

СТАНОВИЩЕ

от

Доц. д-р Армине Вардани Григорян, д.м.

Катедра „Физиология и патофизиология“

Медицински университет – Плевен

относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
„Доктор“ по професионално направление 7.1. Медицина
докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“

Автор: д-р Пламен Красимиров Кръстев

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: „Фармакология и токсикология“, Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен

Тема: „ Ефекти на U-74389G в експериментални модели на белодробна токсичност и колит при плъхове “

Научни ръководители: проф. д-р Галя Цветанова Ставрева-Маринова, д.м.

доц. д-р Виолета Йорданова Данчева, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Със Заповед № 2381/28.07.2026 г. на Ректора на Медицински университет – Плевен съм определена за член на Научното жури по процедурата за присъждане на образователната и научната степен „доктор“ на д-р **Пламен Красимиров Кръстев** по професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Фармакология (фармакокинетика и химиотерапия)“.

Процедурата по откриване и провеждане на защитата е организирана в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и вътрешните нормативни актове на Медицински университет – Плевен. Представеният комплект документи е пълен и отговаря на нормативните изисквания за допускане до публична защита. Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта и не са налице обстоятелства, пораждащи конфликт на интереси във връзка с настоящата процедура.

Кратки биографични данни

Д-р **Пламен Красимиров Кръстев** е роден на 29.12.1969 г. в гр. Плевен. Средното си образование завършва в Математическа гимназия „Гео Милев“ – гр. Плевен. През 1995 г. придобива образователно-квалификационна степен „магистър“ по специалност „Медицина“ във Висш медицински институт – Плевен. В периода 1996–2000 г. придобива специалност

„Авиационна медицина“ във Военномедицинска академия – София, а в периода 2000–2004 г. – специалност „Обща медицина“ във Висш медицински институт – Плевен. През 2003 г. придобива и образователно-квалификационна степен „магистър“ по специалност „Финанси“ във Великотърновски университет „Св. св. Кирил и Методий“.

Професионалният му път започва във военната медицина. В периода 1996–2015 г. последователно заема длъжностите началник на медицинска служба, лекар-ординатор и заместник-началник на медицински пункт в различни военни формирования. От 2015 г. работи в Медицински университет – Плевен, където развива преподавателска и научноизследователска дейност в областта на фармакологията и токсикологията.

През 2021 г. е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ с научни ръководители-проф. д-р Галя Цветанова Ставрева-Маринова, д.м. и доц. д-р Виолета Йорданова Данчева, д.м. В рамките на докторантурата разработва дисертационен труд на тема „Ефекти на U-74389G в експериментални модели на белодробна токсичност и колит при плъхове“.

Във връзка с дисертационния труд докторантът представя научни публикации, участия в научни форуми и справка за изпълнение на минималните национални изисквания. Представените документи показват, че са изпълнени изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото прилагане за допускане до публична защита на дисертационен труд за придобиване на образователната и научната степен „Доктор“.

2. Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е актуална и е посветена на значим проблем в областта на експерименталната фармакология и токсикология. Въпреки значителния напредък в изясняването на патогенетичните механизми на лекарствено индуцираната белодробна токсичност и възпалителните заболявания на червата, възможностите за ефективна фармакологична протекция остават ограничени. Това определя необходимостта от експериментално проучване на нови съединения с потенциален протективен ефект.

Съвременните данни показват, че оксидативният стрес, образуването на реактивни кислородни видове, липидната пероксидация и нарушенията в клетъчната хомеостаза имат съществено участие в развитието на тъканното увреждане. Поради това изследването на вещества с антиоксидантно и мембранопротективно действие представлява значителен интерес както от експериментална, така и от терапевтична гледна точка.

В този контекст изборът на темата е научно обоснован. Изследването на ефектите на аминостероида U-74389G в експериментални модели на амиодарон-индуцирана белодробна токсичност и експериментален колит съответства на съвременните направления в експерименталната фармакология и токсикология. Получените резултати разширяват познанията за фармакологичните ефекти на изследваното съединение и неговия потенциал за ограничаване на оксидативното и възпалителното увреждане.

3. Познаване на проблема

Докторантът демонстрира много добро познаване на научната проблематика, свързана с механизмите на оксидативния стрес, липидната пероксидация и тяхната роля в патогенезата на лекарствено индуцираната белодробна токсичност и възпалителните заболявания на червата. Литературният обзор е структуриран логично и последователно, като представя съвременните познания за патогенетичните механизми на амиодарон-индуцираната

белодробна токсичност, възпалителните процеси при експерименталния колит и възможностите за тяхното фармакологично повлияване чрез антиоксидантни и мембранопротективни средства.

