

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Ирен Петкова Белчева, дм, дмн

Относно: дисертационния труд на Златина Петрова Ненчовска на тема: „Проучване ефектите на хормона мелатонин върху поведенчески и биохимични промени, съпътстващи епилептогенезата при каинатен модел на темпорална епилепсия“, представен за присъждане на образователната и научна степен **“доктор”**, професионално направление 7.1. Медицина, по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

научен ръководител: проф. Яна Чекаларова

Общо представяне на процедурата и докторанта

Със заповед на Директора на ИНБ-БАН № 610А/08.08. 2019 г. съм определена за член на Научно жури по процедура за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по професионално направление 7.1. Медицина, по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

С решение на Научното жури (Протокол №1/13.08.2019 г.) съм определена за рецензент на дисертационния труд на асистент Златина Петрова Ненчовска, докторант към направление „Поведенческа невробиология“, Институт по Невробиология, БАН.

При изготвяне на настоящата рецензия са спазвани изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, а също и специфичните Критерии за заемане на академични длъжности и придобиване на научни степени в ИНБ-БАН.

Не съм открила пропуски в процедурата за открита защита и приложената от асистент Златина Петрова Ненчовска документация.

Представените материали по защитата съответстват напълно на законовите и процедурните изисквания.

Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторантката.

Кратки биографични данни за докторанта

Докторантката Златина Петрова Ненчовска е родена на 28 май, 1986 г. Тя завършва гимназията с преподаване на чужди езици „Алеко Константинов“ в гр. Правец през 2005 година. Следващите 5 години учи в Биологичен факултет, СУ „Св. Климент Охридски“ и през 2010 г. получава образователно-квалификационна степен „магистър“ по Физиология на

животните и човека”. След дипломирането си тя постъпва на работа в Институт по Невробиология, БАН като специалист-биолог. От 2011 г. е назначена като асистент в направление „Поведенческа невробиология”, Институт по Невробиология, БАН. През 2013 г. (заповед N 568/05.12.2013/ Ненчовска е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ към направление „Поведенческа невробиология”, ИНБ-БАН и отчислена с право на защита на 19.04. 2016 г.

Златина Ненчовска владее немски и английски език.

Изпреварвайки изложението, още тук искам да подчертая, че дисертантката се е съобразила с направените от мен забележки и дадени насоки, направени на вътрешната ѝ защита.

Обща характеристика на дисертационния труд. Структурата на представената за защита дисертация е съобразена със съвременните стандарти за изготвяне на подобен труд. Последният обхваща 132 стр., и включва следните раздели: Съдържание, Използвани съкращения и Увод - 11 стр.; Литературен обзор - 26 стр.; Цел и задачи - 1 стр.; Материали и методи - 12 стр.; Резултати – 47 стр.; Обсъждане - 12 стр.; Изводи - 1 стр.; Приноси - 1 стр.; Списък на публикациите, включени в дисертационния труд – 1 стр. Списък на участията и научните съобщения по темата на дисертационния труд – 4 стр.; Награди и отличия – 1 стр. Библиография – 15 стр., която включва 256 автора на латиница.

Трудът е правилно конструиран, добре и ерудирано написан и онагледен със схеми таблици и фигури. Използваната литература отразява насоченост и конкретност на литературните източниците по темата на дисертацията.

Експерименталната част е онагледена с 30 фигури, които представляват усреднени и статистически обработени данни от проведените изследвания.

Актуалност на темата и целесъобразност на поставените цели и задачи

Представеният дисертационен труд е посветен на важен проблем, свързан с изучаване влиянието мелатонина върху поведенчески и биохимични промени, съпътстващи епилептогенезата при каинатен модел на темпорална епилепсия.

Епилепсията е четвъртото по честота сред неврологичните заболявания, чийто основен симптом са повтарящите се, непровокирани припадъци, при които настъпват трайни неврохимични, морфологични и поведенчески промени - когнитивни нарушения, депресия и

емоционални разстройства. Епилептичният припадък, всъщност е мозъчна свръхвъзбудимост, дължаща се на свръхразряди на определена популация неврони в дадена мозъчна област.

