

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Румен Павлов Николов, дм

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,

Медицински Университет - София

Относно: Дисертационен труд, насочен за публична защита за присъждане на образователната и научна степен "Доктор" в област на висше образование 4. Природни науки, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)” на ас. Златина Петрова Ненчовска на тема „Проучване ефектите на хормона мелатонин върху поведенчески и биохимични промени, съпътстващи епилептогенезата при каинатен модел на темпорална епилепсия “с научен ръководител проф. д-р Яна Чекаларова, дм.

Асистент Златина Ненчовска придобива степените бакалавър по биология и магистър по физиология на животните и човека в СУ "Св. Климент Охридски", съответно през 2009 г. и през 2011 г. От 2010 г. започва работа в института по невробиология на БАН. Докторантката владее писмено и говоримо английски и немски език. Притежава много добри умения за работа с компютър, като владее основните офис техники и статистически програми.

Темата на дисертационния труд е посветена на актуален проблем, свързан с повлияване на поведенчески и биохимични промени при модел на темпорална епилепсия, индуцирана от въвеждане на каинова киселина. Епилепсията е едно от най-често срещаните хронични неврологични заболявания. Въпреки големия брой антиепилептични лекарства, които са налични в момента и създаването на ново поколение антиконвулсанти (напр. Topiramate, Levetiracetam, Gabapentin, Rufinamide, Eslicarbazepine, Perampanel), при 30% от пациентите с монотерапия не се постига контрол на гърчовете. Резултатите от *in vitro* и *in vivo* изследвания показват антиепилептична активност на мелатонин, медирана от антиоксидантен ефект, увеличаване на концентрацията на GABA, афинитет към GABA рецепторите и намаляване на възбуждащия ефект на N-метил-D-аспартат.

Дисертационният труд е написан на 132 страници, правилно структуриран и добре онагледен с 30 фигури, 1 таблица и 1 схема.

Литературният обзор е написан компетентно и включва 10 раздела. От написаният литературен обзор се вижда, че докторантката познава добре представения



в дисертацията проблем, свързан с механизми на епилептогенезата, експериментални модели на епилепсия и функциите на мелатонин като хормон и лекарство. Направена е значителна литературна справка, като са цитирани 256 литературни източника. Значителната биографична справка показва, че докторантката е запозната задълбочено с проблемите, свързани с дисертационния труд, включително и най-новите проучвания в тази насока.

Целта на дисертационния труд е точно и ясно формулирана – изследване на ролята на мелатонин върху честотата на спонтанната епилептиформна активност и съпътстващите епилептогенезата поведенчески, биохимични и хистологични изменения, при експериментален модел на темпорална епилепсия, предизвикан от интраперитонеално въвеждане на каинова киселина при две породи плъхове – нормотензивни (Wistar) и спонтанно хипертензивни. За изпълнението на тази цел са определени 5 задачи, които напълно съответстват на поставената цел.

Експериментите в настоящето проучване са проведени върху полово зрели мъжки плъхове – нормотензивни (Wistar) и спонтанно хипертензивни съгласно нормативната уредба за работа с експериментални животни в България и правилата на Етичната комисия към ИБН, БАН. Експерименталните групи животни са правилно формирани, съобразно задачите на дисертационния труд. Методичният подход е съвременен и достатъчен за изпълнение на поставените цел и задачи. В проучването са използвани адекватни експериментални методи: имплантиране на електроди за ЕЕГ регистрация, модел за индуциране на епилептичен статус чрез въвеждане на каинова киселина, ЕЕГ и видеозаписи, поведенчески тестове, хистологично изследване, високоефективна течна хроматография, биохимични и статистически методи.

Получените собствени данни са статистически обработени, анализирани и прегледно онагледени. Установено е, че прилагането на мелатонин в продължение на 8 седмици при плъхове с индуциран от каинова киселина епилептичен статус оказва протективно действие върху някои вредни въздействия на епилептогенезата, свързани с поведенческите промени, включително импулсивен тип поведение, коморбидна депресия и дефицит на пространствената памет, намалени нива на серотонин в хипокампа и увреждане на невроните в лимбичните структури. Мелатонинът упражнява антиепилептогенен ефект у хипертензивните плъхове, намалявайки честотата на спонтанните гърчови пристъпи и след преустановяване на третирането им. Мелатонинът проявява антидепресивна активност при нормотензивните плъхове с



модел на епилепсия като възстановява концентрацията на 5-хидрокситриптами в хипокампа до контролните нива.

Обсъждането показва способността на ас. Златина Ненчовска да анализира получените резултати. В хода на обсъждането докторантката е направила прецизен анализ на резултатите от проучването, като сравнява своите експериментални резултати с получени от други автори данни. Направените седем извода са конкретни и отговарят в пълна степен на получените експериментални резултати. Посочени са 5 приноси с фундаментален и приложен характер.

Във връзка с дисертационния си труд ас. Златина Ненчовска е приложила списък с 5 публикации, като три от статиите са отпечатани в списания с IF (2 статии – в *Epilepsy & Behavior*, 1 статия – в *Pharmacology Biochemistry & Behavior*). В 2 от представените публикации тя е първи автор. Представените публикации отразяват най-важните резултати на дисертационния труд. Резултати от дисертационния труд на ас. Златина Ненчовска са докладвани на 10 научни форума. На международни форуми са представени 5 доклада, а на национални научни форуми са изнесени 5 съобщения.

Считам, че дисертационният труд е лично дело на докторанта. Получените резултати и формулираните приноси са лична заслуга.

Авторефератът на дисертационния труд е изготвен съобразно изискванията на Правилника на ИНБ – БАН за приложение на ЗРАСРБ. Приложеният автореферат отразява адекватно основното съдържание на дисертацията и получените резултати. Съдържа 71 страници, включително резюме на английски език (63-71 стр.).

Нямам критични бележки към представения ми дисертационен труд.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на ИНБ - БАН.

Дисертационният труд показва, че докторантката ас. Златина Ненчовска притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност фармакология, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд,

автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор” на ас. Златина Петрова Ненчовска в докторска програма по „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)”.

04.09. 2019 г.

Рецензент: ...*Р. Павлов*.....

Доц. д-р Румен Павлов Николов, дм