

РЕЦЕНЗИЯ

от чл. кор. д-р Радомир Радомиров, д.м.н.

Относно: дисертационен труд, представен на публична защита за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по научна специалност „Фармакология, вкл. Фармакокинетика и химиотерапия” /03.01.24/ на тема „Биологична активност и механизъм на действие на нови NOP-рецепторни лиганди върху гладки мускули и модел на остро периферно възпаление” на Полина Иванова Матеева, главен асистент в Институт по Невробиология на БАН

I. Процедура по обявяване на публичната защита

Дисертационният труд е обсъден и предложен за публична защита на научен семинар на Институт по Невробиология, състоял се на 28.05.2013 год. Със Заповед на Директора на Институт по Невробиология е назначено Научно жури. На първото заседание на Научното жури от 23.07.2013 год съм определен за рецензент на дисертационния труд. Гл.ас. Полина Матеева ми предостави дисертационния си труд и всички необходими научни материали и административни справки за изготвяне на настоящата рецензия. Резенцията е съобразена с изискванията на ЗРНСРБ и Правилника за неговото приложение и съответстващия Правилник за прилагане на посочения закон на Институт по Невробиология на БАН.

Гл.ас. Полина Матеева е зачислена като Докторант на самостоятелна подготовка по Фармакология със Заповед № 232/27.06.2011 год на Директора на Институт по Невробиология /Протокол № 3/16.06.2011 год на НС/ и отчислена с право на защита със Заповед № 45/04.02.2013 на Директора на Институт по Невробиология /Протокол № 1/29.01.2013 год на НС/.

Задължителният минимум за допускане на докторанта за защита е 250 кредита.

Общо събраните кредити от гл.ас. Полина Матеева са 435 точки от изпълнение на образователната и научна програма на кредитната система по Правилника за обучение на докторанти на ЦО на Академичния Съвет на БАН, утвърден от Директора на Институт по Невробиология и приет от Научния Съвет, Протокол № 2/15.12.2011 год.

Научен ръководител на докторанта е доц. д-р Росица Николова Замфирова.

II. Кратка биографична справка за автора на труда.

Гл.ас. Полина Матеева е родена на 01.12.1980 год. В периода 1998-2002 год придобива специалност бакалавър по химия в Химически факултет на Софийски Университет „Св. Климент Охридски“. През 2004 год завършва магистратура в областта на медицинска и фармакологична биофизикохимия. От 01.06.2004 год работи в Институт по Невробиология на БАН, като заема последователно длъжности на научен сътрудник III и II степен към научно направление „Биологични ефекти на природни и синтетични вещества“ с приравняване като главен асистент от 01.03.2011 год съгласно ЗРНСРБ.

III. Научно-метричен анализ на дисертационния труд.

Дисертационният труд на гл.ас. Полина Матеева е изграден въз основа на 4 научни статии. Две от статиите са публикувани в международни чуждестранни списания и 2 статии са представени в списанието „Доклади на БАН“. Фрагменти от резултатите, описани в дисертационния труд са представени на 7 научни срещи, 2 от които са проведени в чужбина. В 2 от статиите и в 4 от съобщенията гл.ас. Полина Матеева е първи автор. Всичките 4 научни статии са публикувани в списания с импакт фактор. Общият импакт фактор е 5.441. Експерименталните наблюдения, върху които е изграден дисертационния труд са публикувани след 2009 год. Следва да бъде отбелязано и оценено от научното жури, че въпреки краткия период след представянето на научните наблюдения, вече са отчетени 8 цитирания .

IV. Структура на дисертационния труд.

Структурата на дисертационния труд е в съответствие с приети в научно-изследователската практика съотношения на отделните раздели за подобен тип научни описания. Дисертационният труд е съставен от няколко основни раздела, а именно: въведение /2 стр/, литературен обзор /31 стр/, цел и задачи /3 стр/, материали и методи /14 стр/, резултати /32 стр/, обсъждане /11 стр/, изводи. справка за приноси на дисертационния труд, приложения и библиография /22 стр/. Дисертационният труд се състои общо от 127 стандартни страници и е онагледен с 37 фигури /някои от които са с повече от един компонент/, 4 таблици и 1 снимка. Представени са структурни формули на съединения, синтезирани в Катедрата по органична химия на ХТМУ, София, използвани в експерименталните програми. Прави добро впечатление цялостното графично и композиционно съчетаване на илюстративните материали.

