

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Христо Стефанов Гагов

Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“

на дисертационен 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 придобиване на образователната и научна степен „доктор“

в област на висше образование 7. "Здравеопазване и спорт",

професионално направление 7.1. "Медицина",

научна специалност "Фармакология" ш. 03.01.24

Дисертационният труд на ас. Златина Петрова Ненчовска е разработен под научното ръководство на проф. д-р Яна Чекаларова в „Института по невробиология“, БАН, София. Той е базиран на 5 научни статии. Всички те са на английски език. Три от тях са в авторитетни списания с висок импакт фактор (2 в *Epilepsy and Behavior*, ИФ=2.655 за 2013 и 2014 г. в направлението Behavior Neuroscience и Pharmacology и една във *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, ИФ=2.82 за 2013 г. в направлението Behavior Neuroscience). Сумата от точките на тези публикации според методиката в направлението е 37 т. при изискуеми 30 т. В две от публикациите Златина Ненчовска е първи автор, в две – втори и в една – трети автор. Участията на Златина Ненчовска в международни научни форуми по темата на дисертацията са 5, от които в два е водещ автор на постер. Има и 5 участия с постери или доклад в други конференции и семинар в България.

**Кратки биографични данни за докторанта.** През 2011 г. Златина Ненчовска завършва с отличен успех магистратура по „Физиология на животните и човека“ в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. От март 2010 г. е биолог-специалист в Института

по невробиология, БАН, а от декември 2011 е асистент в същата научна институция. Владее немски и английски език. Докторантката е зачислена на 05.12.2013 г. и е отчислена с право на защита на 19.04.2016 г.

#### **Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи.**

Епилепсията е сред най-разпространените неврологични заболявания което засяга огромен брой хора, много от които в млада възраст (днес около 1% от населението или над 50 милиона души по света, а в България - 70 000). При това заболяване повишената възбудимост на различни мозъчни структури променя оптималното протичане на процесите на задържане и възбуждане в тях поради системно наличие на по-нисък праг на активация. В резултат на това се появява епилептогенно огнище, което е в състояние да се самовъзбужда и да „прехвърля“ активност към други части на мозъка. Изследваният модел на каинат-индуцирана темпорална епилепсия е особено актуален за научно-приложни изследвания предвид факта, че около 30% от регистрираните пациенти генерират пристъпи поради аномална възбудимост именно в темпоралната област. Освен това каинат-индуцирания епилептичен статус при плъх се характеризира с остра, латентна и хронична фази, което дава възможност за детайлно проследяване на молекулните механизми на заболяването. Използването на спонтанно хипертензивни плъши линии (SHR; както и на всякакви други модели на заболявания) позволява изследването на коморбидни състояния и оптимизиране на тяхното фармакологично третиране.

Интересът към изследвания функции на мелатонина, който е хормон на епифизата с изразени антиоксидантни свойства, а също тъканен хормон в кожа, черва и др., по принцип е висок. Той се споменава в над 16000 публикации в PubMed след 2000 г. като значителна част от тях се падат на ефекти върху главен мозък. В този дисертационен труд е проучено значението на продължителното третиране с мелатонин (10 мг/кг) върху спонтанната гърчова активност, коморбидна депресия и морфологияни промени в лимбичната система

(най-вече в хипокамп) при нормотензивни (Wistar) и спонтанно хипертензивни плъхове (SHR) с каинат-индуциран епилептичен статус.

Дисертацията се състои от 132 страници (от тях 15 стр. литература, с междуредие 1), написана е и е структурирана много прецизно. Трудът съдържа всички необходими раздели.

**Литературният обзор** заема 26 страници. Той е задълбочен и е стегнато написан. Цитирани са общо 256 литературни източника, всичките на английски език. Качеството на цитираните публикации е адекватно на тематиката на дисертационния труд, на поставените цели и задачи, на получените резултати и тяхното обсъждане.

Обзорът ни запознава с известните данни в две основни области:

- а) епилепсия: механизми, животински модели, пластични промени в хипокампа, влияние на коморбидната депресия, оксидативния стрес и коморбидната хипертония върху каинатен модел на епилепсията при нормотензивни и хипертензивни плъхове;
- б) мелатонин: синтез, локализация и метаболизъм, хормонални ефекти на мелатонина върху различни физиологични процеси и по специално регулацията на циркадните ритми и състоянията на бодрост и сън, видове мелатонинови рецептори, а също ролята му при депресия и епилепсия. Разгледан е въпросът и за патогенезата на мелатониновия дефицит.

Целта е формулирана кратко и ясно. От нея произтичат пет задачи свързани с честотата на гърчовите пристъпи, поведенчески реакции, промени в нивата на серотонина и на някои маркери на оксидативен стрес, и за изследване хистологичните изменения в някои мозъчни структури на плъх след каинат-индуцирана епилепсия.

