

СвН: 522/29.08.18

РЕЦЕНЗИЯ

за получаване на Образователната и научна степен „Доктор”, Професионално направление: 4.3. Биологически науки, Научна специалност: „Физиология на животните и човека“

Тема на дисертационния труд: **„НЕВРОМОДУЛАТОРНИ И ПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА ВАЗОАКТИВНИЯ ИНТЕСТИНАЛЕН ПЕПТИД”**

Автор: редовен докторант **Мария Иванова Лазарова**

Научен ръководител: **Проф. д-р Рени Емил Калфин**, ИНБ, БАН

Рецензент: **Проф. дн Иванка Стойнева**, Институт по органична химия с Център по фитохимия, БАН

Представеният ми за рецензия дисертационен труд от докторант на самостоятелна подготовка Мария Лазарова е изработен основно в лабораториите на Института по невробиология, БАН, като част от изследванията са проведени в Института по микробиология, БАН.

Мария Лазарова е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка по научната специалност „Физиология на животните и човека“ в Института по невробиология при БАН със заповед на Директора на института N 10 от 15.01.2016 г. Дисертационният труд е обсъден и одобрен на Научен семинар на научни направления „Синаптична сигнализация и комуникации” и „Поведенческа невробиология” като е решено докторантката да бъде отчислена с право на защита и е издадена заповед от Директора на ИНБ N 91 от 08.02.2017 г. На заседание на НС на ИНБ е разкрита процедура за защита и е избрано научно жури със заповед на Директора N 373 от 23.07.2018 г.

Кратка биографична справка за докторанта

Мария Лазарова е завършила Биологически факултет, СУ ”Св. Кл.Охридски”, специалност „ Молекулярна биология” през 1998 г. От 1998 г започва работа в ИНБ, БАН последователно като специалист Биолог, от 1999-2001 г. като научен сътрудник III ст., от 2001-2008 г. научен сътрудник II ст., от 2008-2011 г. научен сътрудник I ст. и от 2011 г. до сега като асистент.

Анализ на дисертационния труд

Представеният за рецензия изследователски труд е написан на 134 машинописни страници и съдържа: въведение, литературен обзор, цел и задачи, методи и материали, резултати и обсъждане, изводи, приноси, приложения и литературни източници. За онагледяване на получените резултати са използвани прегледно оформени 21 фигури и 7 таблици и библиографската справка която обхваща 393 източника.

Поставената цел и задачите свързани с изпълнението ѝ са формулирани ясно и точно.

Направеният литературен обзор обхваща около 1/3 от целия материал . Написан е много задълбочено и аналитично, като са цитирани много литературни източници и би бил полезен за следващи докторанти или дипломанти. Около 20 страници са разписани като материали и методи, на 20 страници са представени получените резултати, които са обсъдени на 7 страници.

Актуалност на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд е значима и актуална тъй като е свързана с проблеми отнасящи се до социално значими невродегенеративни, възпалителни и автоимунни заболявания, като болестта на Паркинсон (БП), болестта на Алцхаймер, множествената склероза и др. Повечето от тях са с неизяснена етиология и предполагаема генетична предразположеност. Известно е, че голям брой неуропептиди вземат участие в контрола на редица важни биологични и патофизиологични функции в организма. Сред тях е и вазоактивния интестинален пептид - VIP, който е включен в семейството на така наречните “мозъчно-чревни” пептиди и е широко разпространен, както в неврони на централната, така и на периферната нервна система. Вазоактивният интестинален пептид не е нов, но е един изключително интересен и мултифункционален неуропептид.

Дисертантката се е справила с амбициозната задача да разшири известните до сега литературни данни и да получи нови резултати за централните и периферни невромодулаторни ефекти на този неуропептид.

В резултат на доброто познаване на литературата дисертантката под ръководството на проф. Калфин е насочила експериментални изследванията и в посока на търсене на нови защитни (антиоксидантни и противовъзпалителни) ефекти на вазоактивния интестинален пептид.

Методи и материали

При изработването на този дисертационен труд е проведен богат набор от експериментални изследвания разделени на две групи - експерименти *in vitro* върху изолирани гладко-мускулни органи, *in vivo* върху интактни животни, както и такива с експериментален модел на Паркинсонова болест и модел на остро възпаление.

Всички експерименти са проведени в съгласие с "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" и правилата за работа с лабораторни животни на Етичната комисия на Института по невробиология – БАН.

От представения експериментален материал личи, че дисертантката е придобила опит в прилагането на голям брой разнообразни изследователски техники, както и редица аналитични методи използвани в биохимията. Прави впечатление, че тя е успяла умело и критично да интерпретира получените експериментални резултати.

Резултати

Проведени са *in vitro* експерименти за изследване на ефектите на VIP върху съкратителната активност на вас деференс от морско свинче и плъх при електрическа стимулация и екзогенното въвеждане на АТР и НА. Изследван е и съкратителният отговор на вас деференс от морско свинче.

В експериментите *in vivo* са получени резултати за ефектите на VIP върху класическите невротрансмитерни системи в мозъчна кора и хипокамп.

