

Становище за ОНС „Доктор“, съгласно Заповед на Директора на ИНБ-БАН №271/20.07.2017 г.



СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Людмил Пейчев дм, мзм –
ръководител на катедра „Фармакология и лекарствена токсикология“ при Фармацевтичен
Факултет на Медицински университет Пловдив
Декан на Фармацевтичен факултет при МУ Пловдив
на

дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'Доктор'
професионално направление: 7.1. Медицина, по докторска програма „Фармакология
вкл. Фармакокинетика и химиотерапия“

Автор: Наташа Маринова Иванова

Форма на докторантура: самостоятелна подготовка (задочен докторант)

Научно звено: Българска Академия на Науките

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

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с Правила за работата на научните журита на Института по невробиология при БАН – Процедури за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” и включва следните документи:

- Заявление до Директора на ИНБ-БАН за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд

- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповед за зачисляване в докторантура № 407 6/10.11.2011 г. на Директора на ИНБ-БАН
- заповед за отчисляване с право на защита № 147/13.01.2016 г. на Директора на ИНБ-БАН
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит по специалността
- дисертационен труд – 146 стр.
- автореферат – 50 стр.
- списък на научните публикации по темата на дисертацията – 3 научни статии.
- списък на участията в научни форуми – 12 участия в конгреси и научни конференции, от които 1 с публикувано разширено резюме в списание с импакт фактор;
- Публикациите и участията на кандидата в научни форуми имат значима научна стойност. Изданията, в които са публикувани осигуряват публичност на научните постижения сред широк кръг специалисти от различни области на медицината: фармакология, патофизиология, психиатрия, неврология и други.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Наташа Иванова е родена през 1980 г. Висшето си образование магистър по екологичен мениджмънт и устойчиво развитие придобива в Химико-технологичен металургичен Университет гр. София през 2006 г. Професионалният ѝ път започва като микробиолог в „Биовет“ АД Ботевград през 2005 г. По късно работи последователно в „Екофарм клиникъл ресърч“, „Кросоувър“ ЕООД и „Конвекс“ ЕООД като заема съответно следните длъжности - сътрудник клинични изпитвания, координатор клинични изпитвания и началник клинична единица. От

2015 г. до сега е старши сътрудник клинични изпитвания в „Конвекс“ ЕООД. От 2011 г. е зачислена за задочен докторант към ИНБ-БАН.

Наташа Иванова има научни интереси и публикационна активност в областта на неврофармакологията и изучаване на мозъка. Владее и използва в практиката си английски език. Има участия в 8 научни форума, 8 публикувани статии и 1 разширено резюме. Притежава умения за работа с персонален компютър с основните офис програми и статистики.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Темата на дисертационния труд е актуална, защото епилепсията е социално-значимо заболяване, което засяга приблизително 1 % от населението на планетата. Въпреки разнообразието от антиепилептични средства, все още не е създаден универсален медикамент за всички форми на епилепсия, както и медикамент, който да не предизвиква нежелани лекарствени реакции. Редица изследователски центрове по света изучават ролята на PAC върху епилептогенезата и съпътстващите я усложнения. В тази насока особено ценни са експерименталните изследвания върху различни модели на епилепсия с опитни животни.

Настоящият труд осветлява важни моменти от ролята на PAC върху епилептогенезата, влиянието на Анг-II и лосартан, върху гърчовата активност, поведенчески промени, невронална загуба и експресия на AT1-рецепторите при каинатен модел на темпорална епилепсия с коморбидна хипертония. Проучени са ефектите на лосартан преди прилагане на каинова киселина за да се изясни участието на AT1-рецепторите в развитието на епилептичен статус и последващия оксидативен стрес при модел на есенциална хипертония.

Поставената в дисертационния труд цел съответства на заявената от дисертанта тема, а именно да бъде изследвана ролята на Анг-II и участието на AT1-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 плъхове, както и върху нормотензивни плъхове порода Wistar. Последователността на поставените от дисертанта задачи следва логично основната цел.

4. Познаване на проблема

Обзорът на дисертационния труд разкрива възможностите на Наташа Иванова да навлезе в същността на важен за клиничната практика проблем и да прояви научен подход при неговото експериментално изучаване. Анализирането на информацията от 205 литературни източника позволява на дисертанката да опише постигнатото от други автори и да набележи нерешените проблеми.

5. Методика на изследването

За провеждане на проучванията са използвани най-съвременни, взаимно допълващи се методики в три експериментални серии със спонтанно хипертензивни плъхове и нормотензивни плъхове порода Wistar.

Броят на животните в отделните експерименти е различен и варира от 10 до 15 в група. За експериментите с плъхове порода Wistar са използване 133 животни, а за експериментите с спонтанно хипертензивни плъхове – 90.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 146 страници. Той е онагледен с 35 фигури и 2 таблици и 4 фотомикроскопски снимки. Цитирани са 205 литературни източника, от които над 70 % са от последните 5 години.

