгин, Leu-енкефалин и Csn^6 -Leu-енкефалин). Изследванията са проведени върху различни модели на стомашна язва при плъхове. Даларгин и Csn^6 -даларгин показват улцеропротективен ефект, съпоставим с този на циметидина. Това най-вероятно се дължи на нормализиране на стомашната моторика и хиперацидитет чрез повлияване на периферните опиоидни рецептори, защото ефектът се блокира при претретиране с пълния морфинов антагонист налоксон.

▲ Проучен е аналгетичният ефект на новосинтезирани аналози на левцин-енкефалин с инкорпориран на втора позиция в молекулата $\text{Cys}(\text{O}_2\text{NH}_2)$ остатък (Cys^2 -Leu-енкефалин) или L-cavanavine (Csn^2 -Leu-енкефалин) и техния модулиращ ефект върху стрес-индуцирана аналгезия при плъхове. Cys^2 -Leu-енкефалин, Csn^2 -Leu-енкефалин и Leu-енкефалин имат статистически значим обезболяващ ефект при интактни плъхове, който се антагонизира при претретиране с налоксон. Доказано е, че опиоидната система участва в стрес-индуцираната аналгезия, тъй като налоксонът я потиска. Изследваните пептиди сигнификантно потискат стрес-индуцираната аналгезия, което предполага, че те имат антистресов ефект.

Г. Проучвания върху лекарствената ефективност, безопасност и фармакоикономика (№№ I.20, I.21, I.22, I.23, I.24, I.41, I.47, I.48, I.49, I.68, I.69, II.7, II.9, II.10, II.11, II.12, II.14, II.15, II.18 и II.26).

▲ Проведено е проспективно 6-месечно фармакоепидемиологично проучване на НЛР, довели до хоспитализация или развили се в хода на болнично лечение. Изследвани са пациенти в клиниката по гастроентерология и клиниката по нефрология и хемодиализа при УМБАЛ – Плевен. НЛР са регистрирани при 17.04% от болните. Относителният дял на пациентите, хоспитализирани по повод НЛР, е 2.68% като при 67% основна причина е кървенето от СЧТ, предизвикано от НСПВЛ. Честотата на НЛР, предизвикана от антимикробни лекарства по време

на болничния престой, е 4.74%. Преобладават НЛР, свързани с фармакодинамиката, което ги определя като предвидими – тип А, с възможност за предотвратяването им.

▲ Проучена е клиничната и фармакоикономическата ефективност на цефтриаксон, цефамандол и цефазолин, използвани за предпазване от постоперативни раневи инфекции при болни, подлежащи на артериални реконструкции в клиниката по съдова хирургия на МБАЛ – Плевен. Оказва се, че периоперативната профилактика с трите антибиотика е еднакво ефективна. Съотношението разходи-ползи обаче показва, че цефалоспоринът от първо поколение цефазолин е подходящ за превенция на раневи инфекции при болни с артериални реконструкции по отношение на ефикасност, безопасност и цена.

▲ Установена е оптимална стратегия за антимикотична профилактика при болни с неутропения и хематологични малигноми чрез оценка на финансовите разходи на два биоеквивалентни лекарствени продукта на триазоловия антимикотик флуконазол – Diflucan® (Pfizer) и Fungolon® (Balkanpharma). Разход-минимум (cost-minimization) анализът показва, че използването на Fungolon® е подходяща разход-спестяваща алтернатива за противогъбична профилактика.

▲ Посредством анализа цена-ефективност са сравнени два терапевтични режима за амбулаторно лечение на пациенти с хроничната артериална недостатъчност на крайниците стадий IIА и IIБ. Клиничната ефикасност на лечението със soludexine (Vessel Due F®, CSC Pharmaceuticals) и pentoxifilline (Trental®, Aventis) е съпоставима, но цена-ефективност съотношението е по-благоприятно при използване на pentoxifilline.