Литературната справка включва **386 литературни източника**, като преобладават публикации от последните две десетилетия. Използвани са оригинални научни статии, обзорни публикации и фундаментални трудове, които отразяват съвременното състояние на познанията в областта на експерименталната фармакология, токсикологията и патофизиологията на оксидативното увреждане. Подборът на литературните източници е адекватен на поставената цел и осигурява надеждна теоретична основа за проведеното изследване.

Следва да се отбележи, че литературният обзор не се ограничава до представяне на публикуваните данни, а демонстрира уменията на автора да ги анализира критично и да ги интерпретира в контекста на поставената научна задача. Разгледани са основните механизми на оксидативния стрес, липидната пероксидация, възпалителния отговор и фармакологичните ефекти на антиоксидантните средства, като е осъществена логична връзка между съществуващите научни данни и целите на дисертационния труд.

Литературният обзор създава необходимата теоретична основа за правилното формулиране на целта и задачите на дисертационния труд и подпомага интерпретацията на получените резултати. Това показва добра ориентация на докторанта в съвременното състояние на разглеждания научен проблем и способност за критичен анализ на литературните данни.

4. Методика на изследването

Избраната методология е съобразена с поставената цел и задачите на дисертационния труд. За тяхното изпълнение авторът е приложил комплексен експериментален подход, включващ утвърдени модели на амиодарон-индуцирана белодробна токсичност и експериментален колит при лабораторни плъхове, както и хистологични, биохимични и статистически методи.

Експерименталният дизайн е логично структуриран и позволява обективно проследяване на фармакологичните ефекти на U-74389G в двата експериментални модела. Подборът на изследваните показатели е съобразен с поставените цели и осигурява цялостна характеристика на степента на тъканното увреждане и протективното действие на изследваното съединение. Използваните лабораторни методи са описани достатъчно подробно, което позволява възпроизводимост на изследването.

Приложените статистически методи са адекватни на характера на изследването и съответстват на експерименталния дизайн. Те осигуряват надеждна обработка и интерпретация на получените данни и подкрепят обосноваването на направените изводи.

Считам, че приложената методология е съвременна, научно обоснована и напълно подходяща за изпълнение на поставената научна задача. Използваният методичен подход осигурява необходимите предпоставки за получаване на достоверни резултати и тяхната коректна интерпретация.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е разработен в съответствие с утвърдените изисквания за придобиване на образователната и научната степен „Доктор“. Изложението е последователно, като отделните раздели са добре балансирани и осигуряват логичен преход от литературния обзор към експерименталната част, представянето на резултатите, тяхното обсъждане и направените изводи. Резултатите са онагледени с подходящ брой таблици и фигури, които улесняват тяхното възприемане и анализ.

Поставената цел и произтичащите от нея задачи са ясно формулирани и успешно реализирани. Резултатите са представени систематично и са подложени на задълбочено обсъждане. Дискусията показва добра ориентация в съвременната научна литература и умение за критичен анализ на собствените резултати чрез съпоставянето им с публикуваните до момента данни. Направените изводи са логично обосновани и произтичат непосредствено от получените експериментални резултати.

Формулираните научни приноси са резултат от самостоятелна научноизследователска работа и отразяват постигнатите резултати. Приемам оценката на автора, че те имат както научнотеоретичен, така и приложен характер. Основен принос на дисертационния труд е експерименталното доказване на протективните ефекти на аминостероида U-74389G при модели на амиодарон-индуцирана белодробна токсичност и експериментален колит, както и оценката на неговата ефективност в сравнение с утвърдени противовъзпалителни средства. Получените данни разширяват познанията за фармакологичните ефекти на изследваното съединение и неговия потенциал като средство за ограничаване на оксидативното и възпалителното увреждане.

Приемам формулираните от автора научни приноси. Те са аргументирани, произтичат логично от резултатите на проведеното изследване и допринасят за обогатяване на научните познания в областта на експерименталната фармакология и токсикология. Считаю, че дисертационният труд представлява завършено научно изследване и отговаря на изискванията за придобиване на образователната и научната степен „Доктор“.

6. Научни публикации и личен принос на докторанта

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в три научни публикации, две от които са в научни списания, индексирани в международни бази данни, а една – в сборник от научен конгрес. Публикациите отразяват основните научни резултати и са достатъчни по обем и качество за придобиване на образователната и научната степен „Доктор“.

Докторантът е представил резултатите от своите изследвания на научни форуми в страната и чужбина и е участвал активно в научноизследователски разработки в областта на експерименталната фармакология и токсикология, което свидетелства за неговата последователна научноизследователска дейност.

