

**ДО:**

**Председателя на научно жури  
Определено със Заповед № РД 38-397 / 22.06.2017г.  
на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“  
Бул. „Цар Освободител“ № 15  
1504 София**

**Приложено представям СТАНОВИЩЕ**

във връзка с процедура за присъждане на ОНС „ДОКТОР“ на Кристина Василева Божинова, докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма 4.2 Химически науки (Аналитична Химия) в Катедра Приложна Неорганична Химия, ФХФ, СУ.

**Изготвил Становището:** Проф. д-р Димитър Николов Терзииванов, дм, дмн  
Научни специалности: Фармакология и Клинична фармакология и терапия  
Медицински Факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

**Адрес и контакти:**

Пощенски адрес: Медицински Факултет, УБ „Лозенец“, ул „Козяк“ 1, 1407 София

Електронен адрес: [terziiv@yahoo.com](mailto:terziiv@yahoo.com)

Телефони: +3592 9607 346; +359898575494

*Становището е съставено в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на СУ.*

## СТАНОВИЩЕ

от Проф. д-р Димитър Терзииванов, дм, дмн  
Медицински Факултет, СУ „Св. Климент Охридски”

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 4.2. Химически науки (Аналитична химия)

**Автор:** Кристина Василева Божинова

**Форма на докторантурата:** самостоятелна подготовка

**Катедра:** Приложна неорганична химия

**Тема:** Оптимизационни химико-аналитични и популационни фармакокинетични подходи за приложение в експерименталната и клиничната фармакология

**Научен ръководител:** проф. д-р Димитър Терзииванов, дм, дмн

**Научен консултант:** доц. д-р Иванка Атанасова, дм

### 1. ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА И ДОКТОРАНТА

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с

*Препоръките за придобиване на ОНС „Доктор“ в СУ* и включва следните документи:

- молба до Ректора на СУ за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- копие от диплома за висше образование
- заповед за зачисляване в докторантура
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит за докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на Дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- декларация за оригиналност и достоверност на резултатите и приносите в дисертационния труд, както и на приложените документи
- други документи, свързани с хода на процедурата

Докторантката е приложила 3 (три) публикации.

**ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ:** През 1993 Кристина Божинова завършва Факултет по Химия при СУ „Св. Кл. Охридски“, а от 1995 год. до 2013 е асистент по аналитична химия към Катедра Вътрешни Болести на МФ, МУ, София. От 2013 година след издържан конкурс е редовен асистент по фармация при Катедра по Приложна Неорганична Химия при ФХФ. Научните интереси и разработки на ас. Божинова са свързани с течно-хроматографски анализ на лекарства в биологични течности и приложение на популационния фармакокинетичен анализ (ФК) в клиничнофармакологичната практика. Владее писмено и говоримо английски и руски.

## **2. АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТИКАТА**

Тенденцията в бъдещите клинични проучвания е в посока на увеличаване броя на участниците за да се оценява както индивидуалната експозиция на организма спрямо лекарството и взаимодействието индивид-лекарствена форма, така и интра- и интер-индивидуалната вариабилност. Това поставя на дневен ред нуждата от промяна на традиционния дизайн, ако в дизайна на клиничните проучвания се включват болни, при които пробовземанията трябва да бъдат сведени до оптималния минимум за получаване на достоверни резултати с възможност за правдоподобно екстраполиране върху нови популации от подобни болни. В този контекст дисертацията на ас. Божинова е с висока степен на приоритет и актуалност. Целта и шесте основни задачи на дисертационния труд експлицитно дефинират практическата стойност на разработвания проблем.

## **3. ПОЗНАВАНЕ НА ПРОБЛЕМА**

Литературният обзор на Дисертацията недвусмислено показва, че Кристина Божинова познава проблема в детайли и йерархично подрежда известната в литературата информация, започвайки с използваните методики за хроматографски анализ на изследваните лекарства и вариантите за тяхното оптимизиране, следвани от практическите възможности, които предоставя алометричното скалиране. Докторантката прави литературен обзор върху популационния ФК анализ и приложението на D-оптималния ФК протокол. В литературния обзор ас. Божинова отделя специално внимание на метода Монте Карло симулации. Всичко това ми дава основание да твърдя, че докторантката познава задълбочено разработвания в дисертацията проблем и подхожда аналитично към неговото разрешаване.

