

## Р е ц е н з и я

От проф. д-мн Петър Христов Дилов – Факултет по ветеринарна медицина (ФВМ) при Лесотехнически университет (ЛТУ) – София.

**Относно:** материали, предоставени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „професор”.

**Професионално направление:** Ветеринарна медицина (6.4.)

**Специалност:** Патология на животните (Ветеринарно-медицинска фармакология, фармация и фармакотерапия)

Рецензията е съобразена с Приложение 15 от Правилника на ЛТУ за развитие на академичния състав.

В конкурса за професор, обявен в ДВ бр. 14 от 19.02.2016 г. и в сайта на ЛТУ за нуждите на катедрата „Ветеринарни незаразни болести, Патология и Фармакология”, като кандидат участва доц. д-р Димитричка Йорданова Димитрова.

### Биографични данни

Доцент Д. Димитрова е родена на 27.11.1956 г. гр. Разград. Завършила е ветеринарна медицина във ВИЗВМ – гр. Стара Загора през 1980 г. (магистър ветеринарен лекар), а през 1981 г. е защитила докторска теза (Доктор – ветеринарен лекар).

След завършване на Факултета д-р Димитрова постъпва на работа като ветеринарен лекар в Тракийския университет. През 1987 г. след конкурс е избрана за научен сътрудник по фармакология в НИИА – гр. Разград. От 16.10.1989 г. е асистент по фармакология, токсикология и обща терапия (ВМФ) в Тракийския Университет – гр. Стара Загора, а след това последователно е избрана на ст. асистент (1992 г.) и гл. асистент (1996 г.). От 24.02.1999 г. е зачислена на докторантура със самостоятелна подготовка, защитена успешно през 2007 г. От 18.02.2008 г. д-р Димитрова е доцент в Катедрата по фармакология, токсикология и обща терапия към ВМФ при Тракийски университет. Общият преподавателски стаж на доц. Димитрова в областта на ветеринарномедицинската фармакология е приблизително 27 години, от които като доцент 9 години. През учебната 2015 – 2016 г., без да напуска Факултета в Стара Загора, доц. Димитрова поема допълнителното задължение да провежда обучението по Фармакология на студентите от Факултета по ветеринарна медицина в София.

Доц. Димитрова ползва самостоятелно английски и френски език и свободно руски език. Тя е завършила две краткотрайни специализации: 1988 г. в Москва в Всесъюзния институт по антибиотици и през 1995 г. в Bayer AD, Германия. Доц. Димитрова е участвала в 27 научноизследователски проекта, като ръководи 3 от тях. Тя притежава добри умения при

работа с компютри и друга електронна техника, която умело прилага при обучението на студентите и при научните изследвания. Доц. Димитрова бе официално привлечена за консултант на две дисертации – една във ФВМ при ЛТУ (защитена), и друга в НДНИВМИ (предстои защита). Моите лични впечатления са, че тя прояви много добри организационни и методични умения при фармакокинетичните оценки на сравняваните неорганични и органични железни и цинкови соли и комплекси. Показва също, че може сполучливо да работи в екип. Доц. Димитрова е избирана многократно за оценка на научни статии в български и чуждестранни списания, на научни проекти; също участвала и в научни журита, изпитни комисии на докторанти, асистенти и специализанти. От 2012 г. тя е член на Комисията за оценяване на научните проекти към ВМФ. Награждавана е за научни постижения, членува в СУБ – клон Стара Загора и СВЛБ клон ВМФ.

### **Описание на представените материали**

Кандидатката за професор доц. Димитрова по списък участва в обсъждания конкурс с 118 публикувани материали, от които 59 са оценявани при избора и за доцент. Всичките представени материали са коректно и прецизно подредени. Научните трудове, участващи при първото и хабилиране, няма да рецензирам, но те заслужават много добра оценка. Над 50% от тях са публикувани в известни чуждестранни списания. Отбелязвам, че резултатите отнасящи се до енрофлоксацина, публикувани в сп. *Veterinary Research Communication* и в сп. *Research in Veterinary Science* са цитирани общо 71 пъти, основно от чуждестранни автори.

