

СТАНОВИЩЕ

от проф. Кръстена Тодорова Николова, дф– МУ „проф. д-р Параскев Стоянов”-Варна
на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика
професионално направление 4.2. Химически науки

докторска програма Органична химия

Автор: Миглена Златкова Милушева

Тема: Синтез на нови спазмолитици, повлияващи паметови функции при експериментални животни

Научни ръководители:

доц. д-р Стоянка Николова Атанасова- ПУ „Паисий Хилендарски“

доц. д-р Илияна Стефанова-Кънчева – МУ Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Със заповед № РД-22-1184/15.05.2025г. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски” (ПУ) съм определена за член на научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „Синтез на нови спазмолитици, повлияващи паметови функции при експериментални животни“ за придобиване на образователната и научна степен ‘доктор’ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, 4.2. Химически науки, докторска програма „Органична химия“ към катедра „Органична химия“ на Химически факултет. Автор на дисертационния труд е **Миглена Златкова Милушева** –редовен докторант към катедра “Органична химия“ на Химичен факултет с научни ръководители доц. д-р Стоянка Николова Атанасова от ПУ „Паисий Хилендарски“ и доц. д-р Илияна Стефанова-Кънчева от МУ-Пловдив.

Представеният от Миглена Златкова Милушева комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Чл.36 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на ПУ, включва следните документи:

- Молба до Ректора на ПУ за разкриване на процедурата за защита на Дисертационен труд;
- Автобиография в европейски формат;
- Протокол от предварително обсъждане;
- Становище от научните ръководители;
- Дисертационен труд;
- Автореферат на български и английски език;
- Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи, приноси и резултати по темата на дисертацията;
- Справка за съответствие на минималните национални изисквания и на правилника на Химичен факултет на ПУ „Паисий Хилендарски“ за получаване на образователна и научна степен „доктор“;
- Списък на научните публикации по темата на дисертацията;
- Копия на научните публикации;

Докторантката е приложила 3 публикации, които са в реферирани международни издания с квартил Q₁ с IF над 4. Прави впечатление, че Миглена Милушева е подготвила коректно документацията по процедурата. Всички справки са подписани и носят достоверна информа-

ция. Документите са подредени, а авторефератът и дисертационният труд са написани на разбираем и научно издържан език, без допускане на правописни грешки.

2. Кратки биографични бележки за докторанта

Миглена Златкова Милушева е редовен докторант по органична химия в Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ (отчислена с право на защита от 01.05.2025 г.), с активна изследователска дейност в областта на синтеза и фармакологичното профилиране на нови спазмолитици. Притежава магистърска степен по хранителна химия и бакалавърска степен по медицинска химия от същия университет. Понастоящем заема академичната длъжност асистент в Медицински университет – Пловдив, където води упражнения по химия на български и английски език. Професионалният ѝ опит включва и работа като технолог в индустрията и като клиничен лаборант.

Носител е на националната награда „Докторант на годината 2024“ и отличия за научни постижения. Владее английски език на ниво C1 и притежава широк спектър от комуникативни, организационни и технически умения, приложими в академичната и изследователската дейност.

3. Актуалност на тематиката

В дисертационния труд докторантката прави синтез и изследва новополучени хибридни производни на антрапиловата киселина с потенциална спазмолитична и невротропна активност. Темата е изключително актуална, обединяваща молекулярни, фармакологични и физиологични подходи за оценка на химични вещества, влияещи едновременно на гладка мускулатура и на централни (когнитивни) механизми. Поставените цели и задачи са ясно формулирани, научно обосновани и логично приложени и реализирани. Синтезирани са 18 хибридни съединения, които са охарактеризирани чрез спектрални методи като IR, ¹H-ЯМР ¹³C-ЯМР, оценен е фармакологичният профил чрез *ex vivo* експерименти върху изолирани тъкани от корпусната част на стомах на плъх с цел оценка на спазмолитичната активност и противовъзпалителен потенциал. Проведени са също *in vivo* изследвания върху паметовите функции при животински модели. Представеният дисертационен труд притежава научна и практическа стойност, отличава се с методологична прецизност, интердисциплинарен обхват и убедителни експериментални резултати. Като преподавател по биофизика, считам, че темата е напълно адекватна на съвременните научни тенденции, а докторантът демонстрира мултидисциплинарни знания и подход за тълкуване на получените резултати. Актуалността на изследванията се потвърждава и от огромния брой цитати (21) на авторските публикации на докторанта в базите данни Web of Science и Scopus.