▲ Направен е фармакоикономически анализ на терапия с хепарин и ниско молекулярен хепарин при пациенти с дълбока венозна тромбоза. Съотношението цена/ефективност при Heparinum-Natricum (Balkanpharma) е по-добро в сравнение с Fraxiparine® (GlaxoSmithKline), въпреки допълнителните разходи за изследвания и овладяване на кървене.

▲ Оценени са контрола на болката, постоперативния стрес и модулирането на имунния отговор при използване на pethidine, parecoxib sodium или ketoprofen в комбинация с опиоида за постоперативно обезболяване след абдоминални хистеректомии. Доказан е адекватен контрол на болката, еднопосочно моделиране на имунния отговор и отсъствие на НЛР при трите терапевтични схеми, което позволява използване на комбинираните схеми с цел намаляване на дозата на опиоида.

▲ Проучени са ефективността и качеството на живот при лечение с amisulpride на пациенти с незадоволителен терапевтичен отговор на други антипсихотици. Amisulpride (Solian®; Sanofi-Aventis) ефективно повлиява симптомите на шизофрения при пациенти с недостатъчен терапевтичен отговор на конвенционални и други атипични невролептици.

▲ Проучена е клиничната ефективност и безопасност на iloprost (Ilomedin®; Shering) при пациенти с хронична артериална недостатъчност на крайниците в III и IV стадий. Установено е, че за периода на 6-месечно проследяване при 88.8% от тях има съществено подобряване на субективните оплаквания и обективната находка, като терапията с простагландиновия аналог се явява алтернатива на ампутацията.

Д. Изследвания в областта на медицинското образование и някои социологически проблеми на здравеопазването (№№ 1.38, 1.39, 1.40, 1.42, 1.43, 1.44, 1.45, 1.54 и II.16).

▲ Анализирани са дидактични изпитни тестове по фармакология според тяхната трудност, дискриминативност и наличие на дистрактори („подвеждащи” отговори). Апробираните и

покриващи доцимологичните изисквания изпитни тестове заедно с практически и теоретичен изпит осигуряват по-прецизна оценка на знанията и уменията на студентите.

▲ Оценени са уменията на студенти по медицина от V курс, формирани в процеса на проблемно-базирано обучение по клинична фармакология, съобразено с утвърдената концепция на СЗО за избор и назначаване на рационално лекарство. Проучванията показват силните и слабите страни в преподаването и обучението и са база за оптимизиране на адекватността и валидността на използваните клинични случаи.

▲ Проведено е социоемпирично изследване сред студенти във всички български медицински висши училища относно тяхната идея, разбиране и отношение към хомеопатията като алтернативен лечебен метод. Студентите са информирани и високо мотивирани за изучаване на хомеопатия, което подкрепя необходимостта от факултативно изучаване на клинична хомеопатия в програмите на медицинските университети.

▲ Проучвани са различни аспекти на информираността за значението на отделните фактори за здравословен начин на живот и здравно поведение. Констатирано е, че са нужни по-нови и по-ефективни форми на здравно възпитателна дейност за формиране на адекватно здравно поведение като акцента падне на работата сред младите възрастови контингенти.

2. Научна активност

Д-р Ставрева прилага 44 резюмета на научни прояви у нас, публикувани в непълнен размер, без книгопис в списания или сборници. Тя документира 9 участия в научно-изследователски проекти (15.05.1996 г., № 17/2005 г., № 11/2006 г., № 8/2007 г., № 14/2007 г., № 6/2008 г., № 11/2008 г., № 25/2009 г., № 20/2011 г. и № 20/2012 г.), финансирани от бюджета на МУ – Плевен. В 4 от проектите е водещ изследовател.

3. Членство в научни дружества

Българско научно дружество по фармакология
Българско научно дружество по клинична фармакология
Българска медицинска хомеопатична организация

4. Участие в редколегии

Д-р Галя Ставрева е уважаван редактор-координатор на научното списание *«Journal of Biomedical and Clinical Research»* на МУ – Плевен още от неговото създаване.