V. Актуалност и значимост на дисертационния труд

Определено считам, че актуалността и значимостта на дисертационния труд се определят от логично изведена от съвременните знания цел и правилно поставени реално изпълними задачи и експериментални програми за изследване, с очакване на резултати, които обогатяват знанията и възможностите за практическа значимост по темата на проучването.

Дисертационният труд на гл.ас. Полина Матеева е от областта на изследванията за определяне на биологичната активност на природни и синтетични вещества. Този тип изследвания са повече от 35 години успешно провеждани в Институт по Физиология/Невробиология /вкл. и с активното участие на научния ръководител доц. Росица Замфирова/. Проучванията извършени от гл.ас. Полина Матеева върху биологичната активност и механизъм на действие на нови ноцицептин-рецепторни лиганди и зависимостта на „структура-активност” в тяхните биологични прояви показва и понастоящем възходящо развитие на тази традиционна за института научна тематика.

Не се оспорва факта, че редица ендогенни пептиди действат като невромедиатори и/или невромодулатори на нивото на централната и периферната нервна система. Тяхната локализация и/или ко-локализация с „класически” и „не-класически” невромедиатори в нервните структури определят регулаторните механизми на жизнено важни системи, поради което са обект на интензивни експериментални проучвания.

Ноцицептин/орфанин е описан неотдавна ендогенен пептид с разпространение в структури на главния мозък, гръбначния мозък, парасимпатикови, симпатикови и сетивни неврони. Ефектите на ноцицептин се медиат от специфични ноцицептинови рецептори, които се експресират в редица периферни органи и системи като сърдечно-съдовата, дихателната, отделителната, стомашно-чревната система и др. Налага се предположението за съществуването на ноцицептивна регулаторна система с участие в процеси, които включват възприемане и предаване на болка, обучение и запаметяване, внимание и емоции, агресия, стомашно-чревната моторика, тонус на висцерални гладки мускули /ваз деференс/ и др. Особен интерес предизвиква възможната роля на тази система във възпалителните процеси, лечението на невропатичната болка, опиатната зависимост, церебралната исхемия и други жизнено важни и значими физиологични и патофизиологични състояния. За изясняване на ролята на ноцицептиновата система съществено значение добива създаването и определянето на специфични лиганди за ноцицептиновите рецептори с агонистично /активиращо/ или антагонистично /блокиращо/ действие.

Въз основа на направената оценка за известното досега за биологична роля на ноцицептин и необходимостта от създаване на лиганди за рецепторите за ноцицептин, гл.ас. Полина Матеева извежда като основна цел за провеждане на комплексно проучване изследването на биологичната активност и механизмите на действие на 18 новосинтезирани лиганди с различна дължина на пептидната верига. Работните задачи са формирани в две направления: при условия *in vitro*, с експериментален модел от гладки мускули, да се проследят промени в биологичната активност при заместване на аминокиселини в ключови за активността позиции и при условия *in vivo*, да се изяснят ефекти на ноцицептин и структурни аналози при експериментален модел на предизвикано с λ -карагенан остро възпаление.

В тази връзка изследванията на гл.ас. Полина Матеева за определяне на „структура-активност” на нови ноцицептин-рецепторни лиганди чрез въздействие на моторната активност на върху гладка мускулатура и проявите на остро периферно възпаление са актуални и подчертано значими, както в общ медико-биологичен, така и в конкретен клинично-практичен аспект.

VI. Литературна и методична обезпеченост на дисертационния труд

В обзора на литературни данни в дисертационния труд на гл.ас. Полина Матеева са включени 283 литературни източника. В труда са представени 84 източника от периода след 2002 год. Много добро впечатление прави наличието на данни от последните 2 години /2011-2012 год/, общо 7 на брой.

В литературния обзор на дисертационния си труд, гл.ас. Полина Матеева представя данни на ноцицептин и неговия рецептор. Последователно са описани едновременно откриването на ноцицептин/орфанин от две лаборатории през 1995 год, синтеза и метаболизма на ноцицептин, разпределение на ноцицептин-рецептора и по-съществени биологични ефекти на ноцицептина, медиран в структури на централната нервна система при болка, обучение, запаметяване и мотивация или чрез периферната нервна система за тонуса и съкратителната активност на интестинални и съдови гладки мускули и др. В отделна глава са представени основните етапи на развитие на възпалението, ролята на опиоиди и участието на ноцицептин в процесите на възпаление чрез потискащ ефект върху първичните аферентни сетивни влакна и възможното използване на това действие за „контрол и лечение” на заболявания с възпалителна симптоматика. Разгледан в контекста на целта и задачите на изследванията, обобщени в дисертационния труд, литературният обзор е целево синтезиран научен труд, който определено

показва срудиция и аналитична компетентност на гл.ас. Полина Матеева по проблемите, които са обект на проучване чрез логично поставени експериментални програми.