Дисертацията на Димитрова посветена на изо-пеницилините, на която бях рецензент, е написана на 245 страници и надхвърля изисквания за образователната и научна степен „Доктор” и само поради процедурни пречки не бе и присъдена по-високата научна степен.

На настоящият конкурс за професор участват 59 публикувани материали. Няма да подлагам на рецензиране следните трудове: № 83 и 92 – представляват кратки постери без структура на научни трудове, № 95 представлява постер, който в по-широк план е публикуван в сп. *Poultry Science* (№ 104, 2015), № 112 и 113 – резултатите и приносите са в областта на клиничната лаборатория. На основно рецензиране подлежат монографията с 18<sup>те</sup> публикации, 34 други публикации и 1 учебник, които тематично имат следната класификация: монографията с 18<sup>те</sup> труда плюс още 26 други публикации, свързани с фармакокинетичните изследвания, 4 с фармакологичните аспекти, 2 с фармакотерапия, 2 с токсикология на лекарствата. Освен научните трудове доц. Димитрова е представила и списък с 45 участия с доклади в научни форуми, които също не подлежат на рецензиране.

Основните научни интереси на доц. Димитрова се разпростират в областта на фармакокинетиката на лекарствата. Тематично, съвременните математични модели на фармакокинетични изследвания са с висока степен на *актуалност* и с голям *внедрителски*

**коефициент.** Те са на границата между предклиничните и клинични изследвания. Във ветеринарната медицина те имат допълнително значение относно изследване на остатъчните количества на родителския продукт и метаболитите му в ядливите тъкани на третирани животни, довеждащи до изчисляване на MRLs и карентните срокове за клане. От значение е също видовото отнасяне на лекарствата при животните. В редки случаи е възможно екстраполиране на фармакокинетичните данни от един вид на друг. Типичен пример са камилите и тяхното продължително жадуване.

**Монографията** (фармакокинетика на някои антимикробни химиотерапевтици във ветеринарната медицина) е написана на 224 стр. учебников формат и структурирана както следва: 54 стр. литературен преглед с 505 източника от които 3 на кирилица; 130 стр. собствени изследвания илюстрирани с добре оформени таблици и фигури; приложени са 18 публикации и 19 доклада, изнесени на научни форуми проведени основно в България. От 18<sup>те</sup> публикации 1 е самостоятелна, а останалите са колективни, но с водещ автор доц. Димитрова. От тях 3 са публикувани в чужбина (2 от списанията са с IF), 12 в български списания на английски език и 3 са публикувани в български сборници.

В монографията на проучване са подложени 4 противомикробни химиотерапевтици и някои техни метаболити, използвани като стратегически лекарства основно във ветеринарната медицина (енрофлоксацин, пefлокацин, тилмикозин, тиамулин). Целта е да се запълнят все още съществуващите „бели петна” по отношение на фармакокинетиката им, оптимизиране на антимикробната терапия и намаляване на риска от изграждане на резистентност към тях. Допълнителните мотиви се отнасят до факторите, повлияващи фармакокинетиката на лекарствата прилагани при животните – вид, пол порода, възраст, тегло, хранене, жажда и др. Анализът на серумните нива е осъществен основно с течна хроматография (при тиамулина е приложен микробиологичен метод), който е с висока чувствителност и специфичност не само по отношение на родителското съединение, но и спрямо метаболитите му. Методите са валидирани. Фармакокинетиката е изяснена чрез компартиментен и некомпартиментен анализ и с помощта на компютърна програма са определени фармакокинетичните параметри; изяснена е и абсолютната бионаличност. Статистическият анализ на резултатите е проведен по непараметричен и параметричен метод. С информацията включена в монографията се прави съществен принос относно фармакокинетиката на включените четири протовомикробни химиотерапевтици, някои от които са български лекарствени форми и се реализира тяхното внедряване в терапевтичната практика. Съдържащата се информация е достатъчна да се защити научната степен „Доктор на науките”.

