

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Катерина Николова Георгиева, д.м.

Катедра по физиология, Медицински университет - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане

на образователната и научна степен 'доктор'

Направление 7.1. Медицина;

Научна специалност Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)

Автор: Наташа Маринова Иванова

Форма на докторантурата: задочен докторант

Научно звено: Институт по невробиология, БАН

Тема: „Модулаторни механизми, участващи в регулацията на денонощните ритми при каинатен модел на темпорална епилепсия със съпътстваща хипертония”

Научен ръководител: доц. д-р Яна Димитрова Чекаларова

Общо представяне на процедурата

Дисертационния труд на Наташа Иванова, задочен докторант в направление „Поведенческа невробиология“ към Институт по невробиология, БАН бе обсъден и предложен за защита на разширен научен колегиум, проведен на 30.06.2017 год.

Със заповед № 271 на Директора на ИНБ-БАН съм избрана за член на Научното жури, а с решение на НЖ от проведено на 31.07.2017 год. заседание, съм определена да изготвя рецензия по процедура за придобиване на образователната и научна степен „доктор” с кандидат Наташа Иванова.

Наташа Иванова е представила за процедурата по защитата всички необходими материали, справки и документи.

Кратки биографични данни за докторанта

Наташа Иванова е родена през 1980 год. Придобива бакалавърска степен по екология през 2004 год. в СУ. Тя е магистър по екологичен мениджмънт и

устойчиво развитие от 2006 год. и магистър по управление на качеството от 2010 год. За периода 2005 – 2007 год. работи като микробиолог в производството на ензими, а от 2008 год. до сега работи като координатор и сътрудник на клинични изпитвания. От 2011 год. е зачислена като задочен докторант в ИНБ-БАН по научната специалност „Фармакология“. Има множество сертификати, свързани с управление на клинично изпитване, добра клинична практика и др.

Актуалност на темата

Дисертационният труд третира актуален и интензивно проучван патофизиологичен проблем – ролята на мозъчната РАС и специално на ангиотензин (Анг II) тип 1 (AT1) рецептори в развитието на епилептогенезата и съпътстващите я усложнения. Изследвани са влиянието на продължителното третиране с Анг II и антихипертензивния препарат лосартан, който е AT1 рецепторен антагонист, върху честотата на спонтанни моторни пристъпи, поведенчески промени и невронална загуба, оксидативен стрес и експресия на AT1 рецептори в хипокампуса при каинатен (КА) модел на темпорална епилепсия на нормотензивни (Wistar) и спонтанно хипертензивни плъхове (SHR).

Значимостта на проблема се определя от факта, че епилепсията е широко разпространено заболяване, но хроничното прилагане на съвременните антиконвулсанти представлява симптоматично лечение на пристъпите и липсват терапевтични подходи, които да предотвратят развитието на хроничната фаза на епилепсията, както и на съпътстващите я поведенчески нарушения и емоционални разстройства. Данните от това проучване могат да бъдат необходима стъпка в развитието на подобни алтернативни терапевтични подходи, особено при пациенти с епилепсия и коморбидна хипертония.

Структура на дисертационния труд

Представеният проект на дисертационен труд съдържа 146 стр. и е структуриран както следва: съдържание и списък на съкращения, въведение, и разделени в 9 глави: литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, библиография, и списък на

публикации, свързани с дисертационния труд. Използваната литература съдържа 230 заглавия на латиница. Цитирани се предимно данни от последните години, което потвърждава актуалността на избраната тема на дисертационния труд.

Литературен обзор

Направен е целенасочен литературен обзор по проблема, като последователно са разгледани епилепсията като заболяване, честотата и патогенезата на темпоралната епилепсия, взаимовръзката на хипертонията с епилепсията и ролята на мозъчната PAC и AT1 рецепторите в епилептогенезата и съпътстващите я усложнения. В литературния обзор е обоснована необходимостта от създаването на нови терапевтични подходи, които да предотвратяват развитието на епилептогенезата и свързаните с нея поведенческите нарушения. Литературният обзор е написан компетентно в ясна и сбита форма, включени са най-новите научни трудове, свързани с темата на дисертационния труд, в частност изследвания за биологично активните пептиди на PAC и AT1 рецепторите, което е отлично постижение на автора, и показва че тя познава много добре научната литература и научните проблеми, свързани с темата.

Цел и задачи

В последната част на обзора, озаглавена „Състояние на проблема“, са обобщени представените данни, от които логично произтича целта на проучването. Тя е - да се изследва ролята на Анг II и участието на AT1 рецепторите върху развитието на епилептичен статус, честота на спонтанна епилептиформена активност и някои поведенчески, биохимични, хистологични и имунохистохимични промени при модел на темпорална епилепсия на спонтанно хипертензивни и Wistar плъхове. За постигането на посочената цел са поставени 5 конкретни задачи за изпълнение.

