

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Росица Замфирова

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

Относно дисертационен труд насочен за публична защита за призьждане на образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 4. Природни науки, професионално направление 7.1. Медицина, Научна специалност „Фармакология“ на докторант Наташа Маринова Иванова на тема „Модулаторни механизми, участващи в регулацията на денонощните ритми при каинатен модел на темпорална епилепсия със съпътстваща хипертония“ с научен ръководител: доц. д-р Яна Чекаларова.

Процедура на обявяване на публичната защита

Наташа Маринова Иванова е зачислен за задочен докторант по научната специалност „Фармакология“ в Институт по невробиология на БАН със заповед № 407 б/10.11.2011 г. на Директора на института и е отчислена с право на защита със заповед № 14/13.01.2016 г. След обсъждане на работата от разширен научен колегиум на направление „Поведенческа невробиология“, на заседание НС на ИНБ, състояло се на 20.07.2017 г., е разкрита процедура за защита и е избрано Научно жури за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Фармакология“ от задочен докторант Наташа Иванова. Със заповед № 271 на Директора на ИНБ е назначено Научно жури за провеждане на защитата. На първото заседание на НЖ, състояло се на 30.07.2017 бях определена за председател на НЖ и рецензент на докторантския труд.

Декларирам, че нямам съвместна научна и публикационна дейност с Наташа Маринова Иванова.

За изготвяне на рецензията докторант Наташа Маринова Иванова е представила всички изискуеми материали (дисертация, автореферат, публикации, автобиография).

Рецензията е изготвена съгласно изискванията на ЗРНСРБ, Правилника за неговото приложение и Правилника за прилагането му в ИНБ-БАН.

Биографични данни на кандидата

Наташа Маринова Иванова получава бакалавърска степен по екология в СУ "Св. Климент Охридски" през 2004г. През 2005 – 2006 е магистър в Химико – Технологичен и Металургичен Университет, София, по специалността "Екологичен мениджмънт и устойчиво развитие", а по-късно в същия университет придобива и втора магистърска степен по управление на качеството. Работила е като микробиолог в „Биовет“ АД, Ботевград и като сътрудник клинични изпитания в „Екофарм Клиникал Рисърч“, София. От 2011г. е задочен докторант в ИНБ-БАН. Заслужава да се отбележи и големи я брой сертификати (13), които докторантката притежава, като част от тях повишават нейната компетентност в областта на медицината и фармакологията.

Актуалност на дисертационния труд

Експериментални проучвания, подкрепени и от клинични данни, предполагат участието на АТ1 рецепторите във възникването и развитието на темпоралната епилепсия. Установяване на участието на АТII и АТ1 рецепторите в патогенезата на ТЕ, както и на съпътстващите я поведенчески, биохимични и морфологични изменения в определени мозъчни структури на нормотензивни и спонтанно хипертензивни животни е темата на настоящия дисертационен труд. Това изследване безспорно е не само актуално с оглед на големия брой хора страдащи от епилепсия, но и с голямо теоретично и практическо значение. То предполага използването на нов подход при лечението и превенцията на ТЕ, когато това невродегенеративно заболяване е съпътствано от хипертония.

Структура на дисертационния труд

Представената за рецензия работа разглежда участието на PAC (АТI рецепторите) във възникването на ТЕ и последващите етапи в развитието на заболяването, както и върху съпътстващите морфологични изменения и поведенчески промени в нормотензивни и хипертензивни плъхове. Основанията за такова изследване са добре обосновани в литературния обзор: 1) И епилепсията, и хипертонията предизвикват абнормални циркадни ритми 2) И при двете заболявания се наблюдават сходни поведенчески отклонения и повишаване нивото на свободните радикали 3) Компонентите на PAC са свръхекспресирани в мозъчни структури, свързани с гърчово-пристъпната възбудимост.

Това определя използването в експерименти на нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове като модел за връзка между хипертония и ТЕ.

Дисертационния труд е написан стегнато и ясно. Структурирането му е съобразено с общоприетите съотношения между отделните раздели. Той съдържа 146 стандартни машинописни страници, от които въведение-3стр., литературен обзор – 24 стр., цел и задачи – 1стр., материали и методи – 14 стр., изводи – 1стр. и справка за приносите -1 стр. библиография – 19 стр.. Резултатите са описани на 58 стр, като след всяка серия експерименти следва обсъждане. Цялостно обсъждане на всички получени данни е направено на 4 стр. Резултатите от изследванията са представени в 12 съобщения на научни форуми и са публикувани в 3 статии, като във всички Иванова е водещ автор. Две от публикациите са в списания с ИФ. Изследването е онагледено с 35 фигури, схеми и снимки.

Литературният обзор показва добро познаване на известното по проблема, умението на докторантката Н. Иванова да съпоставя и анализира данните така, че да покаже убедително необходимостта от планираните от нея проучвания. Той е структуриран в 2 основни раздела. Първият е посветен на епилепсията, нейния произход, видове и фармакологични подходи за лечение, запознава с темпоралната епилепсия и експерименталните модели, използвани при нейното изучаване. Вторият разглежда мозъчната РАС, разпределението на АТ1 рецепторите и досега известните експерименталните данни, показващи ролята им в развитието на епилепсията. Обобщението за състоянието на проблема по същество е обосновка на настоящето изследване. В него се посочва основно симптоматичния ефект на сега използвани антиконвулсанти и необходимостта от разработване на терапевтични подходи, които да предпазват от възникване на епилептогенно огнище, имат невропротективно действие и облекчават поведенческите нарушения

Целта на проучването следва логично от направения преглед на литературата – да бъде изследвана ролята на Анг II и участието на АТ1 рецепторите върху развитието на епилептичен статус, честота на спонтанна епилептиформна активност, поведенческите, биохимични, хистологични и имунохистохимични промени при каинатен модел на темпорална епилепсия у спонтанно хипертензивни (SHR) и Wistar плъхове. Произтичащите от целта **задачи** са 5 • Проучване ефектите на Анг II и ролята на АТ1 рецепторите върху: честота на спонтанна епилептиформна активност;

нарушенията в поведенческите реакции през хроничната фаза на епилепсията; невроналната загуба в хипокамп през хроничната фаза на епилепсията. Освен това е извършено проучване на участието на АТ1 рецепторите в развитието на оксидативен стрес при каинат-индуциран епилептичен статус и промените в експресията на АТ1 рецепторите в лимбични структури при модел на коморбидна хипертония и епилепсия.