**Учебникът** (Болести на пръста и копитото при продуктивните животни (Подология) е предназначен за обучение на студентите по дисциплината хирургия, но той има и

монографичен профил и може да се ползва и от практикуващите ветеринарни лекари. Учебникът е колективна книга. Доц. Димитрова участва в описване на Раздел IV (Профилактични практики за превенция на копитните заболявания = 11 стр.) и Раздел V (Схема за прилагане на дезинфектанти при обработка на копитата в съвременното говедовъдство = 15 стр.). Приложените лекарства и схеми за профилактика на копитните заболявания са важна част от учебника и заслужават добра оценка.

**Публикациите** извън монографията (34 броя) в конкурса за „професор” могат да бъдат класифицирани както следва:

***По вид:***

- Публикации в научни списания – 28 броя
- Публикации в сборници от научни форуми – 6 броя

***По важност:***

- Статии в списания с импакт фактор – 10 броя
- Статии в списания без импакт фактор – 18 броя
- Доклади в сборници от научни форуми – 6 броя

***Място на публикуване:***

- Статии в реферирани български и чуждестранни списания – 25 броя
- Статии в нереферирани списания – 3 броя
- В сборници от международни научни форуми – 4 броя
- В сборници от национални научни конференции – 2 броя

***Език на който са публикувани:***

- На български език – 7 броя
- На чужд език – 27 броя

***Брой на съавторите:***

- Самостоятелни – 1 брой
- С един съавтор – 1 брой
- С двама съавтори – 6 броя
- С трима и повече съавтори – 26 броя
- Ръководител на колектива – 12 броя
- На второ място от колектива – 14 броя

Общият брой публикации за участие в настоящият конкурс е 34, които заедно с 18 публикации, приложени към монографията са 52 броя, които значително превишават изискванията за длъжността професор. Висок е процента на публикациите в списания (28 от 34), на английски език (27 от 34), с импакт фактор (10 от 34).

***Цитирания на научните публикации:***

- Общо 157 броя
- От тях 95 броя са цитирани в чужди списания с импакт фактор
- 62 броя от цитиранията са в български списания, книги, дисертации, учебни помагала и др.

***Импакт фактор (IF):***

- Общият IF е 20,82, от който 11,80 е от първото хабилитиране

**Обща характеристика относно дейността на доц. Димитрова**

***Учебно-преподавателска дейност***

Впечатленията ми са, че доц. Димитрова познава много добре теорията и практиката на ветеринарномедицинската фармакология. Тя се разви като учен и преподавател в голямата школа по фармакология, създадена от проф. д-р Др. Друмев. Притежава амбицията и хъса на много добър преподавател, което се оценява от студентите.

Доц. Димитрова има преподавателски опит по специалността Ветеринарномедицинска фармакология от 27 години, от които 9 години като доцент, през който освен провеждане на упражнения е изнасяла годишно и 30 часа лекции. През учебната 2015 – 2016 г. доц. Димитрова е хоноруван доцент във ФВМ при Лесотехническият университет.

Доц. Димитрова е участвала в създаването на 1 учебна лаборатория. Тя е ръководител на фармакокинетичните части при 2 дисертации – една защитена (Анна Арнаудова-Мейти – ФВМ) и една пред защита (София Иванова – НДНИВМИ).

***Научно-приложна и внедрителска дейност***

Доц. Димитрова участва в 27 научни проекта, повечето от които са с внедрителска насоченост. Например 1 научен проект с „Биовет” АД – гр. Пещера и 6 други проекта, финансирани от „ВетПром” АД – гр. Радомир са свързани с лекарствени продукти, които са регистрирани за употреба в Р. България. Фармакокинетичните изследвания (18 свързани с монографията и 26 други) имат непосредствено участие във внедряването на над 15 лекарствени продукти, някои са изследвани при повече от 5 вида животни (енрофлоксацин и др.)

