

РЕЦЕНЗИЯ

от професор д-р Гено Атанасов Ангелов д-р, Лесотехнически университет, факултет по Ветеринарна медицина, катедра Вътрешни незаразни болести, Патология и Фармакология, област на висше образование: 6. Аграрни науки и ветеринарна медицина; професионално направление: 6.4. Ветеринарна медицина; научна специалност: „Патология на животните”, определен съгласно Заповед № 301/ 18.05.2016 г. на Ректор на Лесотехнически университет за член на научното жури и избран за изготвяне на рецензия на първото заседание на научното жури, проведено на 26.05.2016 г.

относно конкурса за заемане на академичната длъжност "Професор", обявен в Държавен вестник, бр. 14 от 19.02. 2016 г. и в сайта на Лесотехнически университет за нуждите на катедра „Вътрешни незаразни болести, Патология и Фармакология”, в област на висше образование 6. „Аграрни науки и ветеринарна медицина”, професионално направление 6.4. „Ветеринарна медицина”, научна специалност “Патология на животните”

I. ОБЩА ЧАСТ

Като единствен кандидат в конкурса за заемане на академичната длъжност „Професор” за нуждите на катедра „Вътрешни незаразни болести, Патология и Фармакология”, в област на висше образование 6. „Аграрни науки и ветеринарна медицина”, професионално направление 6.4. „Ветеринарна медицина”, научна специалност “Патология на животните” обявен в Държавен вестник, бр. 14 от 19.02.2016 г. и в сайта на Лесотехнически университет, се явява доцент д-р Димитричка Йорданова Димитрова, от катедра „Фармакология, физиология на животните и физиологична химия” на Ветеринарномедицински факултет при Тракийски университет – Стара Загора.

Представените за оценка и рецензиране материали са в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, съобразени са с Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Лесотехнически университет – София, както и с препоръчителните критерии за оценяване на кандидатури за получаване на научни степени и длъжности по ветеринарна медицина за нуждите на ФВМ при ЛТУ.

1. Кратки биографични данни на кандидата

Доцент д-р Димитричка Йорданова Димитрова е родена на 27.11.1956 г. в гр. Разград. Средното си образование завършва в град Разград и през 1975 г. е приета за редовна студентка във Ветеринарномедицинският факултет на Висшия институт по зоотехника и ветеринарна медицина – гр. Стара Загора, който завършва през 1980 година. От началото на 1981 г. започва работа като ветеринарен лекар във ВИЗВМ – Стара Загора, а през 1987 г. става научен сътрудник по фармакология в Научноизследователския институт по антибиотици към НПК за антибиотици – гр.

Разград. От 1989 г. е избрана за редовен асистент в катедрата по Фармакология на Ветеринарномедицински факултет при ВИЗВМ – Стара Загора. През 1992 г. прераства в старши асистент, а от 1996 г. е главен асистент в същата катедра. През 2007 г. защитава дисертация за присъждане на образователната и научна степен “Доктор” по научната специалност „Фармакология” (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия) на тема: “Фармакологични и токсикологични проучвания на изоксазолил – пеницилиновите антибиотици – клоксацилин, диклоксацилин и флуклоксацилин при лабораторни и домашни животни”. В края на 2007 г. ѝ е присъдено научното звание “Доцент”. От началото на учебната 2015-2016 г. е хоноруван преподавател по дисциплините Фармакология и фармация и Фармакотерапия при Факултета по Ветеринарна медицина на Лесотехнически университет – София.

През приблизително 27 -годишният си преподавателски стаж доцент Д. Димитрова провежда практически занятия със студентите от III и IV курс по дисциплините Ветеринарномедицинска фармакология и фармация, а след придобиване на научното звание “ Доцент “ извежда и част от лекционните курсове по Ветеринарномедицинска фармакология, Фармация и Фармакотерапия. Имала е краткотрайни специализации във Всесъюзния научно-изследователски институт по антибиотици в Москва (1988 г.) и в немската фармацевтична компания “Bayer” (Wuppertal, 1995 г.)

