

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Маргарита Стефанова Великова, дм
Ръководител на Катедра по физиология и патофизиология, МУ-Варна

Относно защита на дисертационен труд на тема:

**Роля на ендоканабиноидната система в поведенческите реакции при
депресивно-подобни състояния,**

за придобиване на образователна и научна степен **”Доктор”**

по научна специалност „Патофизиология“,

на д-р Мирослав Димитров Маринов,

асистент към Катедра по физиология и патофизиология, МУ-Варна

Със Заповед № Р-109-634 от 13.11.2018 г. на Ректора на Медицински университет, Варна съм определена да представя становище относно дисертационния труд на тема „Роля на ендоканабиноидната система в поведенческите реакции при депресивно-подобни състояния“ за придобиване на ОНС „Доктор“, Област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, Професионално направление 7.1. „Медицина“, научна специалност „Патофизиология“.

За участие в конкурса кандидатът е представил комплект от материали и документи, в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСБ) и Правилника за развитие на академичния състав (ПРАС) на МУ Варна.

Биографични данни на докторанта

Д-р Мирослав Маринов е завършил медицина във ВМИ – Варна през 1991 г. От 1993 г. работи като асистент, а от 2003г. като гл. асистент в Катедра патофизиология, МУ – Варна. Придобива специалност патофизиология през 1997 г. Работил е като гл. асистент в Катедра медико-биологични науки към Факултета по дентална медицина и в Катедра предклинични и клинични науки към Факултета по фармация. От 2016 г. е асистент в Катедра по Физиология и патофизиология, Факултет по медицина, МУ Варна.

Публикационната активност на д-р Маринов включва 8 публикации в реферирани научни списания (4 от тях с импакт фактор) и 38 публикации в нереперирани национални списания и сборници. Участвал е в 57 международни и национални научни форуми. Съавтор е на 6 научни помагала.

Д-р Маринов е член на Българското физиологично дружество, Европейската федерация на дружествата по физиологични науки, Български лекарски съюз и Съюза на учените в България – Варна.

Актуалност на темата

През последните десетилетия огромен брой изследвания са насочени към изясняване механизмите на действие и ефектите на канабиноидите в човешкия организъм. На фона на хилядолетната употреба на канабис за медицински цели и като релаксиращо средство, преди малко повече от 20 години беше потвърдено съществуването на нова невромедиаторна система: ендоканабиноидната. Интензивните проучвания позволяват да се идентифицират нейните компоненти (ендогенни канабиноиди, прекурсори, ензими, рецептори). Установява

се, че ендоканабиноидната система (ЕКС) има изключително важна регулаторна роля в организма. Тя участва в контрола на физиологични процеси като двигателна активност, памет и обучение, хранене, апетит, ноцицепция, в контрола на енергийния баланс, емоционалните реакции, системата на възнаграждане и др. Откритията, свързани с установяване ефектите и механизмите на действие на канабиноидите имат фундаментален характер и поради установената зависимост между нарушенията във функционирането на ЕКС и развитието на някои неврологични и психиатрични заболявания, сред които болест на Паркинсон, депресивни и тревожни разстройства, и др.

Депресивните разстройства са най-често срещаните психични заболявания. Социалната им значимост нараства с факта, че депресията е водеща причина за влошено здравословно състояние и инвалидизация в световен мащаб. Поради множеството фактори, които участват в етиологията на депресивните разстройства, знанията за патогенетичните механизми са все още непълни, а възможностите за терапевтично повлияване – ограничени. Налице са данни, позволяващи формулиране на хипотеза за връзката между нарушената регулация на ЕКС и развитието на депресия, която се подкрепя от доказателства за промени в активността на ЕКС, както при хора, така и при модели на животни.

Използваните животински модели на депресия, целящи изследване на участието на ЕКС в патогенетичните механизми на депресивните разстройства, дават противоречиви резултати, поради което настоящото проучване, използващо лиганди на канабиноидните рецептори при един утвърден, с висока степен на валидност модел на депресия внася допълнителна яснота в този актуален проблем.

Структура на дисертационния труд

Дисертацията е написана на 162 страници и включва следните раздели:

Увод (3 стр.)