Наташа Иванова е структурирала сполучливо *литературния обзор* в 4 части, всяка от които е свързана логически с поставената цел и задачи. В първата част е представена съвременната концепция за епилепсията. Във втората се описват актуални данни за хипертония и епилепсия. Направена е подробна характеристика на линия спонтанно хипертензивни плъхове, разглеждани като модел на есенциална хипертония с дефицит на внимание. След това е разгледана мозъчната ренин-ангиотензинова система. В последната част на обзора е направен обобщаващ анализ на проблема, което служи за аргументиране на проведените изследвания в дисертационния труд.

Разделът *материал и методи* подробно представя използваните два вида плъхове – породата Wistar и порода спонтанно хипертензивни плъхове. Разнообразието от методи включва: поведенчески, биохимични, хистологични, имунохистохимични и статистически методи. За обективизиране на поведенческите реакции е използвано денонощно видеонаблюдение в продължение на няколко месеца и автоматизирани апарати за изследване на двигателната активност (открито поле), за изследване състояние на безпокойство (повдигнат кръстосан лабиринт), за отчитане на предпочитание към сладки разтвори (анхедония), за оценка на депресивно състояние (принудително плуване) и за изследване на хипокамп-зависима пространствена памет (радиален осем-раменен лабиринт).

За статистическа обработка на резултатите е използван специализиран софтуер SigmaStat 11.0. За всеки показател при всяка група са представени средната аритметична стойност и стандартната ѝ грешка ($\text{mean} \pm \text{SEM}$). Резултатите са обработени с параметрични

или непараметрични тестове. Използван е още едно-, дву- и трифакторен дисперсионен анализ ANOVA в зависимост от поставените задачи. Приложените статистически методи позволяват да се получат обективни резултати, на базата на които дисертанката е формулирала изводите в своя труд.

Най-съществената част е главата *резултати*. Тя е онагледена с 10 фигури, 1 таблица и 4 фотомикроскопски снимки, които отговарят на съвременните научни стандарти. Обсъждането на резултатите е направено след резултатите от всяка опитна постановка, а след това е представено обобщено обсъждане, в което се дискутират резултати, намерили потвърждение с различни методики в дисертационния труд.

Важно е да се отбележи, че в обсъждането изпъква способността на Наташа Иванова да анализира получените резултати и да ги съпоставя с постиженията на други автори. Стилът и научният подход в обсъждането безспорно са плод на умелото и методично ръководство от страна на научния ръководител на дисертанката – доц. д-р Яна Чекаларова.

7. Приноси и значимост на разработката

Приносите в дисертационния труд имат предимно научен характер. Те разкриват слабо проучени страни в епилептогенезата при темпорална епилепсия. За първи път е установено, че хроничната инфузия с Анг-II утежнява епилептогенезата при нормотензивни плъхове, но проявява невропротективен ефект в СА1 поле на дорзалния хипокамп при плъхове подобно на лосартан. Продължителното приложение на AT1-рецепторния блокер – лосартан на нормотензивни плъхове след епилептичен статус облекчава коморбидната депресия и хиперактивност. Получени са оригинални данни за субхроничното претретиране с лосартан, което удължава появата на каинат-предизвикан епилептичен статус при спонтанно хипертензивни плъхове и облекчава оксидативния стрес при хипертензивни и нормотензивни плъхове.

Безспорно посочените достойнства на дисертационния труд имат фундаментално значение за ежедневната неврологична практиката.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Представените публикации отразяват най-важните резултати на дисертационния труд. Наташа Иванова е приложила доказателствен материал в 3 научни статии и 12 участия в научни конференции, от които едно участие с публикувано разширено резюме в списание с импакт фактор. Статиите са отпечатани в реферирани международни списания като *Epilepsy Behav* и *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* Във всички публикации тя е първи автор. Докладите, изнесени на международни научни конференции у нас са 4 и 3 са представени на международни научни конференции в чужбина.

9. Лично участие на докторанта

Считам, че дисертационният труд е лично дело на докторантката. Получените резултати и формулираните приноси са лична заслуга.

10. Автореферат

Авторефератът към дисертационния труд е изчерпателен, отлично онагледен и напълно достатъчен като обем от 50 страници за да представи същността на работата. Той е изготвен според изискванията на Правилника на ИНБ-БАН.

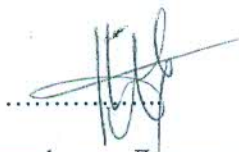
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на *всички изисквания* на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане. Представените материали и резултати съответстват на изискванията на Правилника на ИНБ-БАН.

Дисертационният труд показва, че Наташа Иванова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия) като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено в рецензирания по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси. *Предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'Доктор' на Наташа Иванова в докторска програма по „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.*

02.10.2017 г.



проф. д-р Людмил Peychev Peychev, дм, мзм
Декан на Факултет по фармация при
Медицински университет Пловдив