Методичната обзпеченост на проведените изследвания е на високо ниво. Използвани са два основни методични подхода – експерименти *in vitro* върху изолирани гладкомускулни препарати и експерименти *in vivo* върху интактни животни. Представените експериментални протоколи са адекватни на поставените задачи. Фармакологичният анализ и статистическите методи са направени правилно и вдъхват доверие към получените резултати.

Всички експерименти са проведени съгласно международните изисквания за начин на живот и употреба на опитни животни и правилата за работа с лабораторни животни на Етичната комисия на Институт по Невробиология на БАН.

VII. Основни резултати и приноси на дисертационния труд

Значимостта на изследванията и основните научни приноси от дисертационния труд на гл.ас. Полина Матеева биха могли да представят по следния начин:

- В логична връзка са представени поредица от данни за биологична активност на ноцицептин/орфанин /N/OFQ(1-13)NH₂/ и ноцицептин-рецепторни лиганди при *in vitro* и *in vivo* експериментални условия
- В *in vitro* експерименти върху изолирани гладкомускулни препарати са изследвани ефекти при скъсяване на страничната верига на съществената за биологичната активност аминокиселина Lys в позиции девет и/или тринадесет и заместване със структурни аналози
- Модифицираните производни оказват селективно взаимодействие с ноцицептин-рецепторите – скъсяването в позиция девет увеличава, скъсяването в позиция тринадесет отслабва агонистичната активност
- Аминокиселините Phe или Arg в първа позиция от пептидната верига определят селективността към рецепторите за ноцицептин, заместването им с CnAF понижава афинитета, ефективността и селективността на аналозите към ноцицептин-рецепторите и провокира активност към опиоидни рецептори
- При *in vivo* експериментални условия, N/OFQ(1-13)NH₂ и структурния му аналог [Orn⁹] потискат неврогенната компонента при експериментален модел на остър възпалителен процес в задна лапа на плъх

- При остър възпалителен процес ванилоидните рецептори не са включени в противовъзпалителното действие на ноцицептин, налице е взаимодействие между ноцицептин-рецептора и канабиноидните CB₁-рецептори – при блокиране на CB₁-рецепторите, ноцицептин и структурния му аналог [Opi⁹] не проявяват потискащо действие

Раздел „Обсъждане“ на дисертационния труд показва уменията на гл.ас. Полина Матеева аналитично да интерпретира получените при собствените изследвания резултати със съществуващите в литературата данни за биологична активност и физиологична роля на ноцицептиновата пептидергична система.

Приемам направената от гл.ас. Полина Матеева справка за приноси от изследванията, включени в дисертационния й труд, за коректна и ясна. Авторефератът е в значителна степен подробен и представя точно дисертационния труд.

Приемам с положителна оценка дисертационния труд. Не намирам основание за критично отношение и коригиращи забележки. Нямам съвместна публикационна дейност с гл.ас. Полина Матеева.

VIII. Заключение.

Пред вид на всичко посочено по-горе в настоящата рецензия убедено приемам, че дисертационният труд на гл.ас. Полина Иванова Матеева представя логично обусловени и прецизно проведени /подчертано изключително трудоемки/ експериментални програми, с оригинално прилагане на адекватни и информативни методи. Получени са интересни, в редица случаи с приносен характер резултати, които разширяват познанията за биологичната активност и механизъм на действие на ноцицептин и нови ноцицептин-рецепторни лиганди, които са публикувани в престижни национални и международни периодични издания и вече имат изразена призната оригиналност отразена в представени цитирания. Считам, че предложеният дисертационен труд на тема „Биологична активност и механизъм на действие на нови NOP-рецепторни лиганди върху гладки мускули и модел на остро периферно възпаление“ отговаря напълно /и надхвърля/ изискванията на ЗРНСРБ и Правилника за приложението му в Институт по Невробиология на БАН и апелирам към уважаемите членове на Научното жури за положително мнение при оценка на дисертационния труд и присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на гл.ас. Полина Иванова Матеева.

05.08.2013 год

