

РЕЦЕНЗИЯ

на доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, дм

ОТНОСНО: представения за защита дисертационен труд

на асистент маг. биол. Нели Димитрова Недялкова

докторант на самостоятелна подготовка към

Института по невробиология при БАН, София

на тема „ФИЗИОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА НЕВРО-МЕДИИРАНА МОТОРНА ДЕЙНОСТ
НА КОЛОН” с научен ръководител чл.-кор. проф. д-р Радомир Георгиев Радомиров, дмн

I. ПРОЦЕДУРНИ ВЪПРОСИ

Процедурата е съобразена с чл. 4 ал. 2 от ЗРАС в Република България, чл. 2, ал. 2 и 3 от Правилника за приложение на същия Закон и Заповед № 118/14.02.2014 г. на директора на ИНБ. Тя е за придобиване на образователната и научната степен „Доктор” по направление „Биологични науки”, професионална област „Природни науки”, Научна специалност „Физиология на животните и човека” (01.06.17). Структурата на дисертационния труд и на автореферата са съобразени със законовите изисквания. След полагане на необходимите изпити асистент Н. Недялкова успешно е апробирала своя научен труд на 27.01.2014 г. пред разширен състав на специален Семинар на ИНБ – БАН.

II. ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ И КАЧЕСТВА

Асистент Н. Недялкова завършва СУ «Кл. Охридски» през 1996 г. по специалността «Биология» с магистърска степен. През 1997 г. придобива специалност «Учител по биология», а през 2009 г. «Образователен мениджмънт» (второ висше образование) при същия Университет. Професионалният ѝ път преминава като учител по биология в престижни столични гимназии, редактор е в ИК «Анубис» и мениджър на ЦПО «Омега София». От 2011 г. е асистент в Института по невробиология при БАН. Завършила е с отличен специализирани докторантски курсове: електроенцефалография и електромиография на възбудимите тъкани и електрофизиология на двигателната система. Владее немски, ползва английски и руски език. Отличава се с много добри компютърни умения.

III. НАУКО-МЕТРИЧЕН АНАЛИЗ

Дисертационният труд е представен върху 130 стандартни страници формат А4 (от които 40 са обзор, 9 – цел, задачи, материал и методи, 23 – експериментални резултати, 22 – обсъждане и 24 – изводи, приноси и приложения). Онагледен е с 30 фигури (23 цветни и 7 черно-бели) и 2 таблици. Текстовете под фигурите и заглавията на таблиците са представени с пределна яснота. Библиографията обхваща 219 съвременни научни статии, от които 217 са на латиница и 2 на кирилица. Сред цитираните на латиница изследователи са и много български автори. Цитираните през последните 10 г. литературни източници са 73. Общият брой кредити на ас. Недялкова е внушителен – 534 и надхвърля необходимия.

Дисертационният труд е разработен през периода от 2011 до 2013 г. в ИНБ към БАН. Получените резултати са обобщени в *5 статии на английски език*, отпечатани през последните 2 г. в реферативни списания с IF. От тях 4 са поместени в списание на БАН и 1 – в сп. *Physiological Research*. В 4 от публикациите ас. Н. Недялкова е първи и в една – трети автор. Експерименталните изследвания са докладвани на *3 научни форума* у нас. Това е документирано с 5 резюмета, в които дисертантката е първи автор. Дисертацията и авторефератът са написани на съвременен литературен български език. Специфичните научни термини са представени с добре подбрани български и английски акроними.

IV. АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА

Моторната активност на ободното черво в голяма степен определя качеството и продължителността на човешкия живот. В 80% от случаите илеоцекалната и сигморекталната част на колона са предилекционно място за развитие на възпалителни заболявания, локални травми, инконтиненция (с честота около 10%), патологични нервно-дегенеративни процеси, малигноми. Затова *темата на рецензирания труд е социално значима и изключително актуална.*

Двигателната активност в коло-ректо-аналната област до голяма степен остава все още непроучена. Сравнително малко са изследванията, посветени на рефлексната двигателна активност на колон на плъх. *Ролята на колона като транзитен или резервоарен орган продължава да се изучава с повишен интерес особено от физиологична, фармакологична и клинична гледна точка. Прави чест*

на БАН, че у нас пионер в това отношение е чл.-кор. проф. Р. Радомиров, който от много години изследва проблема и е изградил научно-изследователска школа.

V. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Обзорът отразява съвременните схващания за структурата на гладката мускулатура на СЧТ, нейната инервация, механизмите на съкращение и електрохимическите невротрансмисионни процеси (холинергични, адренергични, неадренергични и нехолинергични). Посочва се, че стомашните и чревните мускули са висцерални. В тяхната структура участват съкратителни (актин, миозин, тропомиозин) и регулаторни (калдезмон, калмодулин) протеини. В стомашно-чревната мускулатура съществуват голям брой електрически синапси. Тя се характеризира със способност да се възбужда при разтягане. Притежава пластичност, автоматизъм и силата на нейни ритмични съкращения се предава във всички посоки.