В последните години интензивно се проучват неврохимичните механизми и сигнални пътища, участващи в патофизиологията на епилепсията, както и влиянието на генетичните фактори, определящи предразположението към развитие на епилепсия.

Актуалността на проблема се определя и от факта, че мелатонина като регулатор на различни физиологични процеси, има изключително важно значение както за физиологията и патофизиологията, така и за медицинската практика.

Проучванията в тази насока са все още единични, а това е предпоставка за изясняване ефикасността на хормона мелатонин върху циркадния ритъм на епилептиформна активност, ролята на хипертонията в развитието на епилептогенезата и въвличането на мелатонина в патофизиологията на епилепсията и есенциалната хипертония.

Дисертационния труд на Ненчовска е насочен върху проучването на ефектите на продължителното третиране с мелатонин върху епилептогенезата, свързана с развитието на спонтанни гърчове, коморбидна депресия, биохимични и морфологични промени в лимбичната система при две породи плъхове - нормотензивни Wistar и спонтанно хипертонични плъхове (SHR)

Целта и задачите на дисертационния труд ясно и конкретно са формулирани.

Познаване на проблема

В литературния обзор асистент Ненчовска в ясна и сбита форма е изложила данни както в исторически аспект, така и най-съществените данни от литературата, представящи нивото на съвременните познания за епилепсията - класификация, механизми на гърчово-пристъпните реакции, фармакологични подходи за лечение. В отделни глави са разгледани експерименталните модели на темпорална епилепсия, особеностите на видовете и породите животни при модел на темпорална епилепсия, които са използвани в дисертационния труд. Разгледан е подробно и мелатонина, неговия синтез, локализация, метаболизъм, рецептори, ролята му в епилепсията, депресията, циркадните ритми.

В направения преглед на литературата Ненчовска е резюмирала по много добър начин съвременното състояние на проблема.

Много добро впечатление прави в края на литературния обзор глава „Състояние на проблема“ с посочените по-важни неизяснени въпроси.

Литературния обзор е добро постижение на докторантката и заслужава положителна оценка.

Трябва да се посочи, че включеният в литературния обзор материал е представен на добър български език, което е характерно и за последващото изложение на авторката.

Цел и задачи на дисертацията

Целта на дисертационния труд е да се изследва ролята на мелатонина върху честотата на спонтанна епилептиформна активност и съпътстващите епилептогенезата поведенчески, биохимични и хистологични изменения, при експериментален модел на темпорална епилепсия, индуциран с каинова киселина при две породи плъхове, нормотензивни (Wistar) и спонтанно хипертензивни (SHR).

За изпълнението на тези цел Ненчовска си е поставила 5 основни задачи, които са ясно формулирани и дават възможност за много добре насочени експериментални проучвания.

Методика на изследването

От частта “Материали и методи” се вижда, че Ненчовска правилно е подбрала методични подходи за разрешаване на поставената цел.

Експериментите са проведени върху две породи полово зрели мъжки плъхове - нормотензивни Wistar и спонтанно хипертензивни плъхове.

В дисертацията е използвани експериментален каинатен модел на темпорална епилепсия. Отчитани са гърчовите пристъпи след епилептичен статус, предизвикан от каиновата киселина. Използвани са адекватни и информативни различни по характер *in vivo* и *in vitro* методи.

ЕЕГ активността е регистрирана чрез стереотаксично имплантиране на корови и дълбоки електроди (хипокамп).

За проучване ефектите на мелатонина са прилагани поведенчески методи за изследване на двигателна активност (открито поле - open field тест), за определяне на състоянието на тревожност (повдигнат кръстосан лабиринт), за доказване на депресивно-подобна симптоматика – (тест за предпочитание към сладки разтвори и принудително плуване - forced swimming test), за памет (осем-раменен радиален лабиринт). Използвани са и информативни хистоморфологични, биохимични методи (определяне на липидната пероксидация и супероксид дисмутазата).

Резултатите са обработени статистически адекватно.