Владее на добро ниво писмено и говоримо английски, френски и руски език. Има придобити технически умения и компетенции по MS/Windows, Word, Excel и Power Point, както и работа със специализиран фармакокинетичен и статистически софтуер. Член е на съюза на ветеринарните лекари в България и на Съюза на учените – клон Стара Загора. Допълнителната квалификация е доказана със съответните документи.

II. НАУЧНА ПРОДУКЦИЯ

1. Общо описание на представените материали

В настоящият конкурс доцент д-р Димитричка Й. Димитрова участва общо с 118 заглавия на научни статии и учебни помагала (вкл. дисертация и автореферат за ОНС “Доктор”). Седем заглавия, от така представените 118 броя (от №1 до №7) са свързани с дисертационния труд. Те са били рецензирани и не подлежат на повторно задълбочено разглеждане. От останалите 111 заглавия 6 броя представляват резюмета от участие в конгреси и конференции.

Представените от доц. Д. Димитрова научни трудове могат да бъдат групирани както следва:

А. До хабилитация на кандидатката за доцент

- Дисертация и автореферат за придобиване на ОНС «Доктор» (№ 1 и 2)
- Публикации, свързани с дисертационния труд - общо **4 броя** (№ 3,4,5,6 и 7)
- Публикации в научни списания – общо **42 броя** (№ 3,4,5,6,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17, 20,21,22,23,24,25,26,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,39,40,41,43,44,45,46,48,50,51,52)
- Публикации в сборници научни трудове на научни институти – **един брой** (42)
- Публикации в сборници от научни форуми(конференции, конгреси) – общо **8 броя** (7, 18,19,27,38,47,49,53,
- Отпечатани резюмета от участия в научни форуми – общо **4 броя** (№ 54, 55, 56 и 57)
- Научнопопулярни публикации – **един брой** (№ 58)
- Учебни помагала – **един брой** (№ 59)

Б. След хабилитация на кандидатката за доцент

- Монография – **1 брой** (№ 60) и свързаните с нея 18 публикации (от № 61 до № 78)
- Публикации в научни списания – общо **41 броя** (61,65, 68,69,70,71,72,73, 74,75,76,77, 78,79,80,83,84,87,88, 89,91,92,94,95,96,97,99,100,102,103,104,105,106,107,108,109,110, 111,112,114,115)
- Публикации в сборници научни трудове на научни институти – **един брой** (113)
- Публикации в сборници от научни форуми конференции, конгреси) – **общо 13** (62,63, 64,66,67,81,82,85,86,90,93,98,101)
- Отпечатани резюмета от участие в научни форуми – общо **2 броя** (№ 116-117)
- Учебници – **един брой** (№ 118)

От представените 118 научни труда 42 броя са на български език (от които 27 броя до първата хабилитация), едно на руски и 75 броя на английски език (от които 48 броя след първата хабилитация). От всички приложени публикации в списания с Импакт-фактор са отпечатани общо 26 броя (№№ 4,6,8,9,14,20,22,28,32,33,36,37,48,56,71,78,80, 83,88,89,92,94,95,97,99 и 104, от които 12 броя след първата хабилитация - 71,78,80,83, 88,89,92,94,95,97,99 и 104). Общият **IF** на научните публикации е **22,757**.

Доц. д-р Д. Димитрова е **самостоятелен автор в 17 броя** публикации (№№ 1,2,4, 5,7,11,12,18,22,23,25,26,49,58,60,71 и 82, като 3 от тях са след първата хабилитация - №№ 61,71 и 81); в **14 броя е с един съавтор** (№№ 3,13,16,20,27,30,35,42,50,56,61,63,64 и 87, като 4 от тях са след първата хабилитация - №№ 61,63-64 и 87); в **36 броя с двама съавтори** (№№ 6,10,14,17,19,21,24,37,38,39,40,44,45,55,62,65,67,72,73,74,75,76,77,78, 81,84,90-91,93,105-107,112 и 116), като 20 от тях след първата хабилитация - №№ 62,65,67,72,73,74,75,76,77,78,81,84,90,91,93,105,106,107,112 и 116); в **51 броя с трима и повече съавтори** (№№ 8-9, 28,31,32,33,34,36,41,43,46,51,52,53,54,57,59,66,68,69,70, 79,80,83,85-86,88,92,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,108-111,113,114,115,117 и 118, като 31 от тях след първата хабилитация - №№ 66,68,69,70,79,80,83,85,86,88,92,94, 95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,108,109,111,113,114,115,117 и 118). **Водещ автор** е в 50 научни труда (43 в научни списания и 7 в научно-тематични сборници); в 28 научни публикации е **втори автор**; в 23 научни труда е **трети и следващ автор**.

