

357/09.08.2013г

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Рени Калфин, Директор на Института по невробиология - БАН  
тел. сл. 979-2151; 979-2378; GSM 088-9654-188; e-mail: reni\_kalfin@abv.bg

**ОТНОСНО:** Дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” от гл. ас. Полина Иванова Матеева

Научната специалност 03.01.24 „Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия”

**Тема на дисертационния труд:** „БИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ И МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА НОВИ NOP-РЕЦЕПТОРНИ ЛИГАНДИ ВЪРХУ ГЛАДКИ МУСКУЛИ И МОДЕЛ НА ОСТРО ПЕРИФЕРНО ВЪЗПАЛЕНИЕ”

**Научен ръководител:** доц. д-р Росица Николова Замфирова

### БИОГРАФИЧНИ ДАННИ

Полина Матеева е родена в гр. София през 1980 г. Завършва с отличен успех Химически факултет на Софийски университет през 2004 г. и веднага постъпва на работа в Института по физиология (реорганизиран в Институт по невробиология през 2006 г.) при Българска академия на науките като специалист-химик. На следващата година печели конкурс и е назначена за научен сътрудник III степен. През 2007 г. е повишена в научен сътрудник II степен. Понастоящем е главен асистент в научно направление „Биологични ефекти на природни и синтетични вещества” на Института по невробиология – БАН.

### АКТУАЛНОСТ НА ТЕМТА И ФОРМИРАНЕ НА ЗАДАЧИТЕ

Темата на дисертацията е посветена на един актуален и съвременен проблем, отнасящ се до изследвания върху биологичната активност и механизъм на действие на нови ноцицептин-рецепторни лиганди и проучване на връзката структура-биологична активност.

Ноцицептинът е сравнително неотдавна открит ендогенен невропептид, състоящ се от 17 аминокиселини. Той е широко разпространен в централната и периферна нервна система. Въпреки голямото сходство в структурата на ноцицептина с опиоидните пептиди, този невропептид не осъществява своето действие посредством класическите опиоидни рецептори и принадлежи към отделна, независима

пептидергична система, като механизмите на действието му остават недостатъчно проучени и изяснени. Ноцицептинът осъществява своето действие посредством ноцицептивен рецептор. Данни от литературата показват, че ноцицептивните рецептори се активира и от късоверижни пептиди, съставени от шест аминокиселини, като по-нататъшното скъсяване на пептидната верига води до неактивни продукти. Освен че предоставят възможност за разкриване механизмите на действие на невропептида, ноцицептивните рецептори могат да намерят практическо приложение в експерименталната фармакология, като агонистите биха били полезни при лечение на невропатична болка, опиатна зависимост, астматични пристъпи, докато антагонистите биха намерили приложение например при намалена стомашно-чревна двигателна активност.

Дисертационният труд изпълнява четири логично свързани задачи, целящи изследване на биологичната активност на новосинтезирани ноцицептивни рецепторни лиганда и проучване на връзката „структура-активност”.

#### **Обща характеристика на дисертационния труд**

Трудът е написан на 127 страници по стандартната схема и включва следните раздели: списък на използваните съкращения, въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, библиография. Дисертационният труд е правилно конструиран, много добре написан и онагледен с химически формули, снимка, 4 таблици и 37 фигури.

Литературният обзор е написан на 31 стандартни страници и е посветен на ноцицептина и неговия рецептор. Дисертантката логически и последователно представя известното в литературата относно ноцицептивния рецептор, данните „за” и „против” принадлежността му към опиоидното рецепторно семейство, съвременните публикации на Международния съюз по фармакология относно рецепторното характеризиране и класификация. Необичайните характеристики на ноцицептивния рецептор водят до мисълта за съществуването на ендогенна субстанция като негов естествен лиганд, различен от известните ендогенни опиоидни пептиди и доведоха до изолирането на този нов

невропептид ноцицептин от мозъчна тъкан едновременно в две независими лаборатории през 1995 г. В литературния обзор дисертантката отделя внимание на синтеза, метаболизма, ефектите и механизмите на действие на ноцицептина. От прочита на последния подраздел се вижда участието на ноцицептина в процесите на възпаление и зависимостта между структурата на невропептида и неговата биологична активност, като тази част на дисертацията очертаava целта и задачите на научните изследвания.

Литературният обзор е онагледен с 5 взаимствани от литературата фигури и една таблица. Като цяло този раздел на дисертацията отразява значим обем на проучени литературни източници и анализирани данни от тях. В заключение литературният обзор е написан с опит и знания и представя дисертантката като един много добре подготвен и аналитичен изследовател.

**Целта** е ясно формулирана. **Задачите** са конкретни и свързани с целта на работата.

**Раздел трети „Материали и методи”** от 14 страници отразява добре подбрани, описани и онагледени със снимка и химически формули материали и методи за целите на изследванията. Всички експерименти са проведени в научно направление „Биологични ефекти на природни и синтетични вещества”, Институт по невробиология при БАН. Изследваните нови ноцицептин-рецепторни лиганди са синтезирани в Катедрата по органична химия на ХТМУ.