4. Познаване на проблема

Докторантът задълбочено познава разглеждания научен проблем, както от химична, така и от биофизична перспектива. Въведението и обзорната част на дисертацията показват добра информираност относно съвременните разбирания за ролята на гладката мускулатура, медиаторните системи и невровъзпалителните процеси в патогенезата на функционалните гастроинтестинални разстройства и свързаните с тях когнитивни дисфункции. Особено вчертават правят разглеждането на компелкската регулация между чревния тракт и централната нервна система. Последният фак свидетелства за възможността за получаване на мултидисциплинарни връзки между биофизика и неврогастроентерология. Докторантката обръща внимание на мултикомпонентните регулаторни механизми, свързани с трансмембранна сигнализация и въздействието на малки органични молекули върху физиологични и биофизични параметри на тъканите. Използвани са огромен брой съвременни литературни източници (394), като всички от тях са на английски език и преобладаващо са тези от последните 10 години.

5. Методика на изследването

Използваните методи в дисертационния труд са съвременни и напълно съответстват на поставените цели и задачи. Има три основни нива на изследване - *in silico*, *ex vivo* и *in vivo*.

Чрез *In silico* анализ е направен предварителен подбор на молекули чрез молекулен докинг и са предвидени техните токсикологични профили и ADME параметрите, използвани за прогнозиране на фармакокинетичния профил на нови съединения още преди да бъдат

синтезирани . Използвани са синтетични методи, като са приложени коректни спектроскопски и хроматографски техники за структурна чистота и идентификация на новосинтезираните молекули. *Ex vivo* тестовете върху изолирана гладка мускулатура показват прецизен анализ на механизма на действие на съединенията. *In vivo* изследванията оценяват както противовъзпалителния ефект, така и повлияване на паметовите функции на клетките при експериментални животни. Приложените поведенчески тестове и физиологични модели разкриват задълбочено разбиране на взаимовръзките между периферната и централната нервна система.

Използваните методики са научно издържани, интердисциплинарни и подходящи за пълна предклинична оценка на фармакологичния потенциал на синтезираните съединения. Тя отразява добро познаване на биофизичните механизми на действие и утвърдени експериментални практики.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд на Миглена Златкова Милушева е обемен и добре структуриран с логическа научна последователност. Във всяка от неговите части е демонстрирано добро владение на материала, прецизно прилагане на методики и ясно формулиране на изводи. Работата е разделена на няколко основни глави, които обхващат всички етапи на изследването – от теоретичната постановка до практическия експеримент и аналитичната интерпретация.

В **уводната част** показва научната и обществена значимост на темата. Изтъква нуждата от създаване на нови спазмолитици с подобрена ефективност и намалени странични ефекти, използвани при функционални гастроинтестинални разстройства. Обоснована е и връзката между периферните гастроинтестинални процеси и централната нервна система, поставен е акцент върху възможността да се открият съединения с едновременно спазмолитично, противовъзпалително и невротропно действие.

Литературният обзор е обширен и задълбочен. Авторката демонстрира отлична информираност относно патофизиологията на синдрома на раздразненото черво и възпалителните заболявания на червата, ролята на невро-имунната регулация и чревната микробиота, както и механизмите на съществуващите фармакологични средства. Последователно е разгледана антраниловата киселина като фармакофорна единица, включително нейни производни с различна биологична активност. Специално внимание е отделено на концепцията за хибридни молекули и на потенциала на нестероидните противовъзпалителни средства, включително тяхното комбиниране с други фармакофори. Описани са приложимите предклинични модели за фармакологична оценка – *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, както и етични и регулаторни аспекти на експериментите с животни. Литературата е актуална, с множество източници от последните години, което придава съвременна научна стойност на дискусията.