2. Отражение на научните публикации на кандидата в литературата (известни цитирания)

Описани и нагледно документирани са 157 цитирания, от които 134 след хабилитацията за доцент. В реферирани чуждестранни и наши научни списания и сборници от научни форуми е цитирана **87 пъти**; в нереперирани списания и сборници от научни форуми – **16 пъти**; в дисертации, монографии и учебни помагала – **54 пъти**. Значителен брой от цитиранията (общо 68) са свързани с фармакокинетиката и фармакодинамиката на енрофлоксацина и ципрофлоксацина при различни видове животни.

III. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДЕЙНОСТТА НА КАНДИДАТА

3.1. Учебно-педагогическа дейност (работа със студенти и докторанти)

Учебно-преподавателската дейност на доцент д-р Димитричка Димитрова е продължителна и богата. Двадесет и седем години, от които 19 като асистент и 8 години като доцент тя предава своя богат професионален научен и академичен опит и знания на студентите по ветеринарна медицина, практикуващите ветеринарни лекари и

младите научни работници. Водила е и понастоящем провежда практически занятия със студентите от III и IV курс по дисциплините Фармакология с фармация и Фармакотерапия. Като доцент извежда част от лекционния курс по тези дисциплини. Участва в провеждането на практическите и теоретичните семестриални изпити по тези дисциплини. Средната аудиторна заетост на кандидатката е 388 часа, от които 28 часа лекции и 360 часа упражнения. През учебната 2015 – 2016 г. е избрана за хоноруван доцент във ФВМ при Лесотехнически университет и извежда лекционния курс със студентите от III и IV курс по Фармакология с фармация и Фармакотерапия с хорариум от 160 часа, от които 140 часа аудиторна и 20 часа извънаудиторна заетост. Участвала е в разработването на учебните програми по Фармакология и фармация, утвърдени в учебния план на ВМФ при Тракийски университет, а като хоноруван доцент във ФВМ при ЛТУ актуализира учебната програма по Фармакотерапия. Като съавтор е участвала в написването на две учебни помагала (№ 59 и 118), а като самостоятелен автор – на една монография (№ 60).

Доц. Димитрова е научен консултант на двама докторани, единият от които през 2015 г. е защитил успешно дисертационния си труд.

3.2. Научна и научно-приложна дейност

Доц. Димитрова участва в конкурса общо с 118 научни труда, 59 от които са свързани с хабилитацията ѝ за доцент, а останалите 59 броя – след първото хабилитиране. В 17 от представените 118 научни труда тя е самостоятелен автор, в 50 – водещ, в 51 е на второ и следващо място. Общият **IF** на публикациите е **22,757**. Броят на цитиранията е 157.

Кандидатката е участвала в разработването на **27** научноизследователски проекта, от които 1 национален, а останалите 26 – финансирани от ВМФ на ТУ, фирми и други научни организации. На три от научните проекти доц. Димитрова е била научен ръководител. Като член на научната комисия за оценяване на научни проекти при ВМФ на ТУ тя е била рецензент на 5 научноизследователски проекта и 36 научни статии.

3.3. Внедрителска дейност

Независимо че не е представила документи за внедрителска дейност, в своята дългогодишна научноизследователска работа доц. Димитрова е била инициатор и съпричастна в налагането, внедряването и използването на редица нови, съвременни методи в областта на фармакологията, като: работа със специализирани биостатични и фармакокинетични програми; микробиологично определяне на лекарствени препарати в биологични течности.

