

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Красимира Симеонова Якимова, дм, дмн,
Катедра по фармакология и токсикология, Медицински
факултет, Медицински университет – София.

ОТНОСНО: Дисертационен труд на д-р Елеонора Николаева Енчева, задочен докторант по научната специалност “Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)” в Институт по невробиология при БАН, на тема *„Невропсихофармакологични проучвания на новосинтезирани L-Валинови пептидомиметици върху гризачи със синдром на социална изолация”*, с научен ръководител Доц. Любка Павлова Танчева, дф, за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”.

Д-р Елеонора Николаева Енчева е представила всички необходими документи, съгласно Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България за придобиване на ОНС „доктор” и в съответствие с Чл. 24 (1) от Правилника за обучение на докторанти в ИНБ – БАН.

Д-р Елеонора Николаева Енчева е завършила медицина през 2004 година във МУ-София. Тя е асистент в Катедрата по физиология на Медицински факултет при МУ-София от 2005 година. Основната дейност на д-р Енчева е научноизследователска и преподавателска (преподава на студенти по медицина, дентална медицина, фармация и ерготерапия). През 2008 година, след спечелен конкурс, е зачислена като докторант задочно обучение към ИНБ – БАН.

Представеният ми за рецензиране дисертационен труд на д-р Елеонора Николаева Енчева по научната специалност “Фармакология” (вкл. фармакокинетика и химиотерапия), е правилно структуриран и съдържа 159 стр., включващи: (1) Увод (заглавие, съдържание, съкращения, въведение) – 7 стр.; (2) Литературен обзор – 37 стр.; (3) Цел и задачи – 1 стр.; (4) Материали и

методи – 12 стр.; (5) Резултати – 36 стр.; (6) Обсъждане – 35 стр.; (7) Изводи и приноси – 2 стр.; (8) Списък на публикации, доклади и проекти във връзка с дисертационния труд – 5 стр.; (9) Библиография – 24 стр.

Дисертационната разработка е онагледена с 9 схеми, 31 фигури и 9 таблици.

Темата на дисертацията е много актуална. Въпросите, свързани с невропсихичните проблеми при социална изолация, увреждането на паметовите функции и търсенето на нови вещества за фармакологичното им повлияване, представляват голям интерес в световен мащаб. Значителен брой научни изследвания и публикации в това направление се появяват ежегодно в световната научна литература. Д-р Елеонора Енчева **показва добро познаване** на научната литература по въпроса, като оценява творчески литературния материал.

Обзорният раздел на дисертационния труд обхваща съвременното състояние на въпросите, свързани с ролята на пептидомиметиците в неврофармакологията, ролята на социалната изолация, като фактор за развитие на агресивно поведение и повлияване на паметовите функции. Обзорът е конструиран в два основни раздела: 1) Пептидомиметици и лекарствен дизайн и 2) Синдром на социална изолация – характеристики на агресивното поведение и паметови функции. Литературният обзор завършва с четири изводи.

Компетентно направеният литературен обзор хвърля светлина върху известните и някои неизяснени въпроси, от което естествено произтичат целта и задачите на дисертационния труд.

Целта на дисертационната разработка **е представена кратко и ясно.** За изпълнението на посочената цел са поставени четири основни **задачи**, с две подзадачи, които са **добре формулирани.**

От методична гледна точка прави впечатление използването на богат набор от методи и **адекватното съчетаване, усвояване и работа със съвременни in vivo и in vitro експериментални методи**, даващи възможност за изпълнение на поставените задачи и реализиране на определената цел. Овладени и използвани от докторантката са трудоемки поведенчески методи на

изследване и експериментални модели на социална изолация у мишки и плъхове, както и методи за определяне промените в мозъчни структури на основни невромедиатори, свързани с процесите на обучение и памет. Използваните методи за статистическа обработка допринасят за обективизиране на получените резултати.

Резултатите са представени ясно и информативно, обособени в четири главни раздели (всеки с различен брой подраздели), свързани съответно с ефектите на новосинтезираните пептидомиметици М-6 и Р-6 при неврофармакологични изследвания върху групово отглеждани мишки и плъхове и върху промените вследствие на дългосрочна социална изолация паметови функции на гризачите. Потърсени са корелации между когнитивните промени и биохимичните промени в нивата на невромедиатори в мозъчни структури, под влияние на пептидомиметиците М-6 и Р-6.