Експериментални резултати

Получен и анализиран е голям масив данни от изследванията. Проучванията са проведени в логична последователност. Получените данни при използване на адекватни подходи са убедителни. Много добре и ясно са представени резултатите от отделните изследвания в 30 фигури като повечето от тях (27) са двойни (А и Б), 1 таблица и 1 схема, автентични ЕЕГ записи, 12 цветни снимки от хистологичните изследвания на хипокамп, пириформена кора и базолатерално ядро на амигдалата на контролните и експерименталните животни, при двете породи плъхове - нормотензивни Wistar и спонтанно хипертензивни. Това създава отлична прегледност и документиране на научните факти от собствените изследвания, което е характерно за целия научен труд.

За обработка и анализ на собствените резултати, Ненчовска е използвала подходящи статистически методи, което създава достоверна база за обсъждането на получените данни и изводите от тях.

Представената работа е напълно достатъчна по обем.

Като цяло давам положителна оценка на собствените проучвания.

В обсъждането в ясна и сбита форма са обобщени получените данни. Така системно, както е проведено изследването е построено и обсъждането на получения фактически материал. Ненчовска използва умело литературните си познания за да обсъди компетентно и критично собствените си резултати. В хода на обсъждането, тя умело сравнява и противопоставя своите данни на тези, получени от други автори, като при това се опитва да намери логично обяснение на установените различия.

Обсъждането представя докторантката като ерудиран учен.

В резултат на прецизно извършената работа и правилното обсъждане на резултатите са формулирани **7 извода**.

На базата на изводите е предложена справка за научните приноси. Приносите **5** на брой реално отразяват постигнатото за първи път в науката. Съгласна съм с формулираните приноси, които имат не само теоретично значение, но и биха представляват интерес за медицинската практика.

Литература

Литературата на дисертационния труд обхваща 256 заглавия на английски език, цитирани в различните му раздели. Цитирани са както класически автори, така и автори от последните години. Това свидетелства за една отлична и задълбочена теоритична подготовка на Ненчовска.

Автореферат

Авторефератът в обем от 71 стр. (на български и английски език) е съставен съобразно изискванията на правилника и репродуцира удачно и в достатъчна степен дисертационния труд.

Лични впечатления

Познавам Златина Ненчовска от постъпването ѝ на работа в Института по невробиология, БАН. Личните ми впечатления като много добър и прецизен експериментатор, умеещ критично и задълбочено да интерпретира получените данни, способността ѝ за екипна работа, са отлични.

Всичко това показва, че настоящата дисертация е лично дело на автора и няма данни за плагиатство, тъй като всички представени ръкописи първо се преглеждат за плагиатство, преди да бъде прието решение за публикуване.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертационния си труд Ненчовска е представила общо 5 публикации, от които 3 са с висок импакт фактор (над 2.6), в 1 от тях тя е първи автор. С резултати от дисертацията Ненчовска е участвала в 6 международни (на 4 е първи автор), 2 национални с международно участие (и на 2-та е първи автор) и 3 национални научни форуми (и на 3-те е първи автор).

Ненчовска напълно отговаря на минималните изисквания за образователната и научна степен „доктор” съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагането му и Правилника на Института по невробиология-БАН. При изискъеми 30 точки, тя има **37 точки** от публикациите, включени в дисертационния ѝ труд.

Награди и отличия

Ненчовска има 2 Награди за изявен млад учен, Едногодишна стипендия за млад учен от Световната Федерация на Учените, Женева и Финансирано участие в Workshop от European college of neuropsychopharmacology Франция.

Въз основа на гореизложеното, преценявам дисертационния труд на асистент Ненчовска като нейно лично дело, нямащ данни за плагиатство, напълно отговарящ на изискванията и препоръчителните наукометрични критерии за присъждане на образователната и научната степен "Доктор".

В заключение, оценката ми за представеният от асистент Златина Петрова Ненчовска на тема „Проучване ефектите на хормона мелатонин върху поведенчески и биохимични промени, съпътстващи епилептогенезата при каинатен модел на темпорална епилепсия“ е изцяло положителна и с настоящата рецензия изразявам дълбокото си убеждение, че трудът отговаря на възприетите изисквания за присъждането на образователната и научна степен „ДОКТОР“ в Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за прилагането му, Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИНБ-БАН.

Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на асистент Златина Ненчовска убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно Жури да гласуват положително и да присъдят на Златина Петрова Ненчовска образователна и научна степен „доктор“ по Научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

10 септември, 2019 г.

София


проф. д-р И. Белчева, дм, дмн