Справката за изпълнение на минималните национални изисквания удостоверява, че докторантът покрива изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото прилагане за придобиване на образователната и научната степен „Доктор“.

От представените материали се установява, че докторантът е участвал активно във всички етапи на научното изследване – от планирането и провеждането на експерименталната работа до обработката, анализа и интерпретацията на получените резултати. Това ми дава

основание да приема, че личният му принос при разработването на дисертационния труд е съществен и безспорен.

7. Автореферат

Авторефератът е изготвен в съответствие с утвърдените изисквания за придобиване на образователната и научната степен „Доктор“. В синтезиран вид са изложени актуалността на темата, целта и задачите на изследването, материалите и методите, основните резултати, изводите и научните приноси. Авторефератът коректно отразява съдържанието на дисертационния труд и обективно представя най-съществените елементи на проведеното изследване. Не се установяват несъответствия между автореферата и дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р **Пламен Красимиров Кръстев** на тема **„Ефекти на U-74389G в експериментални модели на белодробна токсичност и колит при плъхове“** е посветен на актуален и научно значим проблем в областта на експерименталната фармакология и токсикология.

Трудът се отличава с ясно формулирана цел, адекватно избрана методология, коректно проведена експериментална работа и задълбочен анализ на получените резултати. Формулираните научни приноси произтичат логично от проведеното изследване и имат както научнотеоретично, така и приложно значение.

Докторантът демонстрира задълбочени познания в изследваната област, умения за самостоятелно планиране и провеждане на експериментални изследвания, както и способност за критичен анализ и обективна интерпретация на резултатите. Представените публикации и изпълнението на минималните национални изисквания потвърждават неговата активна научноизследователска дейност и съществения му личен принос в разработването на труда.

Въз основа на изложеното давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Пламен Красимиров Кръстев образователната и научна степен „Доктор“ по професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

04.08.2026 г.

Изготвил становището:

Доц. д-р Армине Вардани Григорян, д.м.

STATEMENT

by Assoc. Prof. Armine Vardani Grigoryan, MD, PhD
Department of Physiology and Pathophysiology
Medical University – Pleven

on a dissertation submitted for the award of the Educational and Scientific Degree
“**Doctor (PhD)**” professional field **7.1. Medicine**
doctoral programme “**Pharmacology (including Pharmacokinetics and Chemotherapy)**”

Author: Dr. Plamen Krasimirov Krastev

Form of doctoral training: Independent study

Department: Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Dissertation Title: “*Effects of U-74389G in Experimental Models of Pulmonary Toxicity and Colitis in Rats*”

Scientific supervisors: Prof. Galya Tsvetanova Stavreva-Marinova, MD, PhD

Assoc. Prof. Violeta Yordanova Dancheva, MD, PhD

1. General presentation of the procedure and the doctoral candidate

By **Order No. 2381/28.07.2026** of the Rector of Medical University – Pleven, I have been appointed as a member of the Scientific Jury in the procedure for awarding the educational and scientific degree “**Doctor**” to **Dr. Plamen Krasimirov Krastev** in Professional Field **7.1. Medicine**, Doctoral Programme “**Pharmacology (Pharmacokinetics and Chemotherapy)**”.

The procedure for the initiation and conduct of the dissertation defence has been organized in accordance with the requirements of the **Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria Act**, the Regulations for its implementation, and the internal regulations of Medical University – Pleven. The submitted set of documents is complete and complies with the regulatory requirements for admission to a public defence. I hereby declare that I have no joint scientific publications with the doctoral candidate and that there are no circumstances giving rise to a conflict of interest in relation to the present procedure.

Brief Biographical Information

Dr. Plamen Krasimirov Krastev was born on 29 December 1969 in Pleven, Bulgaria. He completed his secondary education at Geo Milev Mathematics High School, Pleven. In 1995, he obtained the educational and qualification degree of Master of Medicine from the Higher Medical Institute – Pleven. Between 1996 and 2000, he completed his specialty training in Aviation Medicine at the Military Medical Academy – Sofia, and between 2000 and 2004, he obtained a specialty in General Medicine at the Higher Medical Institute – Pleven. In 2003, he also earned a Master's degree in Finance from St. Cyril and St. Methodius University of Veliko Tarnovo.

His professional career began in military medicine. Between 1996 and 2015, he successively held the positions of Head of Medical Service, Resident Physician, and Deputy Head of a Medical Unit in various military formations. Since 2015, he has been affiliated with the Medical University – Pleven, where he has been engaged in teaching and research activities in the field of pharmacology and toxicology.

