

345/29.07.2013

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Славина Кирилова Сурчева, дм
Катедра по фармакология и токсикология, МФ,
Медицински университет София

**Относно: дисертационния труд на гл.ас. Полина Иванова Матеева
на тема „Биологична активност и механизъм на действие на нови
NOR-рецепторни лиганди върху гладки мускули и модел на остро
периферно възпаление“**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

С клонирането на ORL1 рецептора през 1994, а година по-късно идентифицирането на ендогения лиганд ноцицептин/орфанин FQ започва интензивното проучване на ноцицептивната пептидергична система. Установени са редица селективни лиганди на NOP рецепторите, които действат като агонисти или антагонисти. Химичното и функционалното им охарактеризиране дава възможност за установяване на биологичните им функции – участие в ноцицепцията /антиноцицепцията, развитието на зависимост, в кардиоваскуларния и стомашночревен контрол, имунна функция. Очертава се терапевтичния потенциал на тези лиганди за лечение на болката, депресия, болест на Паркинсон (за антагонистите); лекарствена зависимост, тревожност, стрес- индуцирана анорексия и др. (при агонистите).

В тази светлина темата на дисертацията е актуална и интересна с проучването на нови ноцицептин-рецепторни лиганди, търсенето на връзка структура-активност и изясняване на механизма на действие на тези лиганди.

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на 127 стандартни страници, онагледен е с 37 фигури, 4 таблици и 1 снимка. Библиографията включва 283 заглавия на латиница.

Структурата на дисертационния труд отговаря на изискванията, съществува логическа и смислена връзка между отделните части.

Литературният обзор е подробен и добре структуриран, очертаващ съвременното разбиране за ноцицептина - номенклатура , синтез и метаболизъм, механизъм на действие и биологични ефекти; акцентира на връзката структура – ефект. Докторантката демонстрира задълбочено познаване на проблема, анализирайки съвременните данни като в хода на изложението тя посочва и конкретни неизяснени въпроси, които изискват по-нататъшно проучване.

Този аналитичен подход ѝ дава възможност логично да изведе и да формулира целта на изследването. Ясно са очертани 4 задачи, които насочват към реализиране на поставената цел. Прави добро впечатление съчетаването на ех виво/ин витро проучвания и ин виво изследване. Ин витро задачите дават възможност да се извърши скрининг за биологична активност на голям брой аналоги на N/OFQ(1-13)NH₂ и NOP-активиращи хексапептиди, а ин виво задачите фокусират върху ефектите им при модел на осторо възпаление и евентуални механизми и взаимодействия с други ендогенни системи.

Използваните методи и материали са прецизно и точно описани, онагледени с химични формули, снимка на опитната постановка за плетизометрично изследване на карагениново възпаление позволяват ясно разбиране за същността на извършените изследвания. Описанието на ин витро модела за изследване на съкратителна активност на vas deferens както и модела за определяне на антиексудативна активност дават възможност за бъдещото им възпроизвеждане от други учени. Статистическата обработка е адекватна за събранныте материали.

Резултатите са изчерпателно и коректно описани, добре онагледени с 31 фигури и 3 таблици и показват прецизно и задълбочено изследване, достатъчно за изпълнение на поставените задачи. При ин витро изследванията са установени структура-активност зависимост, селектирани два структурни аналого на N/OFQ(1-13)NH₂ с висока биологична активност. Ин виво изследването установява, че N/OFQ(1-13)NH₂ и аналого му [Orn⁹]N/OFQ(1-13)NH₂ проявяват антиексудативна активност, че съществува функционална връзка между NOP и CB1 рецепторите.

При обсъждането на получение резултати проличава добрата теоретична подготовка на дисертантка и способността компетентно да интерпретира получените резултати в светлината на поставената цел.

Логичната последователност на резултатите и тяхното обсъждане оформя изводите, които са добре мотивирани и отговарят на поставените задачи.

Приносите са ясни и конкретно формулирани.

Във връзка с резултатите от дисертацията са публикувани 4 статии в научни списания с импакт фактор, в две от тях Полина Матеева е първи автор. Забелязани са 8 цитирания на 2 от тези публикации. Дисертантката има 7 участия в наши и чуждестранни научни форуми.

Авторефератът отразява напълно представения научен труд.

Заключение:

Представеният ми дисертационен труд на тема „Биологична активност и механизъм на действие на нови NOR-рецепторни лиганди върху гладки мускули и модел на остро периферно възпаление“ е оригинално и задълбочено изследване с оригинални приноси, което отговаря на всички критерии за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“.

Убедено давам положителния си вот за присъждането на образователна и научна степен „Доктор“ на Полина Иванова Матеева.

29.07.2013 г

София



/доц. д-р Славина Сурчева, дм/