Регистрирани са данни за базалното освобождаване на ацетилхолин и допамин в мозъчна кора на плъх след въвеждане на VIP с помощта на *in vivo* микродиализна техника. Получените резултати показват, че VIP може да модулира холинергичната и катехоламинергичната невротрансмитерни системи в мозъчни структури. Установено е, че той показва стимулиращ ефект върху освобождаването на ацетилхолин в хипокамп. Проведени са и подобни експерименти за базалното освобождаване на допамин, норепинефрин и епинефрин в хипокамп на плъх.

Под ръководството на научния ръководител проф.Р.Калфин дисертантката е адаптирала добре известния експериментален модел на Паркинсонова болест у плъхове, като предимно са изследвани ефектите на VIP върху антиоксидантния статус в мозък на плъх, нивата на липидна пероксидация и глутатион редуктазната активност. Получените резултати показват способността на VIP да намали нивото на

оксидативния стрес в нервните клетки на плъхове с експериментален модел на болестта на Паркинсон, редуцирайки нивата на липидна пероксидация.

Особено впечатление правят *in vivo* изследванията на зимозан предизвикано остро възпаление. Известно е, че възпалението е част от механизмите, чрез които вроденият имунитет в организма реагира на въздействието на околната среда. То е свързано с редица заболявания и патологични синдроми и има значителна социална значимост. Получените резултати в изследванията на докторант Лазарова показват, че прилагането на VIP значително повишава броя на преживелите животни при зимозан-индуцираното остро възпаление, потиска продукцията на провъзпалителни медиатори, ограничава чернодробните увреждания и развитието на хипогликемия, понижават продукцията на NO от активираните макрофаги и оказва защитен ефект по отношение на органното нарастване.

Статистическите методи за обработка на резултатите са правилно приложени. Експерименталните данни са представени като средни стойности със съответните им стандартни грешки ($m \pm S.E.M$).

Изводите са добре формулирани и обобщават получените най-значими резултати в проведените от дисертантката научни изследвания.

Основните приноси в дисертацията на Мария Лазарова имат оригинално научно и потенциално приложно значение и се определят като обогатяване с нови данни на съществуващите знания в областта на невробиологията.

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията и представя адекватно в резюмирана форма есенцията на дисертационния труд. В него са отразени основните научни постижения получени в резултат на проведените експерименти.

Докторантката е взела под внимание и се съобразила с направените забележки и препоръки направени на вътрешното обсъждане на дисертацията.

Резултатите от дисертацията са намерили отражение в 5 научни публикации - 2 в списание с Импакт фактор- Immunol. Lett., **IF = 2.301**, Bulgarian Chemical Communication (**IF: 0.349**), и 3 в списания без Импакт фактор (2 в Acta Morphol. Anthropol. и 1 в CR Acad Bulg Sci.)

Добро впечатление прави и активното участие на докторантката в международни и национални научни форуми- 17 на брой, на които са представени резултати получени в този дисертационен труд.

По дисертацията са забелязани 8 цитати на една от публикациите.

Докторантката е била и ръководител на проект с Фонд „Научни изследвания“, договор № МУ-Л-1502/05 на тема „Ефекти на вазоактивния интестинален пептид при модел на болестта на Паркинсон: ефекти върху допаминергичната невротрансмитерна система и върху антиоксидантната защитна система в стриатум“, 2005-2008 г.

Критични забележки и въпроси

- ✓ Случайно или нарочно в заглавната страница на дисертацията са ползвани 3 различни шрифта? - за мен е неприемливо.
- ✓ Представянето на Таблиците не е добро, легендата е забита в таблицата.
- ✓ В какви мерни единици са стойностите за липидна пероксидация и на глутатион редуктазната активност в Таблица 2 и 3.
- ✓ Може би е по коректно ефектът върху смъртността след инфекцията със зимозан да се отчита с така наречените „survival analysis“, а не описателно сравнение на процентите умрели и преживели.
- ✓ Какво е Вашето обяснение за Принос 4. „За първи път е демонстрирано, че VIP понижава липидната пероксидация и активността на ензима глутатион редуктаза в експериментален модел на болестта на Паркинсон.“

Направените критични бележки не омаловажават положените усилия на докторантката при написването на дисертацията, както и стойността на получените резултати. Целта е единствено да се стимулира по-голяма критичност и прецизност при бъдещо представяне на писмен материал в научната ѝ кариера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на докторант Мария Иванова Лазарова представлява едно задълбочено, добре планирано и качествено изпълнено научно изследване. Темата е актуална и изследването вече е намерило отзвук сред научната общественост. Работата е написана ясно и в логическа последователност. Докторантката е изграден изследовател, притежаващ знания, и умения за самостоятелно провеждане и критичен анализ на научни изследвания. **Постигнатите резултати могат да се отнесат към категорията**

обогаляване с нови данни на съществуващите знания в областта на невробиологията. Дисертационният труд съдържа значителни научни резултати, които отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ИНБ, БАН. Поради това, убедено давам своята положителна оценка за проведените изследвания и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор” на Мария Иванова Лазарова в Професионално направление: 4.3. Биологически науки, Научна специалност: „Физиология на животните и човека“.

София, 28. 08. 2018 г.

Рецензент:



/проф. дн Иванка Стойнева/