### **Материали и методи**

В този дисертационен труд са показани данни, получени с най-разнообразни методики. Прилагани са такива за изследване на депресивно състояние/поведение чрез принудително плуване или предпочитание на сладки разтвори; на хипокамп-зависима пространствена памет; чрез HPLC са изследвани нивата на 5-хидрокситриптамина;

хистологично е изследвана загубата на неврони в мозъчните структури хипокамп, хилус на *gyrus centralis* и пириформена кора; чрез биохимични методи са отчетени нивата на липидна пероксидация и на супероксод дисмутазната активност в цитозолна и митохондриална фракции и чрез *Western blot* са сравнени нивата на протеина на топлинен шок 72 (HSP72). Използваната статистическа обработка е релевантна.

**Резултатите** са много и убедително подкрепят направените изводи. Те са предствени в 28 фигури.

**Дискусията** е отлично написана, коментира всички важни резултати, добре обосновава изводите и приносите.

**Изводите** добре обобщават получените данни. Изводите и приносите са формулирани кратко и ясно. В тях се съдържа нова информация за действието на мелатонина върху спонтанната гърчова активност, поведенчески реакции и морфологични промени в лимбичната система при каинат-предизвикана темпорална епилепсия при нормотензивни и хипертензивни плъши линии, както и за антиоксидантния му ефект при тях. Също са установени сходни поведенчески, биохимични и морфологични показатели на интактни и епилептични SHR плъхове, което е основание за използването им при изследване на коморбидна хипертония и епилепсия. Единствено в принос 4 намирам двусмислие в твърдението че: „мелатонинът проявява породо-зависими разлики ... което предполага роля на мелатониновата система при модел на коморбидна депресия и епилепсия“. Според мен тук се съдържат два приноса и би било по-добре те да се разделят така: а) „ За първи път е установено, че мелатонинът проявява различни породо-зависими ефекти върху спонтанната гърчовата активност, поведенчески реакции и морфология на структури от лимбичната система.“ (Принос 4) и б) „За първи път се установява, че мелатонинът проявява антидепресивен ефект при модел на темпорална епилепсия при нормотензивни плъхове (Wistar) чрез възстановяване на серотиноновите нива в хипокамп, което предполага роля на

мелатониновата система при този модел на коморбидна депресия и епилепсия.“ (Принос 5). Освен това съм убеден, че резултатите от всички тези интересни изследвания имат сериозен потенциал за практическо приложение.

**Авторефератът** се състои от 62 стр. и от допълнително 9 стр. на английски език, които резюмират неговото съдържание. Той точно отразява основните акценти и достижения на докторантския труд, представя получените най-важни резултати и тяхното обсъждане, както и съдържа 7-те извода, 5-те приноса, списъка с 5-те публикации по темата на дисертацията и участията на Златина Ненчовска в международни и национални научни форуми и обучения. Накрая са приведени данни за различни отличия на Златина Ненчовска - две награди за млад учен с дарител акад. Дамян Дамянов за 2013 и 2014 г, едногодишна стипендия от Световната федерация на учените със седалище в Женева (за периода 2013-14 г.) и финансирано участие в уъркшоп по невропсихофармакология в Ница, Франция. Няма приложени данни за забелязани цитирания на тези статии. Направената справка показва, че до 15.08.2019 г. те са цитирани десетки пъти (само в системата Scopus излизат 39 цитирания). Тази информация трябваше да я има, защото свидетелства както за актуалността на разработваната тематика, така и за авторитетната позиция на екипа и за качествата на самата докторантка като изследовател в тази много динамична и конкурентна област на изследване.

**Критични забележки и препоръки.** Нямам критични забележки или препоръки към начина на провеждане на изследванията. В дисертационния труд забелязвам някои детайли, които могат да се коригират. Такива са:

- към *Използвани съкращения* да се добавят някои липсващи съкращения като РКВ, ПЛ, НИОМТ, ТЕ, РФК, РАС. Освен това PAB = RNS, т.е. използвани са две абривиатури (на кирилица и на латиница), както и две означения – WKY плъх и Wistar плъх, за едно и също нещо;

- в като цяло прецизно написания текст често се среща сливане на думи, което затруднява четенето;
- „СХЯ на хипокампа“ – да стане „СХЯ на хипоталамуса“ – 29 стр., долу;
- „междуклетъчната циклична аденозин монофосфатаза (цАМФ)“ – да стане „вътреклетъчния цикличен аденозин монофосфат (цАМФ)“ – стр. 29, втори параграф, долу;
- „невропротивен“ – да стане „невропротективен“ – 110 стр., р. 11.

Тези малки технически пропуски не намаляват високата ми оценка за този много интересен, прецизно изпълнен, написан и илюстриран труд, резултатите от който са представени на научната общественост в няколко отлични публикации.

Всичко това ме убеждава, че ас. Златина Ненчовска е перспективен млад учен, който в хода на работата по дисертацията си е придобил солидна и комплексна компетентност, която ще е от важно значение за бъдещата ѝ изследователска работа в областта на фармакологията.

В заключение, считам, че поставената цел и задачи са успешно изпълнени. По структура и съдържание представеният проект на дисертационен труд отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение за ОНС „Доктор“. На базата на гореизложеното **препоръчвам** на членовете на научното жури **да присъди** на ас. Златина Петрова Ненчовска образователната и научна степен „доктор“.

Подпис:

София, 20.08.2019 г.

(проф. д-р Христо Гагов)