

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Красимира Симеонова Якимова, дм, дмн,

Катедра по фармакология и токсикология, МФ, МУ – София

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по научна специалност “Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)”.

Автор: Наташа Маринова Иванова

Форма на докторантурата: задочна

Научно звено: Институт по невробиология при 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

Докторант Наташа Маринова Иванова 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.

Докторантката е приложила 3 научни публикации (две в списания с импакт фактор), свързани с разработената дисертационна тема, с което са спазени законовите изисквания, както и изискванията в правилника на ИНБ – БАН.

Наташа Маринова Иванова е завършила екология през 2004 година в Софийски университет „Св. Климент Охридски”. През 2005-2006 г. продължава обучението си в магистърска програма по екология, като получава диплома за магистър, след което (2008-2010 г.) завършва втора магистратура в Химикотехнологичен университет - София. От 2011 г., след проведен конкурс, е зачислена като задочен докторант към ИНБ – БАН (Заповед №4076/10.11.2011 г.). Провела е обучение, съобразно Правилника за обучение на докторанти в ИНБ – БАН, като е получила необходимият брой кредити. Съгласно заповеди на Директора на ИНБ - БАН, тя е отчислена от докторантура и е насрочена вътрешна защита, проведена на 30.06.2017 г. на разширен научен колегиум на направление „Поведенческа невробиология” при ИНБ - БАН, в резултат на което Научният съвет на ИБН е разкрил процедура за защита на дисертационен труд по чл. 9 от Правилника за обучение на докторанти в ИНБ – БАН.

Основната трудова дейност на Наташа Иванова е в областта на провеждане на клинични проучвания – мониторинг, изготвяне на документация, обучение и работа по проекти.

Представеният дисертационен труд е правилно структуриран и съдържа 146 стр., включващи: Увод (съдържание, съкращения, въведение) – 9 стр.; (1) Литературен обзор – 25 стр.; (2) Цел и задачи – 1 стр.; (3) Материали и методи – 14 стр.; (4) Резултати и обсъждане – 67 стр.; (5) Обобщено обсъждане – 4 стр.; (6) Изводи – 1 стр.; (7) Приноси – 1 стр.; (8) Приложения (Списък на публикации и доклади във връзка с дисертационния труд) – 3 стр.; (9) Библиография – 19 стр.; Summary и благодарности – 2 стр. Дисертационният труд е онагледен с 35 фигури, 2 таблици и 4 фотомикроскопски снимки.

Темата на дисертационната разработка е актуална. Въпросите, свързани с епилепсията – заболяване, известно още от древността, както и механизмите на фармакологичното му повлияване, представляват голям интерес в световен мащаб. Значителен брой научни изследвания и публикации в това направление се появяват ежегодно в световната научна литература. Докторантката **показва много добро познаване** на научната литература по въпроса, като оценява творчески литературния материал. Направена е значителна по обем литературна справка, обхващаща 205 източника (на латиница).

От литературния преглед естествено произтича **правилно мотивираната цел**, а така също **ясно и конкретно формулираните задачи** на дисертационния труд.

От методична гледна точка прави впечатление използването на богат набор от адекватно подбрани *in vivo* и *in vitro* експериментални методи, даващи възможност за изпълнение на поставените задачи и реализиране на определената цел – имплантиране на миниосмотични помпи на плъхове Wistar и SHR, модел на епилептичен статус чрез инжектиране на каинова киселина, богат набор от поведенчески тестове, биохимични, хистологични и имунохистохимични методи. Използвани са подходящи методи за статистическа обработка, което допринася за обективизиране на получените резултати.

След запознаване с **резултатите** от направените проучвания и тяхното обсъждане, преценявам, че **с дисертационния си труд докторантката Наташа Иванова прави следните по-важни научни приноси:**

- Установени са съществени промени при хроничната инфузия с Анг II в експерименти с нормотензивни плъхове – утежняване на епилептогенезата, но същевременно и невропротекция в СА1 поле на дорзален хипокамп.

- Установени са оригинални данни за антиепилептогенната роля на блокиране на AT₁ рецепторите с лосартан – невропротекция в СА1 поле на дорзален хипокамп; продължителното блокиране на AT₁ рецепторите на нормотензивни плъхове след епилептичен статус облекчава коморбидната депресия и хиперактивност, характерни за хроничната фаза на епилепсия, през светлата фаза на денонощния цикъл.

- За първи път е установено, че блокирането на AT₁ рецепторите след каинат-индуциран епилептичен статус има антиепилептогенно действие, което корелира с невропротекция в СА3 поле на дорзален хипокамп и хилус на гирус дентатус, без да повлиява поведенческите отклонения при модел на коморбидна хипертония и епилепсия.

- Установени са пластични промени в AT₁ рецепторната експресия в дорзален хипокамп през хроничната фаза на модел на темпорална епилепсия.

- Установено е, че блокирането на AT₁ рецепторите с лосартан потиска експресията им в по-голяма степен при спонтанно хипертензивни плъхове в сравнение с нормотензивни плъхове.

Фрагменти от дисертационния труд са публикувани в три научни списания, две от които с импакт фактор – *Epilepsy & Behavior* и *Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences*. И на трите от отпечатаните публикации докторантката е първи автор.

Във връзка с дисертационния труд, докторантката е представила списък от 12 научни съобщения (на 11 - първи автор) на научни форуми у нас (10) и в чужбина (2).

Проектът за автореферат е направен съобразно изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

В заключение преценявам, че дисертационният труд на магистър Наташа Маринова Иванова, предложен за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, представлява компетентен, на съвременно ниво научен труд, с който успешно се решават актуални научни задачи. Извършени са голям брой трудоемки експерименти, резултатите от които са интерпретирани обективно и компетентно. Голяма част от данните са публикувани в научни списания и са представени на научни форуми у нас и в чужбина. Формулирани са оригинални научни приноси.

Давам положителна оценка на дисертационната работа на магистър **Наташа Маринова Иванова**, задочен докторант при Институт по невробиология - БАН, на тема *„Модулаторни механизми, участващи в регулацията на денонощните ритми при каинатен модел на темпорална епилепсия със съпътстваща хипертония”* и предлагам на уважаемото Научно жури да гласува положително за присъждането на образователната и научна степен “Доктор”.

14. 09. 2017 г.

София

Изготвил становището:

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