Целта и задачите са ясно и точно формулирани. Основната цел е синтез на нови хибридни производни на антраниловата киселина и оценка на тяхната фармакологична активност – спазмолитична, противовъзпалителна, антимикробна и повлияваща паметови функции. Поставените задачи обхващат всички необходими етапи: от дизайна и *in silico* моделирането, през синтеза и структурната характеристика, до пълната биологична оценка.

В раздела **Собствените изследвания** е показано високо ниво на експериментална работа. Докторантката започва с *in silico* скрининг на потенциални хибридни съединения, базиран на фармакофорна модулация, молекулен докинг и прогнозиране на ADME и токсикологични свойства. След това следва синтез на избрани съединения по класически и модифицирани органични методи, последван от спектрална (ЯМР, ИЧ) и хроматографска характеристика. В биологичната част са проведени *ex vivo* тестове върху изолирана гладка мускулатура на лабораторни животни за оценка на спазмолитична активност и взаимодействие с фармакологични антагонисти. *In vitro* тестове оценяват противовъзпалителния и антимикробния ефект, а *in vivo* модели се използват за изследване на когнитивни функции чрез утвърдени поведенчески тестове. Комбинацията от методики позволява интердисциплинарна интерпретация – от химична структура до функционален физиологичен ефект.

В заключителната част са формулирани **изводи и оригинални приноси**, които синтезират постигнатото от докторанта. В работа успешно са идентифицирани нови съединения с подобър спазмолитичен профил от мебеверин, установяват се противовъзпалителна активност. Тези резултати не само потвърждават хипотезите, изказани в началото от докторантката, но и отварят перспектива за развитие на нови молекули с комбинирано терапевтично действие.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Практическата значимост на дисертацията е в няколко направления:

- Предложените съединения представляват реални кандидати за развитие на нови спазмолитици, с подобрен профил в сравнение с референтното вещество мебеверин.
- Част от тях проявяват допълнителни фармакологични ефекти – противовъзпалителни и когнитивно-защитни – което ги прави потенциално приложими при комплексни клинични състояния като синдрома на раздразненото черво и възпалителните заболявания на червата, където психосоматичните и възпалителни компоненти са тясно преплетени.
- Предложената методология може да служи като модел за бъдещи изследвания в областта на лекарствения дизайн.

Дисертационната работа има както **научна новост**, така и **практическа приложимост**, което я прави ценен принос към съвременната фармацевтична и биофизична наука.

8. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Публикационната активност на Миглена Милушева по темата на дисертационния труд е впечатляваща и отговаря напълно на утвърдените академични критерии за защита на докторска степен, дори ги надхвърля. По темата са публикувани 3 научни статии в международни списания с импакт фактор, индексирани в Scopus и Web of Science (Q1– *Biomedicines*, *IJMS*, *Molecules*, *Pharmaceuticals*). Докторантката е на първо място и в трите публикации, което ясно показва активното ѝ и водещо участие в разработването, провеждането и анализа на експерименталните изследвания. В публикуваните материали докторантът демонстрира не само експериментални умения, но и способност за самостоятелно интерпретиране на резултатите и формулиране на обосновани научни заключения.

Кандидатът има активно участие в 8 национални и 10 международни научни форуми, включително с доклади на конференции и симпозиуми. Особено впечатляващо е и участието ѝ в 5 научноизследователски проекти.

Личният ѝ принос се откроява ясно в процеса на синтез и подбор на молекулите, организацията и провеждането на биологичните експерименти, както и при подготовката и публикуването на резултатите. Нейната работа демонстрира висока степен на самостоятелност, научна зрялост и критично мислене – качества, които са съществена част от профила на успешен изследовател и бъдещ научен ръководител.

9. Автореферат

Авторефератът към дисертационния труд е оформен съгласно изискванията и отразява в синтезиран вид изследователската програма, теоретичните основи на дисертационния труд.

10. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Нямам забележки към съдържанието на представения дисертационен труд. Поради актуалността на посочената тематика и огромния експериментален материал препоръчвам в бъдещи време да се оформи като книга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд **съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката** и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ПУ „Паисий Хилендарски“.

Дисертационният труд показва, че докторантката Миглена Милушева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Органична химия 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 Миглена Милушева в област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, докторска програма Органична химия

10.06.2025 г.

Изготвил становището:

Проф. д-р Кръстена Николова