IV. УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Учебно-преподавателският трудов стаж на д-р Г. Ставрева е 22 г. и половина. **Според удостоверение № 313/27.03.2013 г. на МУ – Плевен** през последните три години общата реализирана учебна натовареност на д-р Г. Ставрева със студенти по фармакология е 1684.70 учебни часа, които съответно по години се разпределят по следния начин: учебна 2009/10 г. – 577 часа, учебна 2010/11 г. – 593.50 часа и учебна 2011/12 г. – 514.20 часа. Нейната учебна натовареност превишава с 55% нормативната (360 учебни часа годишно).

Д-р Ставрева притежава голям педагогически опит. Тя участва активно при провеждане на практически упражнения и семинари в **българоезиковото обучение по фармакология** на студенти по медицина 6-ти и 7-ми семестър, по **клинична фармакология** на студенти по медицина 10-ти семестър и по фармакология на колежани по медицинска рехабилитация и ерготерапия. Обучението по клинична фармакология е проблемно-базирано.

Д-р Ставрева участва активно в **англоезиковото обучение по фармакология** на студенти по медицина 6-ти и 7-ми семестър от учебната 1999–2000 г. и по **клинична фармакология** на студенти 10-ти семестър от учебната 2000–2001 г.

Тя изнася по 2 лекции годишно по фармакология на студенти по медицина БЕО и АЕО, а също по 2 лекции на година на колежани рехабилитатори и ерготерапевти. Лекциите си онагледява мултимедийно. Участва в издаването на 11 учебници и учебни помагала с 27 глави (едната от които на английски език), 13 тематични теста по фармакология за студенти по хуманна и дентална медицина и в 2 лекарствени справочника. Разработените от д-р Г. Ставрева фармакологични теми са информативни, представени са ясно и отразяват съвременните фармакологични постижения. Д-р Ставрева участва и в специализиран интернет-сайт (www.medpharm-sofia.eu) за студенти от медицинските ВУЗ'ове.

Тя разработва и текущо актуализира конспекти, тезиси и тестове за практически упражнения, колоквиуми и изпитите по фармакология. Разработва редица клинични случаи за практически упражнения по клинична фармакология за студенти медици БЕО и АЕО. Участва в разработване на учебни програми по фармакология за студенти по медицина БЕО и АЕО и за колежани (медицински сестри, акушерки, ерготерапевти, помощник-фармацевти), а също програми по клинична фармакология за студенти медици БЕО и АЕО. Участва в провеждането на практическия изпит по фармакология и по клинична фармакология. Спечелила си е заслужен авторитет сред преподавателите и студентите.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*Комплексната оценка показва, че гл. ас. д-р Г. Ставрева–Маринова надхвърля значително изискваните качествени и количествени наукометрични и учебно-преподавателски критерии на Закона за развитие на академичния състав в РБ и на Правилника за развитие на академичния състав в МУ – Плевен за заемане на академичната длъжност **«Доцент»** по научната специалност „Фармакология“ (03.01.24), професионално направление „7.1. Медицина“ и област на висше образование „7. Здравеопазване и спорт“. Нейният богат опит и изследователски възможности в областта на фармакологията я очертават като ерудиран учен и преподавател с голям авторитет сред колегите в МУ – Плевен.*

*Всичко това ми позволява уверено да предложа на членовете на почитаемото научно жури да гласуват положително за заемане на академичната длъжност **«Доцент»** по научната специалност „Фармакология“ (03.01.24) от д-р Галя Цветанова Ставрева–Маринова в сектор „Експериментална и клинична фармакология“ на Медицински факултет, МУ – Плевен.*

София, 28.05.2013. г.

Рецензент

(Доц. д-р Ив. Ламбев, дм)