3.4. Приноси (научни; научно-приложни и приложни)

Научната продукция на доц. Димитрова до хабилитацията ѝ за доцент (от № 1 до № 59) е била оценена положително от СНС, поради което не бих си позволил повторно да я анализирам. Оценката ми за приносите от научноизследователската дейност на кандидатката обхващат периода след хабилитацията ѝ за доцент.

Представената справка за научните приноси и резюметата на научните трудове дават ясна представа за цялостната научноизследователска дейност на доц. Димитрова, която може да бъде групирана в няколко научни направления:

3.4.1. Монография и научни публикации включени в нея

В публикуваната монография (№60) и включените в нея 18 научни публикации (от № 61 до № 78) е представена най-новата научна информация, изясняваща фармакокинетиката на някои антибактериални лекарствени продукти от групата на флуорираните хинолони (енрофлоксацин и пefлоксацин), макролидите (тилмикозин) и плеуромутилините (тиамулин) при различни видове домашни животни – овце, прасета, телета, пуйки, пилета, зайци, кучета и котки. Определени са остатъчните количества на тилмикозин, включен в лекарствената форма Тилмовет, както и карентния му срок (оригинални приноси с практическа насоченост).

Няколко научни труда (№ 61,63 и 69) представят фармакокинетиката на тиамулина и плеуромутилина, след *i.m.* им въвеждане при свине от двата пола, при което са установени достоверни полови различия в някои фармакокинетични параметри, като AUC, MRT, C_{max} и $t_{1/2\beta}$ (оригинален принос). В публикации №62,65 и 66 е представена фармакокинетиката на енрофлоксацина след *i.v.* и *i.m.* въвеждане при прасета, овце и зайци и са установени серумните му концентрации (оригинален принос). За първи път са представени фармакокинетичните параметри на флуорохинолона в очната течност при зайци след неговото *i.m.* инжектиране (оригинален принос). Установено е, че инжектираният *i.m.* и *i.v.* енрофлоксацин се резорбира бързо от мястото на аплициране, има бързо и кратко протичащо разпределение и бърза елиминация от организма (оригинален принос). За първи път се представят оригинални данни (№68) относно фармакокинетиката на енрофлоксацина в организма на кучета с експериментална стафилококова инфекция. Установено е, че фармакокинетиката на енрофлоксацина се променя значително от бактериалната инфекция. В публикации № 71,75,76 и 77 се представят за първи път оригинални данни за фармакокинетичния профил на пefлоксацина след прилагането му на пилета-бройлери, пуйки, прасета и зайци и е определена абсолютната му бионаличност (F) (оригинален принос).

Изследвана е фармакокинетиката на макролидовия антибиотик тилмикозин (Tilmovet 30% solution pro injectionibus) при телета и билета-бройлери (№72,73 и 74) след различни методи на въвеждане. При телетата е установена бърза резорбция от мястото на инжектиране и скорошно достигане на максимални плазмени нива след *s.c.* му приложение. Тези изводи, както и получените данни за остатъчните количества на препарата в различните тъкани и органи представляват оригинален принос.

Представени са данни за плазмените концентрации и основните фармакокинетични параметри на тилмикозина (№70), получени след вътрешното прилагане на премиксната лекарствена форма Pulmotil G200-premix, в доза 16 mg/kg *m* при прасета. Установено е, че след *p.o.* употреба на премикса, тилмикозина се задържа продължително време в организма на прасетата, което се потвърждава от установените стойности за биологичния му полуживот и средното време на престой (потвърдителен принос).