In 2021, Dr. Krastev was enrolled as a doctoral candidate under the independent study form in the doctoral programme "Pharmacology (including Pharmacokinetics and Chemotherapy)" under the supervision of Prof. Galya Tsvetanova Stavreva-Marinova, MD, PhD, and Assoc. Prof. Violeta Yordanova Dancheva, MD, PhD. During his doctoral studies, he developed the dissertation entitled "Effects of U-74389G in Experimental Models of Pulmonary Toxicity and Colitis in Rats."

In support of the dissertation, the doctoral candidate has submitted scientific publications, evidence of participation in scientific conferences, and documentation demonstrating compliance with the minimum national requirements. The submitted materials confirm that all requirements of the Academic Staff Development Act of the Republic of Bulgaria and the Regulations for its Implementation have been fulfilled for admission to the public defense procedure leading to the award of the Educational and Scientific Degree "Doctor".

2. Relevance of the Research Topic

The dissertation addresses a timely and scientifically significant problem in the field of experimental pharmacology and toxicology. Despite considerable advances in elucidating the pathogenetic mechanisms underlying drug-induced pulmonary toxicity and inflammatory bowel disease, the possibilities for effective pharmacological protection remain limited. This highlights the need for experimental investigation of novel compounds with potential protective properties.

Current evidence demonstrates that oxidative stress, the generation of reactive oxygen species (ROS), lipid peroxidation, and disturbances in cellular homeostasis play a crucial role in the development of tissue injury. Therefore, the investigation of compounds with antioxidant and membrane-protective properties is of considerable interest from both experimental and therapeutic perspectives.

Within this context, the choice of the dissertation topic is scientifically well justified. The investigation of the effects of the aminosteroid U-74389G in experimental models of amiodarone-induced pulmonary toxicity and experimental colitis is fully consistent with current research trends

in experimental pharmacology and toxicology. The findings contribute to expanding current knowledge of the pharmacological properties of the investigated compound and its potential to attenuate oxidative stress and inflammatory tissue injury.

3. Knowledge of the Research Field

The doctoral candidate demonstrates a thorough understanding of the scientific background relevant to the dissertation topic. The dissertation is founded on a comprehensive analysis of the current knowledge concerning the mechanisms of oxidative stress, lipid peroxidation, and their involvement in the pathogenesis of drug-induced pulmonary toxicity and inflammatory bowel disease. The literature review is well organized and provides a coherent overview of the pathophysiological mechanisms underlying these conditions, as well as the current approaches to their pharmacological modulation through antioxidant and membrane-protective agents.

The review is based on an extensive body of scientific literature comprising **386 references**, predominantly published within the last two decades. It incorporates original research articles, review papers, and seminal publications, reflecting the current state of knowledge in experimental pharmacology, toxicology, and the pathophysiology of oxidative injury. The selected references are appropriate to the aims of the dissertation and provide a sound scientific framework for the experimental work.

An important strength of the literature review is that it extends beyond a descriptive presentation of published data. The candidate demonstrates the ability to critically evaluate the available evidence, identify existing knowledge gaps, and relate previous findings to the objectives of the present study. The discussion of oxidative stress, lipid peroxidation, inflammatory pathways, and the pharmacological effects of antioxidant compounds is presented in a logical and well-integrated manner, providing a clear rationale for the experimental design.

Overall, the literature review establishes a solid theoretical basis for the research, supports the formulation of the study objectives, and facilitates the interpretation of the experimental findings. It reflects the candidate's excellent familiarity with the current state of research and demonstrates well-developed skills in critical appraisal and scientific synthesis of the available literature.

4. Research Methodology

The methodology employed in the dissertation is appropriate to the stated research aim and objectives. The candidate has adopted a comprehensive experimental approach based on well-established models of amiodarone-induced pulmonary toxicity and experimental colitis in laboratory rats, complemented by histological, biochemical, and statistical methods. This multidisciplinary approach is well suited to addressing the research questions and achieving the objectives of the study.

The experimental design is logically conceived and enables a reliable evaluation of the pharmacological effects of **U-74389G** in both experimental models. The selected outcome measures are relevant to the objectives of the investigation and provide a comprehensive assessment of both the extent of tissue injury and the protective effects of the investigated compound. The experimental procedures are described in sufficient detail to ensure the reproducibility of the study.

The statistical methodology is appropriate for the study design and the nature of the collected data. The applied statistical analyses support the reliable interpretation of the results and provide a sound basis for the conclusions drawn.