Оценявам високо безкористната внедрителска дейност на доц. Димитрова.

### ***Приноси (научни, научно-приложни, приложни)***

#### *I. Приноси свързани с фармакокинетичните изследвания*

На проучване са подложени 7 антибиотика (№№ 82, 86, 87, 88, 92, 93) и 6 хинолони (№№ 79, 80, 88, 91, 97, 99, 104, 105, 106); 5 метални съединения и комплекси (№№ 89, 96, 100, 101, 102, 103); 2 продукта с метамизол (№№ 81, 90) и др.

В опитите са включвани основно генерични лекарства и лекарствени форми приети за единична оценка, за биоеквивалентна или сравнителна експертиза с аналози. Изследванията са проведени при лабораторни животни (бели мишки, плъхове, зайци, японски пьдпъдъци), телета, овце, кози, свине, домашни любимци (кучета, котки), птици (пилета-бройлери, фазани, пуйки, патици), с няколко пътя на въвеждане – р.о., s.c., i.v. Проследявана е степента и характера на резорбцията ( $T_{1/2abs.}$ ,  $K_{abs.}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ), задържане и разпределение в организма ( $MRT$ ,  $Vd$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{12}$ ), елиминиране ( $T_{1/2\beta}$ ,  $Kel$ ), абсолютна бионаличност ( $F$ ) и др. В статиите фармакокинетичните параметри са подложени на умело обяснение, понякога ползвано и като заключение. Тези изследвания са получили добър отзвук в чужбина и у нас, показател за което са цитиранията и високия IF.

Резултатите от фармакокинетичния профил на единични лекарства в цялост или частично са оригинални. Те са допринесли за производството и са подпомогнали клиничното прилагане на изследваните лекарства. Има и потвърдителни резултати (Genta – kel и др.). При някои от изследванията са търсени видови отнасяния в съдбата на лекарствата. Например: данофлоксацин при японски пьдпъдъци, фазани и токачки (тр. № 99). Оригинални резултати са получени при сравняване на 2 и повече лекарствени продукта. Например: при сравняване на хинолоните енрофлоксацин, данофлоксацин и марбофлоксацин при японски пьдпъдък, бионаличността е била значително по-висока при данофлоксацина. При сравнителните изследвания е приложен интересен алометричен метод (статистически принцип) за съпоставяне на фармакокинетичните показатели. При изо-пеницилините – клоксацилин, диклоксацилин и флоксацилин (№ 87), теоретично резултатите са оригинални, но практическото им приложение е ограничено. Оригинални са създадените фармакокинетични профили при пилета-бройлери на железния сулфат хептахидрат и на железния и цинковия метионат (тр. №№ 96, 98, 100, 101, 102). По-благоприятните резултати при органичните продукти в сравнение с неорганичните са потвърдителни, но са с оригинални резултати за българските продукти. Проведените фармакокинетични изследвания при животни със стафилококова инфекция, също са оригинални (тр. №№ 106, 117). Много добра оценка заслужава публикация тр. № 85. Установена е биоеквивалентност на българска лекарствена

форма с тиамулин (Vetmulin® 100) и референтния продукт Tiamutin 10% (Novartis), което е облекчило регистрацията на Ветмулина. Доц. Димитрова е участвала при фармакокинетични изследвания в колектив с индийски колеги (тр. №№ 79, 88, 92).

## II. Приноси свързани с фармакология и фармакотерапия

Включват се в научни труда №№ 84, 108, 109, 110, 114, 115.

При хистологични изследване на български мукосекретолитик Бромхексин е установено, че при р.о и i.m. прилагане на бели мишки не довежда до структурни и секреторни промени на епитела от трахеята и белите дробове (оригинален принос).