3.4.2. Фармакокинетични проучвания на лекарствени продукти

Отнасящите се към този раздел научни трудове обогатяват научната информация, свързана с фармакокинетиката на такива антиминобни средства като: а/ флуорохинолони - №№ 79,80,83,88,91,92,95,97,99,104,105,106,107, 117; б/ аминогли – козиди - №№ 82,89 и 93; в/ цефалоспорини - № 94; г/ пеницилини - № 87; д/ макролиди - № 86; е/ плеуромутилини - № 85. За първи път детайлно е определен фармакокинетичният им профил и са изяснени някои особености на тези антибактериални средства след системното им прилагане при пилета, патици,

пътпъдъци, фазани, токачки, кози, овце, прасета, кучета и котки (приноси с оригинален и приложен характер).

Оригинален принос с приложен характер имат изследванията върху фармакокинетиката и серумните концентрации на ципрофлоксацин (91), приложен i.v. и i.m. при овце, в доза 5 mg/kg m, при което се установява неговата бърза резорбция и разпределение в организма, кратък биологичен полуживот и бърза елиминация.

Проучени са серумните концентрации и фармакокинетиката на тобрамицина (93) след i.v. и i.m. инжектиране на некастрирани хибридни прасета, като се установява, че след i.m. приложение в шийната мускулатура антибиотикът има бърза резорбция ($t_{1/2abc} = 0,22$ h), осигурява високи максимални серумни концентрации ($C_{max} = 19,1 \mu\text{g/ml}$), има къс биологичен полуживот ($T_{1/2\beta} = 3,22$ h и 4,01 h при i.v. и i.m. приложение), кратко средно време на престой (MRT = 3,32 h и 5,51 h при i.v. и i.m.) и добра бионаличност след i.m. прилагане (F = 54,4%) (оригинален принос с приложен характер).

Научни трудове №№ 96,98,100,101,102 и 103 са свързани с фармакокинетиката на органични и неорганични соли на металите Fe и Zn, включени като микроелементи във фуражните премикси при подрастващи пилета-бройлери. Изложените данни относно фармакокинетиката на тези микроелементи в организма на птиците от промишленото животновъдство имат оригинален характер.

Оригинални научни приноси имат изследванията върху фармакокинетиката на 4-метиламино-антипирина (4-ММА) при телета и прасета (№№ 81,90), който е активен метаболит на аналгина. След въвеждане на метамизола per os, i.m. или s.c. и неговата резорбция следва бърза хидролиза до 4-ММА, който се разпределя бързо в кръвната плазма, създава високи терапевтични концентрации в кръвната плазма в продължение на 1 деноннощие и има относително дълъг (4 и 5 h) биологичен полуживот.

3.4.3. Фармакокинетични ефекти на лекарствени продукти върху отделни органи и системи

Доказан е противовъзпалителният ефект от комбинираното прилагане на флуорохинолон и растителния препарат Feverfew[®] при кучета (109,110,114) с експериментално предизвикана с *Pseudomonas aeruginosa* инфекция, при което са проследени и динамичните промени в концентрацията на острофазовите протеини – фибриноген, арилестераза и албумин (оригинален принос с практическа насоченост).

Проучен е ефекта на бромхексина върху цитохимичната реактивност на трахеята и белия дроб при бели мишки (84), като е установено, че прилагането му per os в доза 3,5 mg/kg не предизвиква микроструктурни промени и повлиява благоприятно хистохимията в трахеята и белия дроб (потвърдителен принос с приложен характер).

Оригинален принос с практическа насоченост представляват проучванията върху влиянието на спиртен извлек от чесън при патици за „гушени“ (108) върху някои показатели на липидния профил. Установено е, че на фона на силната хиперлипемия, характерна при този вид хранене, извлекът от чесън понижава нивата на плазмения холестерол с 9%, на триглицеридите с 19,5%, на HDL-холестерола с 27% и на VLDL-холестерола с 10,6%.

3.4.4. Токсикологични проучвания на лекарствени продукти

Определена е поносимостта на Fe-метионат и FeSO₄ при пилета-бройлери (111), като е установено, че при интраинглувиалното им въвеждане те проявяват добра поносимост (LD₀ е 1000 mg/kg срещу 1500 mg/kg) и ниска токсичност (LD₀₅ 1500 mg/kg срещу 2000 mg/kg. При 35-дневно добавяне в храната, в концентрации 400 ppm и 300 ppm на FeSO₄ и Fe-метионат не се наблюдават нежелани странични ефекти или патоморфологични промени във вътрешните органи (оригинални приноси).