Overall, I consider the methodological approach to be scientifically sound, well justified, and fully appropriate for achieving the objectives of the dissertation. The chosen experimental design provides a solid foundation for obtaining reliable data and for their objective interpretation.

5. Evaluation of the Dissertation and Its Scientific Contributions

The dissertation has been prepared in accordance with the established requirements for the award of the Educational and Scientific Degree "Doctor". The dissertation is well structured, and its individual sections are appropriately balanced, providing a logical progression from the literature review through the experimental work to the presentation and discussion of the results and the conclusions. The results are effectively illustrated with an appropriate number of tables and figures, facilitating their interpretation and evaluation.

The research aim and the corresponding objectives are clearly defined and have been successfully accomplished. The results are presented in a systematic manner and are subjected to thorough discussion. The discussion demonstrates the candidate's familiarity with the current scientific literature and his ability to critically evaluate his own findings in the context of previously published data. The conclusions are well supported and arise directly from the experimental results.

The scientific contributions claimed in the dissertation are the outcome of independent research and accurately reflect the achievements of the study. I agree with the author's assessment that these contributions are of both theoretical and practical significance. The principal contribution of the dissertation is the experimental demonstration of the protective effects of the aminosteroid **U-74389G** in models of amiodarone-induced pulmonary toxicity and experimental colitis, together with the evaluation of its efficacy in comparison with established anti-inflammatory agents. The findings broaden the current understanding of the pharmacological effects of the investigated compound and its potential as an agent for limiting oxidative stress and inflammatory tissue injury.

I accept the scientific contributions presented by the candidate. They are well substantiated, logically derived from the findings of the study, and contribute to advancing knowledge in the field of experimental pharmacology and toxicology. In my opinion, the dissertation represents a complete and scientifically sound piece of research and satisfies the requirements for the award of the Educational and Scientific Degree "Doctor".

6. Evaluation of the Publications and the Doctoral Candidate's Contribution

The results of the dissertation have been reported in three scientific publications, two of which have appeared in peer-reviewed journals indexed in international databases, while the third has been published in the proceedings of a scientific conference. These publications adequately reflect the principal findings of the dissertation and are sufficient in both quality and scope to support the award of the Educational and Scientific Degree "Doctor."

The doctoral candidate has presented the results of his research at national and international scientific meetings and has actively participated in research projects in the field of experimental pharmacology and toxicology. These activities demonstrate his consistent commitment to scientific research and professional development.

The documentation submitted to verify compliance with the minimum national requirements confirms that the candidate fulfils the criteria established by the Academic Staff Development Act of the Republic of Bulgaria and the Regulations for its Implementation for the award of the Educational and Scientific Degree "Doctor."

Based on the submitted materials, it is evident that the candidate has actively participated in all stages of the research process, from the planning and execution of the experimental work to the processing, analysis, and interpretation of the obtained results. This provides sufficient grounds for concluding that his personal contribution to the development of the dissertation is substantial and well documented.

7. Dissertation Abstract

The dissertation abstract has been prepared in accordance with the established requirements for the award of the Educational and Scientific Degree "Doctor." It provides a concise and well-structured presentation of the relevance of the research topic, the aim and objectives of the study, the materials and methods employed, the principal findings, the conclusions, and the scientific contributions. The abstract accurately reflects the content of the dissertation and presents the essential aspects of the research in an objective and concise manner. No discrepancies were identified between the dissertation abstract and the dissertation itself.

CONCLUSION

The dissertation thesis of **Dr. Plamen Krasimirov Krastev**, entitled "**Effects of U-74389G in Experimental Models of Pulmonary Toxicity and Colitis in Rats**", addresses a current and scientifically significant problem in the field of experimental pharmacology and toxicology.

The dissertation is characterized by a clearly formulated aim, appropriately selected methodology, properly conducted experimental work, and an in-depth analysis of the results

obtained. The formulated scientific contributions logically derive from the conducted research and are of both theoretical and applied significance.

The doctoral candidate demonstrates in-depth knowledge in the field of study, skills for independently planning and conducting experimental research, as well as the ability to critically analyze and objectively interpret the results. The presented publications and the fulfilment of the minimum national requirements confirm his active research activity and substantial personal contribution to the development of the dissertation.

Based on the above, I give a positive evaluation of the dissertation thesis and propose that the esteemed Scientific Jury award Dr. Plamen Krasimirov Krastev the educational and scientific degree “Doctor” in Professional Field 7.1. Medicine, Doctoral Programme “Pharmacology (including Pharmacokinetics and Chemotherapy)”.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

04.08.2026

Prepared by:

Assoc. Prof. Armine Vardani Grigoryan, MD, PhD