При изпълнението на задачите, които си поставя дисертационния труд са използвани добре подбрани, адекватни, информативни и различни по характер методи и експериментални модели, както класически (отворено поле, принудително плуване), така и съвременни. Инплантирането на миниосмотични помпи за инфузия на АТII и лосартан, както и 24 часовото видеонаблюдение са предпоставка за получаване на точни, прецизни и достоверни резултати. Докторантката е използвала при обработката на резултатите от еднофакторен до трифакторен вариационен анализ в зависимост от търсените зависимости. Представените схеми на третиране за отделните експерименти са много подходящи и значително улесняват възприемането на материала. **Експерименталните данни** са групирани, представени са прецизно, сбито и ясно, дори пестеливо, добре онагледени с фигури и снимки и подробно анализирани. При обсъждането проличава умението на докторантката да съпоставя критично и безпристрастно собствените и литературни резултати и така да изгражда хипотези и възможни обяснения за напръв поглед несъвместими ефекти. Въз основа на получените при проучването собствени данни, техния анализ и сравняването им с подобни в световната литература, докторант Н. Иванова е извела 8 извода, които имат приносен характер и отразяват ефекта от прилагането на АТII и блокирането на АТ1-рецепторите с лосартан в отделните фази на епилепсията и съпътстващите поведенчески, биохимични и морфологични промени. Сравняването на тези ефекти при нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове, освен че отразява някои видови различия, обогатява знанията за участието на РАС в епилептогенезата на ТЕ. Логично, изводите са в основата на дефинираните приноси (7 бр) от дисертационния труд, с които съм съгласна, въпреки че спо ред мен те биха могли да бъдат по-обобщени и по-малко на брой. Най-важните са:

1. За първи път е установено, че хроничната инфузия на АТII скъсява латентния период до поява на спонтанни гърчови пристъпи и увеличава честотата им при нормотензивни плъхове, а продължителната инфузия по време на хроничната фаза утежнява коморбидната депресия и хиперактивността и през двете фази на денонощния цикъл.

2. Показано е, че при нормотензивни плъхове блокирането на AT1 рецепторите има антиепилептогенно действие, оказва невропротективен ефект в СА1 полето на дорзален хипокамп, облекчава коморбидната депресия и хиперактивността през хроничната фаза на ТЕ в светлата фаза на денонощието.
3. Получени са оригинални данни, доказващи че субхроничното претретиране с лосартан удължава периода за поява на каинат-предизвикан епилептичен статус при спонтанно хипертензивни плъхове. Лосартанът облекчава оксидативния стрес вследствие епилептичен статус при двете породи плъхове.
4. Доказано е, че антиепилептогенното действие на лосартан след каинат-индуциран епилептичен статус корелира с невропротекция в СА3 полето на дорзален хипокамп и хилус на гирус дентатус, без да повлиява поведенческите отклонения при модел на коморбидна хипертония и епилепсия.
5. Установено е, че през хроничната фаза на ТЕ в дорзалния хипокамп настъпват пластични промени в експресията на AT1 рецепторите. Лосартан потиска тези промени в по-голяма степен при спонтанно хипертензивни в сравнение с нормотензивни плъхове.

Авторефератът отразява същността на дисертационния труд В него са отразени всички основни раздели на дисертационния труд и дава пълна представа за извършената работа, като акцентира върху най-приносните резултати от изследването.

Критични бележки

В представената за рецензия работа има някои неточности и не дотам прецизни изрази като „волтаж зависими“ канали вместо „потенциал-зависими“ например В обобщеното обсъждане на автореферата, за разлика от написаното в самата дисертация, категорично се посочва роля на AT2 рецепторите, без това да е доказано (41 стр, а и б, стр.42). Правилният изказ е не „Тези резултати потвърждават предполагаемата роля на AT2 рецепторната активация“, а или „предполагат участието на AT2 рецепторите“или „косвено потвърждават участието на AT2 рецепторите“, още повече че самата дисертантка дава и друго възможно обяснение – междумедиаторни взаимодействия с инхибиторни невромедиаторни системи (стр.43).

Заклучение:

Извършена е голямо по обем, добре планирано, много трудоемко и прецизно изпълнено изследване с подходящо подбрани поведенчески, биохимични и морфологични методи. Обобщените резултати и направените изводи допълват знанията за

модулиращата роля на РАС (чрез АТ1 рецепторите) върху ТЕ и съпътстващите я усложнения. Направените приноси са оригинални и значими, те имат основно фундаментално значение, но биха били полезни и при разработването на нови терапевтични стратегии при лечението на ТЕ. Докторантката показва, че е усвоила респектиращ брой разнообразни изследователски методи и техники, владее в детайли литературата по проблема, умело и аргументирано интерпретира експерименталните резултати. Представеният материал отговаря на изискванията за защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор".

Поради това давам своята положителна оценка и предлагам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен "Доктор" по научна специалност "Фармакология" на докторант Наташа Иванова.

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to the official reviewer, is positioned to the right of the text. The signature is stylized and cursive.