Литературен обзор (52 стр.) Докторантът е успял да вникване в дълбочина в темата, като дава подробни съвременни данни за компонентите на ЕКС, синтеза и разграждането на ендоканабиноидите, видовете канабиноидни рецептори, тяхната експресия в мозъка и механизмите, чрез които те повлияват синаптичната невротрансмисия. Представена е информация за видовете животински модели на депресия, като е отделено специално място за използвания модел олфакторна булбектомия и нарушенията в ЕКС и поведението, които той предизвиква. Докторантът предлага актуална и изчерпателна информация за участието на ЕКС в регулацията на поведенческите реакции в здравия организъм и при депресивни и тревожни разстройства.

Цел и задачи (1 стр.) Формулираните конкретни задачи отговарят на поставената цел, а именно, да се проучи ролята на селективни агонисти и антагонисти на СВ1 рецепторите върху механизмите на развитие на депресивни разстройства, както и участието на канабиноидните рецептори в поведенческите реакции на плъхове с експериментален модел на депресия – олфакторна булбектомия (ОВХ).

Материали и методи (6 стр.) Представени са използваните фармакологични средства, стереотаксична техника и хирургически процедури. За оценка на влиянието на изследваните вещества върху поведението са използвани разнообразни поведенчески тестове (за изследване на изследователско поведение, състояние на тревожност, болкова чувствителност, обучение и памет).

Резултати и обсъждане (53 стр.). Резултатите са онагледени с 42 фигури и 6 таблици. В светлината на адекватно цитираните литературни данни, д-р Маринов компетентно и аналитично интерпретира получените резултати и прави своите обосновани предположения и заключения за ефектите на използваните селективни агонист и антагонист на СВ1 канабиноидните рецептори върху двигателна активност, ноцицепция, състояние на тревожност, памет и обучение на ОВХ плъхове.

Изводи и приноси – (2 стр.) Резултатите от проучването дават основание да бъдат формулирани четири основни извода, които са пряко свързани с поставените цели. Посочените приноси са с потвърдителен и оригинален характер. Потвърдено е, че канабиноидните СВ1 рецептори участват в механизмите на депресивно-подобното състояние при ОВХ модел на депресия. Установено е участие на ЕКС в механизмите на тревожното състояние при ОВХ модел. Активирането на мозъчните СВ1 рецептори има анксиолитичен ефект и подобрява обучителните и паметовите процеси на ОВХ плъхове при два теста за памет. За първи път е използван методът на механичен натиск върху лапата на плъх за изследване влиянието на СВ1 рецепторите върху ноцицепцията на плъхове с ОВХ модел. Предоставени са нови данни за ролята на мозъчните канабиноидни СВ1 рецептори при формиране на поведението и за участието им в нарушените поведенчески реакции при ОВХ модел на депресия.

Резултатите от проучването по темата обогатяват наличната база данни за ролята на ендоканабиноидната система, в частност на канабиноидните рецептори, в патогенезата на депресивните разстройства, и могат да спомогнат за изясняване механизмите, лежащи в основата на депресивните разстройства при човека.

Литература. От посочените 572 бр. литературни източници, над 60% от материалите са публикувани през последните десет години, което е поредно потвърждение за значимостта и актуалността на изследвания проблем.

Авторефератът е изготвен според установените изисквания, като представя обобщено методите, резултатите и изводите на дисертационния труд.

Представен е *списък на: публикации* свързани с дисертацията (4 бр.), *участия* в научни форуми (4 бр.).

Заключение

Разработеният от д-р Маринов научен труд отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и ПРАС на МУ - Варна. Дисертационният труд се основава на експерименти, при които е използвана прецизна и трудоемка стереотаксична техника за неврофизиологично изследване на мозъчната функция. Участието на д-р Маринов във всички етапи на научния процес – от провеждане на експериментите, през обработката на резултатите и тяхната интерпретация, до формулирането на заключения доказва, че той притежава необходимите теоретични знания и професионални умения за реализирането на изследване, водещо до значими научни резултати.

Давам своята **положителна оценка** на представения дисертационен труд „Роля на ендоканабиноидната система в поведенческите реакции при депресивно-подобни състояния“ и предлагам на Научното жури да присъди на д-р Мирослав Маринов образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Патофизиология“.

15.01.2019
гр.Варна

/доц. д-р М.Великова, д.м./