В сбита форма и с подходящи фигури са илюстрирани специфичните молекулни механизми на съкращение на циркулярните и лонгитудиналните гладки мускули. Обосновано се отбелязва, че съкращението на гладките мускули се дължи на Ca^{2+} -медиирани промени в миозин II, а релаксацията им е свързана с понижаване на концентрацията на свободни калциеви йони в цитозола и участие на потискащи невротрансмитери (NO, VIP, аденозин и др.). Представени и анализирани са съвременни данни за ролята на отделните невротрансмитери (холинергични, адренергични, неадренергични и нехолинергични) и ко-трансмитери в моторната дейност на колона.

Детайлно са описани рефлексите в областта на колона – възходящи и низходящи. Акцентираща се върху коло-ректо-аналните рефлексии и механизмите на фекална континенция и евакуация. Подчертава се функционалната роля на лонгитудиналния и циркуларния слой в рефлексните пътища на стомашно-чревната гладка мускулатура.

С вещина се разглеждат нервните мрежи в колона, изпълняващи модулираща функция. Изтъква се, че независимата активност на ентэралната нервна система (интестинален “minibrain”), където важно значение имат редица неадренергични нехолинергични невротрансмитери, се дължи на присъствието на припокриващи се локални нервни мрежи (модули).

Обобщено се представя йерархията на нервната регулация на СЧТ с нейните пет основни нива на интегративна организация, които във възходящ ред

включват: ентeрална нервна система, вегетативни ганглии, симпатиков център, парасиматиков център и по-високо стоящи централно-мозъчни центрове.

Всички съждения в литературния обзор са подкрепени с обобщаването на голям брой експериментални изследвания на световно известни учени, сред тях и лауреат на Нобелова награда по физиология и медицина. Изтъква се фактът, отбелязван от водещи български физиолози, че хормоналните и хуморалните фактори също участват в регулацията на гладко-мускулните съкращения.

VI. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДИЧНИ ПОДХОДИ

Дисертационният труд има **ясно формулирана цел**: да охарактеризира физиологични аспекти, определящи невро-медианното участие на лонгитудиналния и циркуларния слой на гладката мускулатура в координираната моторна активност на колон на плъх. Това е постигнато с изпълнение на пет **основни задачи**. Те включват: изследване на модулаторни моторни отговори на изолирани препарати тип „ринг“ от циркуларен слой и тип „ивица“ от лонгитудинален слой на колон на плъх; изследване на функционалната координация между лонгитудиналния и циркуларния слой чрез локални моторни отговори в цялостен препарат от колон на плъх; характеризиране на възходящи и низходящи моторни отговори, предизвикани от електрическа полева стимулация; изследване на ролята на лонгитудиналния и циркуларния слой във възходящите и низходящите рефлексни пътища.

Експериментите са осъществени след одобрение от Комисията по етика на НИД за биомедицински изследвания и работа с експериментални животни при БАН. Изпълнени са с подходящи **методологични техники** – *електрическа полева стимулация и органични вани (единична и трикамерна)*. Проведени са *in vitro* върху посочените ринг- и ивица-препарати, както и върху цялостен колон, изолирани от 180 мъжки половозрепли плъха от порода Wistar с т.м. 250–280 g на възраст от 10 до 12 седмици, в лаборатория „Периферни синапси“ при направление «Синаптична сигнализация и комуникации» на ИНБ на БАН.

Използваните методики са описани подробно с информативната стойност, която те носят. При част от *in vitro* изследванията е използван модифициран състав на разтвора на Кребс. Моторните отговори са регистрирани обективно посредством изометрични датчици, свързани с усилвател. Те са дигитализирани със *специален софтуер*. По време на експериментите са използвани електрически стимулатори и полифизиографи.

Получените данни са обработени с помощта на оптимално подобрени компютърни статистически методи с изчисляване на средните стойности и стандартната грешка, което позволява на авторката да отговори прецизно на поставените задачи.

