

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Росица Замфирова

Ръководител на направление „Биологични ефекти на природни и синтетични вещества“ – ИНБ, БАН

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)” (шифър 03.01.24)

на докторант 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: доц. д-р Яна Чекаларова.

Докторантката е зачислена като аспирант на самостоятелна подготовка със заповед 568 от 05.12.2013 г. На 19.04. 2016 г. след представяне пред Институтски колегиум е отчислена с право на защита. През 07.2019 г. е представила работата си в завършен вид отново пред Институтски колегиум, на който е взето решение за насочването ѝ за защита. Това предложение е одобрено от НС на 31.07.2019 г.(протокол 5 от 31.07.2019 г.)

За изготвяне на рецензията докторант Златина Петрова Ненчовска е представила изискуемите материали (дисертация, автореферат, публикации, автобиография). Рецензията е изготвена съгласно изискванията на ЗРНСРБ, Правилника за неговото приложение и Правилника за прилагането му в ИНБ-БАН.

Предоставеният материал е от 132 страници и съдържа всички необходими раздели: Увод (3 стр), Литературен обзор (24 стр), Цел и задачи (1 стр), Материали и методи (13 стр). Резултатите са представени на 48 стр, Обсъждането на 11 стр, Изводите и приносите - на 2 стр. В работата са цитирани 256 литературни източника.

Обзорът е обширен, добре балансиран и интелигентно поднесен. Той очертава широкият спектър на видовете епилепсия, посочва различните възможни причини за възникването ѝ (генетични, морфологични изменения, травми, метаболитни разстройства и др.), като специално се подчертава, че при голям процент от случаите те са неустановени. В този раздел сбито и ясно са представени съвременните знания за епилептогенезата и са маркирани основните характеристики на видовете фокални и генерализирани пристъпи, както и възможността за лекарствена терапия. Важно значение за избора на темата на настоящето изследване е осъзнатата необходимост от нов вид терапия, която не само да купири симптомите, а да потиска епилептогенезата. За да се постигне това е необходимо изучаването на патофизиологията на това заболяване. Дисертантката обръща внимание на факта, че след ЕС в развитието на болестта има различно дълга латентна фаза без пристъпи, през която настъпват пластични промени в мозъка, свързани със загуба на инхибиторни ГАМК-ергични и разрастване на възбудни аксони. Това от своя страна е причина за появата на поведенчески нарушения (придружаващо състояние на депресия, синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност), възпалителен и имунен отговор, апоптоза и оксидативен стрес.

В отделна глава са изложени наличните в литературата данни за хормона мелатонин и неговата физиологична роля, включително известните му до сега ефекти върху епилепсия и депресивни състояния.

Причината за включване в изследването на спонтанно хипертензивни пръхове (SHR) като модел а хипертония с дефицит на вниманието е добре аргументирано с литературни и клинични данни. Целта е да изясни ролята на съпътстващото заболяване хипертония в епилептогенезата.

Основание за такова изследване дават някои описани в литературни факти: 1) Хипертонията е свързана с повишено освобождаване на свободни радикали, възможен фактор за развитието на епилептогенно огнище 2) При хипертония е установено обръщане на циркадния ритъм на артериалното налягане, наблюдавано и при хора с епилепсия 3) При SHR е регистрирана повишена експресия на антиоксидантни ензими в миокард 4) При хронични модели на епилепсия SHR имат по-нисък гърчово-пристъпен праг 5) SHR са утвърден модел за изследване на уврежданията при редица неврологични заболявания, вкл. епилепсия, при които се наблюдават съдови деменции и съпътстващите ги поведенчески отклонения, резултат от развитието на хипертония.

Позовавайки се на тази литературна справка, докторантката определя **целта** на дисертационния труд – да изследва влиянието на мелатонин върху епилептогенезата и съпътстващите я биохимични, морфологични и поведенчески промени при модел на КА-предизвикан пост-ЕС на ТЕ при нормотензивни и хипертензивни животни. Произтичащите от целта **задачи** (5 бр.) включват изучаване на циркадните ритмични промени в честотата на СПГП, денонощните вариации в поведенческите реакции, хистологичните промени в някои мозъчни структури след епилептогенезата, както и промените в нивата на 5-НТ във фронтална кора и хипокамп и на маркери на оксидативния стрес, предизвикан от ЕС. Прави добро впечатление, че при разработката са използвани голям набор подходящи, различни по характер експериментални модели и методи, както класически (отворено поле, принудително плуване, кръстосан лабиринт), така и съвременни биохимични и хистологични според изискванията на задачите. Използването на видеозаписваща система за наблюдение е предпоставка за получаването на прецизни и надеждни резултати.