Определена е острата и хронична токсичност на рифамицин при бели плъхове (116), третирани per os, i.p., i.m., и i.v. Установени са дистрофични промени в хепатоцитите на черния дроб в групите, третирани per os в продължение на 90 дни в доза 800 mg/kg m. Определени са стойностите за LD₅₀ при бели плъхове и мишки и се препоръчва рифампицинът да се използва per os в дози до 400mg/kg m (оригинални научни приноси).

3.4.5. Други изследвания

Проучвани са неспецифичните механизми на защита и КАР при кучета с експериментално предизвикана стафилококова кожна инфекция (112,113) Установено е увеличаване нивата на фибриногена и α₂- глобулините в кръвта и смесена респираторно-метаболическа ацидоза (оригинални приноси).

Установени са промени в телесното тегло, теглото на трупа и теглото на черния дроб при птици, получавали в продължение на 35 дни с фуражната смеска две различни дози (40 ppm и 300 ppm) Fe-метионат и FeSO₄, като се установява, че птиците изхранвани със смеска съдържаща Fe-метионат имат по-добри продуктивни показатели (оригинален принос с практическа насоченост).

3.4.6. Учебници

Учебникът „Болести на пръста и копитото при продуктивните животни“ (118) е предназначен не само за обучението на студенти и докторанти, но обогатява и научната информация на практикуващите ветеринарни лекари. В разделите, написани от доц. Димитрова (Конвенционални профилактични практики за превенция на копитните заболявания и Схеми за прилагане на дезинфектанти за лечение на копита в съвременното говедовъдство) са представени лекарствените средства, схемите за прилагане на дезинфектантите и видовете дезинфектанти, използвани при профилактиката и лечението на заболявания на копитото.

4. Оценка на личния принос на кандидата

Доцент д-р Д. Димитрова има значителен личен принос в преподаването и провеждането на практическите и теоретичните изпити по дисциплините Ветеринарномедицинска фармакология с фармация и Фармакотерапия във ВМФ на ТУ. Изцяло неин принос е преподаването на тези дисциплини като хонорирован доцент във ФВМ при Лесотехнически университет. Уменията ѝ да работи в колектив и внедрява постигнатите резултати се потвърждават от участието ѝ в разработването и ръководенето на научни проекти. Участието на доц. Димитрова в различни комисии, рецензирането на научни трудове, научни проекти и дисертации доказват изградения авторитет на кандидатката както от научната общност в страната, така и от ветеринарномедицинската колегия.

5. Критични бележки: Нямам

6. Лични впечатления

Познавам доц. Димитрова от постъпването ѝ като асистент в катедрата по Фармакология на ВМФ на ТУ. Изключително коректна и взискателна в преподавателската си работа, изключително прецизна като научен работник доц. Димитрова е утвърдил се преподавател и ерудиран научен работник от школата на проф. Д. Друмев.

7. Заключение

Анализът на приложените трудове и професионално развитие на доц. д-р Димитричка Й. Димитрова, двм показва, че кандидатката надхвърля значително наукометричните и учебно-преподавателски критерии на Закона за развитие на академичния състав в Р.България и Правилника за развитие на академичния състав и заемането на академични длъжности в Лесотехнически университет.

Всичко това ми дава основание убедено да предложа на членовете на почитаемото научно жури да гласува положително за заемане на академичната длъжност „Професор“ в област на висше образование б. „Аграрни науки“, професионално направление б.4. „Ветеринарна медицина“, научна специалност „Патология на животните“, по Ветеринарномедицинска фармакология, Фармация и Фармакотерапия на Факултета по Ветеринарна медицина при Лесотехнически университет – София.

25.07.2016 г.

гр. София

Рецензент: ...

/проф.д-р Гено Ангелов,двм/