## **4. МЕТОДИ ПРИЛАГАНИ ПРИ РАЗРАБОТВАНЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Използвани са подходът за D-оптимизиране на ФК дизайн и анализ и високоефективни течно-хроматографски методики, които са прилагани за анализ на изследваните лекарства. Експерименталните проучвания са проведени като са спазени съвременните етични изисквания за работа с лабораторни животни. Клиничните проучвания са проведени в съответствие с регулаторните изисквания и изискванията за Добра клинична практика. Дизайнът на експерименталните и клинични проучвания е високо информативен и предоставя възможности за получаване на релевантни и адекватни на поставените цели и задачи отговори. За да осигури сравнимост на получените резултати докторантката използва контролни групи и валидиращи групи субекти. Използваният статистически апарат за анализ е адекватен.

## **5. ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД И ПРИНОСИТЕ**

Представените резултати и техния анализ следват логиката на поставената цел в дисертационния труд: – *Разработване и прилагане на подходи за оптимизиране на високо-ефективни течнохроматографски методи и на популационни фармакокинетични анализи в експерименталната и клинична фармакология.*

Поставените основни задачи на проучването са адекватно решени. Без да се спирам поотделно на данните, които резултират от решението на всяка една от тези задачи поотделно, ще отбележа прецизността и вещината с която те са реализирани. Това, което според мен е

оригинално решение за реализиране на поставената цел, е *комплексното* разглеждане на проблема, от ВЕТХ методики за анализ на лекарства в биологични течности през оценка на стойностите на ФК параметри чрез популационния непараметричен ФК анализ до комбинирането му с алометрията, D-оптималния дизайн и Монте Карло симулациите.

Приемам приносите като логично последствие от компетентното решаване на поставената цел и задачи в дисертационния труд. Като принос с висок приоритет за клиничната практика ще посоча приложението на метода Монте Карло за целите на лекарственото фенотипизиране на активността на CYP1A2. Според мен тези данни обогатяват нашето виждане за изключително сложните взаимоотношения при взаимодействието лекарство - организъм, и предоставят възможност за обмисляне на нови терапевтични решения в бъдеще.

Анализирани в тяхната цялост и взаимовръзка, резултатите и приносите в дисертационния труд предоставят работещ алгоритъм както за провеждане на експериментални и клинични проучвания, които са D-оптимално дизайнирани, така че да се взема оптималния брой проби от индивид, така и за проучвания от сравнително малка извадка пациенти, която да е основа за Монте Карло симулации.

## 6. ПРЕЦЕНКА НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И ЛИЧНИЯ ПРИНОС НА ДОКТОРАНТА

Кристина Божинова е посочила 3 публикации към дисертационния труд: една на английски в международно списание с импакт-фактор, една в списание на български език и една на английски език в годишника на Медицински факултет, СУ, под печат. Посочила е 1 постер и 2 доклада, с които е участвала в международни конгреси и конференции. Посочената научна активност се основава директно на разработки от дисертационния труд.

## 7. АВТОРЕФЕРАТ

Автореферата е прецизно направен и много аналитично и синтетично отразява резултатите, описани в Дисертацията. Структуриран е много подходящо, като към резултатите от разработването на всяка отделна задача има подходяща и задълбочена дискусия. Накратко, Автореферата предоставя пълна представа за достойнствата на дисертационния труд.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*ЕДНОЗНАЧНО ДАВАМ ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД, КАТО ПОДКРЕПЯМ ПРИДОБИВАНЕТО НА ОНС „ДОКТОР” ОТ КРИСТИНА ВАСИЛЕВА БОЖИНОВА.*

Дисертационният труд *съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ. Представените материали и резултати от дисертационния труд напълно съответстват на специфичните изисквания, приети в Правилника на СУ „Св. Климент Охридски“ за приложение на ЗРАСРБ.

Като научен ръководител мога да отбележа, че докторантката Кристина Василева Божинова **притежава** задълбочени теоретични познания и професионални умения по научната специалност Аналитична химия, като **демонстрира** качества и умения за

самостоятелно провеждане на задълбочени и високо информативни научни изследвания в областта на експерименталната и клинична фармакокинетика.

Убедено давам своята **положителна оценка** за проведените изследвания, постигнатите резултати и приноси, представени в дисертационния труд и Автореферата, като **предлагам на почитаемото НАУЧНО ЖУРИ да присъди образователната и научна степен 'ДОКТОР'** на КРИСТИНА ВАСИЛЕВА БОЖИНОВА в докторска програма по Химически науки (Аналитична химия).

София, 28.06. 2017 г.

**Изготвил СТАНОВИЩЕТО:**

(ПРОФ. Д-Р ДИМИТЪР ТЕРЗИИВАНОВ, ДМ, ДМН)