Материал и методи

С оглед на изпълнението на задачите са проведени три опита, в които са използвани 90 спонтанно хипертензивни и 133 Wistar плъхове. Използван е КА

- индуциран модел на темпорална епилепсия и при двете породи. Дизайнът на експериментите е прецизно описан и представен графично в раздела „Материал и методи“. В първия опит са изследвани ефектите на инфузията на Анг II през хроничната фаза на темпоралната епилепсия при плъхове порода Wistar. При втория експеримент са проучени ефектите от претретирането с лосартан върху интензитета на гърчовата активност и развитието на оксидативен стрес при КА-индуциран епилептичен статус, а в третия опит са проследени ефектите на хроничното третиране с лосартан върху спонтанната гърчова активност, поведенческите промени, невроналната загуба и експресията на AT1 рецептори. Във втория и третия експеримент са изследвани Wistar и хипертензивни плъхове, което позволява да се отчетат и сравнят ефектите от блокирането на AT1 рецепторите върху изследваните функционални, биохимични и морфологични промени при епилепсия от тези при хипертония с коморбидна епилепсия.

Дисертационният труд е изпълнен на високо методично ниво. В проучването са използвани адекватни, надеждни и различни по характер методи на изследване. Те са коректно описани и включват използването на миниосмотични помпи за инфузия на Анг II и лосартан, денонощно видео наблюдение за проследяване на спонтанните пристъпи, поведенчески тестове, биохимични методи за анализ на развитието на оксидативен стрес, хистологично изследване на невроналната загуба и имунохистохимично определяне на експресията на AT1 рецептори. Приложените статистически анализи са правилно избрани и използвани, което дава възможност за пълноценна обработка на данните и достигане на обективни изводи. Разнообразните методи на изследване напълно съответстват на поставената цел и позволяват получаване на прецизен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

Резултати, обсъждане и изводи

Резултатите от проучването при трите експеримента са последователно представени, добре документирани и онагледени с 28 фигури и една таблица. Въпреки, че са значителни по обем, те се приемат с лекота, поради това, че

обсъждането им е направено след всеки експеримент. Те са точно интерпретирани на базата на установената статистическа достоверност. Установява се, че продължителната инфузия с Анг II след КА-индуциран епилептичен статус утежнява епилептогенезата и влошава импулсивните отговори и анхедонията, но оказва невропротективен ефект селективно в СА1 полето на хипокампуса при нормотензивни плъхове. При предварителната инфузия с лосартан, резултатите показват удължен латентен период за поява на епилептичен статус при SHR, облекчаващ ефект върху КА-индуцирания оксидативен стрес и при двете породи плъхове, антиоксидантен ефект при интактните SHR, но липса на влияние върху антиоксидантната защита на интактните нормотензивни плъхове. При сравнителното изследване на нормотензивни плъхове Wistar и SHR, дисертантката установява, че продължителното блокиране на AT1 рецепторите намалява честотата на спонтанна гърчова активност и при двете породи плъхове, но оказва порода-специфични различия в ефектите си спрямо съпътстващите епилептогенезата поведенчески усложнения и невронална загуба в хипокампуса. Получените данни показват, че ангиотензиновата система няма съществена роля в съпътстващите хроничната фаза на епилепсията увреждания на хипокамп-зависимата пространствена памет в двете породи плъхове.

В направеното в края на този раздел обобщено обсъждане, дисертантът задълбочено и умело дискутира данните от трите експеримента. Наташа Иванова показва отлични способности за анализ и обобщение на получените резултати, както и възможности за извеждане на логични изводи от тях. Тя е формулирала 8 извода, които съответстват на поставените задачи и отразяват получените резултати.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Докторантът е посочил 7 приноса в своя труд, които са основателни и обосновани. В основната си част те са оригинални приноси с важна теоретична значимост, но биха могли да имат и значение в медицинската практика с разработването на нови терапевтични стратегии за лечението на коморбидна хипертония с епилепсия. За първи път се установява, че прилагането на Анг II

след КА-индуциран епилептичен статус на нормотензивни плъхове утежнява епилептогенезата, влошава характерните за хроничната фаза на епилепсията коморбидна депресия и хиперактивност през двете фази на денонощния цикъл, но същевременно оказва невропротекция в СА1 полето на хипокампуса. Получени са оригинални данни, че блокирането на AT1 рецепторите с лосартан след каинат-индуциран епилептичен статус има антиепилептогенен и невропротективен ефект в СА1 поле на дорзален хипокамп и облекчава коморбидната депресия и хиперактивността през светлата фаза на денонощието при нормотензивни плъхове, докато при модел на коморбидна хипертония и епилепсия то има антиепилептогенно действие, което корелира с невропротекция в СА3 поле на хипокампуса и хилуса на гирус дентатус, но без да повлиява поведенческите отклонения. Оригинален принос е и факта, че субхроничното претретиране с лосартан удължава периода за поява на каинат-предизвикан епилептичен статус при SHR и облекчава оксидативния стрес при хипертензивни и нормотензивни плъхове.

Автореферат

Авторефератът вярно и пълно отразява целта и задачите, материала и методите, получените резултати и тяхното обобщено обсъждане, изводите и приносите, описани в дисертацията.

Публикационна активност

Дисертантката има 12 участия в конгреси и конференции и 3 публикации във връзка с дисертацията. Във всички публикации тя е първи автор, а две от тях са отпечатани в международни списания с импакт фактор.

Забележки и препоръки

Направените от мен забележки, представени на разширения научен колегиум за предварителна защита и отчисляване с право на защита са взети предвид и съответните текстове са коригирани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Дисертационният труд показва, че докторантката Н. Иванова 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 на Наташа Маринова Иванова образователната и научна степен 'доктор' в докторска програма по научната специалност „Фармакология“.

27. 09. 2017 год.

Рецензент:

Доц. д-р Катерина Николова Георгиева д.м.