При 4 от научните трудове (№№ 108, 109, 110, 114) приносите се отнасят до самостоятелно или комбинирано прилагане на фитотерапия. Доказано е при патици мюлари, доведени до хиперлипемично състояние, че екстракт от чесън намалява общия холестерол и повечето от специфичните холестероли и триглицериди в кръвта на патиците – оригинален принос.

При кучета с експериментално предизвикана кожна инфекция с *Pseudomonas aeruginosa* е проучена възможността за терапия с растителния продукт Feverfew (вид вратига). При самостоятелното прилагане ефектът е незначителен (тр. № 109); по-добър е клиничния и хематологичния ефект при комбинирано прилагане заедно с енрофлоксацин (тр. №№ 110, 114), което е очаквано.

При опити с пилета-бройлери (тр. № 115) е изяснено, че железният метионат в сравнение с железния сулфат в дозировка 40 ppm и 300 ppm довежда до по-добри зоотехнически показатели (тегло и оползотворяване на фуража) и депонира повече желязо в черния дроб (приносът е оригинален за Fe-метионат и потвърдителен относно органичните и неорганични соли на желязото).

## III. Приноси свързани с токсикологията

Включват се само 2 научни труда (№№ 111, 116). Установено е, че железният сулфат (хептахидрат) и железния метионат при интраинглувиално прилагане на пилета-бройлери, проявяват добра поносимост - 1000 – 1500 mg/kg м. и ниска остра токсичност – LD<sub>05</sub> е 1500 – 2000 mg/kg м. В 5-кратни LD<sub>50</sub>, в продължение на 35 дни не довежда до странични ефекти; Fe-метионат подобрява по-добре теглото (оригинални приноси по отношение на българския Fe-метионат).

Проведени са разширени и задълбочени токсикологични изследвания на българския широкоспектърен антибиотик рифампицин (Тубоцин) – определяне на LD<sub>50</sub> при бели мишки и бели плъхове, по 3 начина на въвеждане (р.о., i.p., i.v.) и 3 месечна субхронична токсичност

при бели плъхове. Рифампицинът може да се оцени като ниско токсичен. Данните от резултатите са оригинални.

#### **Личен принос на доц. Димитрова**

При рецензираните 34 статии Димитрова при 1 е самостоятелна, при 12 е ръководител на колектива, при 14 е на второ място и само при 7 статии е на 3<sup>-то</sup> и по-задно място, което е показател за доброто и лично участие в разработените научни трудове. В публикуваните материали тя се включва с уменията си по фармакология, фармакокинетика и лекарствена токсикология.

**Критични бележки.** В труд № 105, в заглавието е записано котки, а в табл. 1, 2, 3 данните се отнасят за кучета. Труд № 108 – няма изследване за състоянието на липидите в черния дроб на угояваните патици. Трудове №№ 91, 94, 97 – няма заключение или изводи.

#### **Лични впечатления.**

Доц. Димитрова е изграден специалист в областта на Ветеринарномедицинската фармакология както като преподавател (може да провежда цял курс на обучение), така и като научен специалист, особено в областта на съвременната фармакокинетика. Доц. Димитрова е амбициозна и работи с хъс за реализиране с успех на поставените цели и задачи. Добре работи в колектив. Уверен съм, че тя ще бъде един успешен професор и ръководител на обучението по дисциплината фармакология, фармация и фармакотерапия. Пожелавам ѝ успехи!

#### **Заключение:**

Въз основа на посоченото по-горе, предлагам доцент Димитричка Йорданова Димитрова да бъде избрана за професор по професионално направление Ветеринарна медицина (6.4.), специалност Патология на животните при ФВМ към Лесотехническият университет.

01.08.2016 г.

гр. София

Рецензен:

(проф. д-р Петър Хр. Дилов)