Проведените от дисертантката експерименти най-общо могат да бъдат разделени на две групи – *in vitro* върху изолирани гладкомускулни органи (семепровод на плъх) и *in vivo* върху интактни животни – експериментален модел на карагенан-предизвикано остро периферно възпаление.

**Раздел четвърти е посветен на собствените резултати** и е написан на 33 страници. Резултатите са описани подробно и пълно и са онагледени с 3 таблици и 31 фигури. Дисертантката е изследвала биологичната активност на нови лиганди за ноцицептиновия рецептор с различна дължина на основната верига (шест или тринаесет аминокиселини) върху

изолирани гладкомускулни препарати от семепровод на плъх, стимулирани с нискочестотна електрическа стимулация. Трите новосинтезирани ноцицептин-рецепторни лиганди, проявили най-голяма биологична активност върху гладки мускули, са изучени при модел на карагенан-предизвикано остро периферно възпаление.

Експерименталните данни са обработени с метода на вариационния анализ, като са изчислени двата основни статистически параметъра: средната аритметична величина и нейната грешка. По-нататък дисертантката е приложила метода на еднофакторния дисперсионен анализ (ANOVA), с последващ пост-тест на Dunnett (когато всички групи се сравняват спрямо контролата) или пост-тест на Newman-Keuls – когато групите се сравняват помежду си. В отделни случаи е използван *t*-теста на Student. Препоръката ми е когато се използва еднофакторен дисперсионен анализ, в легендата към съответната фигура да се дават стойностите на коефициента *F* (отношението на дисперсия) и в субскрипт към него стойностите на *df* (степените свобода), което е доказателство, че този статистически анализ наистина е извършен.

**Обсъждането на резултатите** очертава дисертантката като знаещ изследовател – собствените резултати са обяснени и интерпретирани умело с помощта на данни от литературата. Още веднъж в обсъждането проличава логиката на проведените научни изследвания и се дават насоки за бъдещи експерименти.

**Библиографията** се състои от 283 литературни източника, подбрани и описани коректно. Те отговарят на целите и задачите на дисертацията. Много добро впечатление прави факта, че преобладаващата част от цитираните автори са от последните 10 години.

**Приемам изводите.** Те коректно отразяват извършените научни изследвания.

**Приносите** обобщават получените от дисертантката оригинални експериментални данни.

За пръв път е показано, че за реализиране инхибиторния ефект на изследваните ноцицептивни агонисти са необходими свободни или активирани канабиноидни CB<sub>1</sub>-рецептори.

Останалите приноси на труда мога да обобщя по следния начин - получените от дисертантката нови знания относно промените в биологичната активност вследствие структурни модификации на аминокиселините в ноцицептивната верига са предпоставка за насочен лекарствен дизайн – синтез на активни и стабилни молекули с пептидна природа и създаване на потенциални лекарствени средства.

**ОЦЕНКА НА АВТОРЕФЕРАТА И ПУБЛИКАЦИИТЕ ВЪВ ВРЪЗКА С  
ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Авторефератът напълно съответства на съдържанието на дисертационния труд и от него може да се добие много добра представа за направеното научно изследване.

Резултатите от проучванията на Полина Матеева във връзка с дисертационния труд са публикувани в 4 научни статии в съавторство, всичките с импакт-фактор, което ги прави видими за международната научна общност. В две от статиите докторантката е първи автор. Общий импакт-фактор на публикациите 5.44, забелязани са също 8 цитирания.

На общо 3 международни и 2 национални научни форуми Полина Матеева е представила 7 научни съобщения по темата на дисертационния си труд.

**Таблица 1. Сравнение на количествените показатели на докторанта  
с критериите на Института по невробиология при БАН  
за придобиване на образователната и научна степен “ДОКТОР”**

ПОКАЗАТЕЛ	ИЗИСКВНИЯ НА ИНБ-БАН	ГР. АС. ПОЛИНА МАТЕЕВА
Брой публикации	3	4
В т.ч. в списания с IF	2	4
Първи автор	1	2
Цитирания	0	8

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на Полина Матеева е посветен на актуални за експерименталната фармакология проблеми, свързани с изясняване биологичната активност и механизми на действие на нови ноцицептивни рецепторни лиганди и проучване на връзката структура-биологична активност. При изпълнението на задачите докторантката показва отлично познаване на литературата по проблема, на експерименталните постановки и методики, научна зрялост при представянето и интерпретирането на получените резултати, което показва, че главен асистент Полина Матеева е изграден млад учен с възможности за самостоятелни научни разработки. Предвид добре проведеното изследване, достатъчният по обем материал, цялостното оформление на разработката и научните публикации във връзка с дисертационния труд, с убеденост препоръчвам на почитаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ на гл. ас. Полина Иванова Матеева.

8 август 2013 г.

(проф. д-р Рени Калфин)