Резултатите са онагледени с 30 фигури и 1 таблица. Във фигурите са представени успоредно данните за породите Wistar и SHR, което максимално улеснява възприемането и осмислянето на материала. Успоредно с промените в поведението е показан и ефекта на мелатонина върху нивата на 5-НТ в хипокамп, върху маркерите на ОС, както и морфологичните промени в резултат на ЕС. Резултатите от експериментите са добре описани. Статистическите методи са внимателно подбрани съобразно характера на експеримента. Използването на двуфакторен и трифакторен анализ дава възможност статистически да се докаже съществуването или не на зависимост между епилепсията и повече от 1 променящи се фактори.

В **обсъждането** асистент Петкова свързва получените резултати с данни от литературата, медицинската практика и предишни изследвания на екипа. Тя умело съчетава публикуваното от други автори с установеното от нея, за да обясни разликите в ефектите на мелатонина при Wistar и SHR плъхове. Изследването хвърля допълнителна светлина върху съпътстващите епилепсията поведенчески промени и влиянието на мелатонина върху тях – депресия, тревожност, двигателна активност, памет. Докторантката обяснява нееднакъвия ефект на мелатонина върху състоянието на тревожност и депресия при двете породи плъхове с разлика в нивата на 5-НТ в хипокамп и различната активност на адренергичната им система. Интересно е, че в настоящето изследване мелатонинът оказва значим невропротективен ефект в структури, свързани с пространствената памет (С1 на хипокамп и Pir), което е в съгласие с установеното в модели на други невродегенеративни заболявания като Паркинсон, Алцхаймер, церебрална исхемия, а също и с *in vitro* изследвания върху хипокампадни неврони.

Изводите коректно обобщават получените в изследването резултати. Приемам напълно приносите (5 на брой). Те формулират най-съществените получени оригинални данни.

Авторефератът отразява най-съществените и приноси резултати на дисертационния труд, публикациите и участията на научни форуми, на които са представяни. Има и резюме на работата на английски език.

Заклучение

Дисертацията е посветена на проучване на ефектите на хормона мелатонин върху поведенческите и биохимични промени, съпътстващи епилептогенезата при каинатен модел на ТЕ. Тя е продължение на многогодишните изследвания на колектива на лабораторията върху ТЕ. При разработването на дисертационния труд са използвани Wistar и SHR порода плъхове, с което се цели да се проучи ролята на хипертонията в развитието на епилептогенезата. Използвани са адекватни и информативни поведенчески, биохимични и хистологични методи и резултатите са обработени статистически с подходящи тестове. Резултатите са прецизно описани и добре илюстрирани. Литературният обзор, както и дискусиата, показват широките познания на докторантката в областта, в която работи и способността ѝ убедително и компетентно да анализира показаното в експериментите. Получените данни и направените изводи са стъпка в изясняването на патогенезата на ТЕ и особеностите ѝ при съпътстващи заболявания като хипертония.

Резултатите от изследването са публикувани в 3 статии, всички с ИФ над 2.6, в една от които докторантката е водещ автор. Още 2 статии са издадени в национални списания без ИФ и ICI. Общият брой точки от публикациите е 37. По време на разработването на дисертацията ас. Ненчовска е представила постери на 4 международни форума и 2 национални конференции. Научната ѝ дейност е била отличавана с награди 4 пъти, включително с едногодишна стипендия за млад учен от Световната Федерация на Учените, със седалище Женева (за периода 2013-2014 година) и финансирано участие в Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe от European college of neuropsychopharmacology, Франция, Ница, Март 2010.

Трудът напълно покрива количествените показатели и отговоря на ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и Наредбата за придобиване на образователната и научна степен „доктор“

Дисертационният труд и представянето му от докторантката ме убеждават безусловно да подкрепя присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Фармакология“ на ас. Златина Петрова Ненчовска.

30.08.2019 г.
София

Рецензент

проф. д-р Р. Замфирова