Получените резултати са илюстрирани с фигури, внасящи яснота и улесняващи разбирането на експерименталния материал. Не на всички фигури е посочено стандартното отклонение (SD) (или SEM-стойностите), за да бъде илюстрирана ясно статистическата достоверност.

Обсъждането на получените резултати е оформено съобразно собствените експериментални данни в четири части и интерпретира експерименталния материал в светлината на известните литературни данни. Обсъждането завършва с кратко обобщение и заключение, което естествено насочва към направените изводи.

След обсъждането докторантката прави **7 извода** и посочва **5 приноса**.

След запознаване с резултатите от направените проучвания и тяхното обсъждане, преценявам, че **с дисертационния си труд** д-р Елеонора Енчева прави следните по-важни научни приноси:

- За първи път е показано, че двата новосинтезирани изомерни L-валинови пептидомиметика М-6 и Р-6 модулират паметови функции при агресивни животни и ефектите им са зависими от пола и социалната изолация на животните. И при двата пола подрастващи плъхове социалната изолация в комбинация с лишаването от майка след отбиване и третиране с М-6, води до

влошаване на невромускулната координация, както и до междуполови различия в изследователското поведение и паметовите процеси.

- За първи път е показано, че М-6 повишава мозъчните нива на серотонин, докато Р-6 има противоположен ефект.

- Изоникотинамидният изомер Р-6 потиска електрически-стимулираното отделяне на ацетилхолин от хипокампа, което корелира с негативния ефект на този изомер върху паметовите показатели на агресивните плъхове.

- Получените данни за ефектите на новосинтезираните изомерни L-валинови пептидомиметици (Р-6 и М-6) могат да бъдат използвани като основа за по-нататъшни разработки с цел създаване на нови лекарства.

Дисертантката се е съобразила с бележките и е направила нужните корекции във връзка с предварителния ми отзив за вътрешната защита на дисертационния труд.

Представеният **автореферат** отговаря напълно на съдържанието на дисертационния труд.

Дисертантката представя **осем научни публикации** по темата на дисертационния труд. **Фрагменти от дисертационния труд са публикувани** в седем научни списания (две с импакт фактор) и един сборник от Национален конгрес по физиология. Д-р Елеонора Енчева е първи автор на една от публикациите и втори автор (след научния си ръководител) на три.

Във връзка с дисертационния труд д-р Енчева е представила списък от **15 научни съобщения** (на 10 от тях тя е първи автор) на научни форуми у нас и в чужбина. Десет от представените научни съобщения са публикувани в резюме в международни списания с импакт фактор.

Във връзка с дисертационния труд д-р Енчева е участвала в два успешно завършили научни проекти и е спечелила грант за участие в 20-та конференция на International Society for Developmental Neuroscience в Монреал, Канада (19-24 юли, 2014 г.).

Направена е значителна по обем литературна справка, обхващаща 274 източника (8 - на кирилица и 266 - на латиница).

В заключение преценявам, че възложеният ми за рецензиране дисертационен труд на **д-р Елеонора Николаева Енчева**, на тема *“Невропсихофармакологични проучвания на новосинтезирани L-Валинови пептидомиметици върху гризачи със синдром на социална изолация”*, отговаря на нормативните изисквания и критериите на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане, както и Правилника за обучение на докторанти в Институт по невробиология - БАН, за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”. Дисертационният труд на д-р Елеонора Енчева, предложен за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, представлява компетентен, на съвременно ниво научен труд. Извършени са голям брой трудоемки експерименти, като е усвоен и използван богат набор от съвременни методи на изследване. Получените резултати са интерпретирани обективно и компетентно. Голяма част от данните са публикувани в научни списания и представени на национални и международни научни форуми. Формулирани са оригинални научни приноси.

Въз основа на направената рецензия, **давам положителна оценка на дисертационната работа на д-р Елеонора Николаева Енчева** на тема *“Невропсихофармакологични проучвания на новосинтезирани L-Валинови пептидомиметици върху гризачи със синдром на социална изолация”* и предлагам на уважаемото Научно жури да гласува положително за присъждането на научната и образователна степен „ДОКТОР”.

22. 10. 2015 г.

София

Рецензент:


(Проф. д-р Красимира С. Якимова, дм, дмн)