VII. РЕЗУЛТАТИТЕ И ОБСЪЖДАНЕ

Дизайнът на експериментите съответства на поставените задачи. Резултатите от проучването са описани подробно. Онагледени са с високо информативни предимно цветни фигури и таблици. За решаването на всяка задача са направени по три и повече серии експерименти. В отделните серии се променя един от основните параметри (обикновено честотата на електрическата полева стимулация в три диапазона). Посоченият брой на използваните *in vitro* препарати във всяка серия е голям (варира от 14 до 52). Това е достатъчно за достоверна статистическа обработка и правене на изводи за сигнификантост. От друга страна говори за изпълнение на експериментите при изключително високи изисквания за качество, професионално усвояване на използваните методични техники и перфектно боравене с научната апаратура от дисертанката. Накратко получените **експерименталните резултати** могат да се обобщят по следния начин:

☞ Електрически-предизвиканите модулаторни моторни отговори на циркуларни ринг-препарати и моторните отговори на ивици от лонгитудинален слой, изолирани от проксимална и дистална част на колон на плъх, механографски представляват честотно-зависими съкращения. Еднаквите по вид висцерални гладко-мускулни съкращения тип „пик“ предполагат, че отговорите на циркуларния и лонгитудиналния слой се дължат на честотно-зависимо освобождаване на едни и същи невротрансмитери, респ. на едновременно освобождаване на определени ко-трансмитери. В двигателната активност на колон от плъх лонгитудиналният слой изпълнява водеща роля.

☞ При електрическа полева стимулация модулаторните отговори на изследваните изолирани препарати от циркуларен и лонгитудинален слой на колон представляват съкращения, при които липсва релаксация. Това потвърждава функционалната роля на колона като транзитен орган. Последното се подкрепя също от експериментите, получени чрез метода на трикамерната органна вана, позволяващ обективно сравняване на локалните с възходящите и низходящи моторни отговори, предизвикани от активирането на нервни пътища, участващи в интегративните невронални вериги на колона.

☞ Електрически-предизвиканите съкращения на лонгитудиналния и циркуларния слой в цялостен препарат от колон се проявяват синхронно, което предполага ко-активация на невроните към двата мускулни слоя.

☞ Електрически предизвиканите локални моторни отговори на лонгитудиналния и циркуларния слой не се различават по характер в проксималната и дисталната част на колона, което говори за сходство в локалните нервни мрежи, обслужващи двата мускулни слоя в проксималната и дисталната област на колона.

☞ Възходящите моторни отговори на лонгитудиналния и циркуларния слоеве в колон, индуцирани от електрическа полева стимулация, са съкратителни и сходни с тези на модулаторните в ринг-препарати от циркуларен слой и в ивици от лонгитудинален слой, което подсказва участие на едни и същи нервни мрежи в тяхното реализиране.

☞ Електрически-индуцираните моторни отговори са неврогенни по природа, защото добавянето в продължение на 10 min към разтвора на Кребс на тетродотоксин, блокер на невроналната проводимост, ги предотвратява.

Получените експериментални данни ас. Н. Недялова анализира системно и задълбочено. Тя коректно отчита наблюдаваните тенденции и сигнификантност във всяка серия опити. Интерпретира, дискутира и осмисля експерименталните резултати през призмата на поставената цел. Съпоставя собствените си резултати с тези на голям брой наши и чужди автори, обобщава ги и достига до верни изводи и съждения.

VIII. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

Изводите и заключението са формулирани ясно. Те отразяват най-същественото от получените резултати и показват, че ас. Н. Недялкова е овладяла методите за анализ, синтез и обобщение, изключително необходими при научните изследвания. Приемам за значими и оригинални представените четири приноси, посочени от нея.

IX. АВТОРЕФЕРАТ

Авторефератът отразява и обобщава пълноценно и коректно същността на дисертационния труд. Обемът му от 40 стр. е оптимален. Опагледен е с 16 фигури и 2 таблици с голяма информативна стойност.

Х. КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ И ПРЕПОРЪКИ

Критичните бележки, които отбелязах по време на предварителната защита на дисертационния труд на 27.01.1014 г., имаха предимно лингвистичен характер, като например използването на термините «дебело или тънко черво» в единствено число и някои други. Независимо, че те по никакъв начин не засягат научната стойност на дисертацията, са взети под внимание.

ХІ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От направения системен анализ на рецензирания дисертационен труд на ас. маг. биол. Нели Димитрова Неделякова става ясно, че тя е изпълнила образователната програма (натрупала е нужните 130 кредита) и е преизпълнила научната си програма (има 404 кредита при необходимите 120). Постигнала е оригинални и съществени научни резултати по социално значимата дисертационната тема *„Физиологични аспекти на невро-медицирана моторна дейност на колон“*. Преизпълнила е качествените и количествените критерии на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение за присъждане на образователната и научната степен **«Доктор»** по направление *„Биологични науки“*, професионална област *„Природни науки“*, Научна специалност *„Физиология на животните и човека“* (01.06.17). Високата оценка, която дават колегите за ас. Нели Недялкова в Института по невробиология отразява нейния богат опит в областта на физиологията и биологията като ерудиран учен. *Всичко това ми позволява напълно уверено да предложа на членовете на почитаемото научно жури да гласуват положително за присъждане на ас. Нели Димитрова Недялкова на образователната и научната степен «доктор».*

София, 10.03.2014. г.

Рецензент:



(Доц. д-р Иван Ламбев, дм)