

## РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. Д-р Анна Найденова Толева,

Директор на Медицински колеж, Тракийски университет, Стара Загора

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'  
професионално направление 4.3. *Биологически науки*  
докторска програма „*Физиология на животните и човека*“

**Автор:** *Д-р Добринка Калинова Дончева*

**Форма на докторантурата:** самостоятелна подготовка

**Катедра:** Физиология и патофизиология

**Тема:** “**ВЛИЯНИЕ НА СУБХРОНИЧНО ВЪВЕЖДАНИ ЛИГАНДИ НА КАНАБИОИДНИТЕ РЕЦЕПТОРИ ВЪРХУ ОБУЧИТЕЛНИТЕ И ПАМЕТОВИТЕ ПРОЦЕСИ НА ПЛЪХОВЕ С ОЛФАКТОРНА БУЛБЕКТОМИЯ**”

**Научен ръководител:** *Доц.д-р Маргарита Великова, дм.*

Определена съм за рецензент по решение на първото заседание на НЖ, структурирано със заповед на Р-109-86 от 23.02.2022 на Ректора на МУ-Варна проф. д-р Валентин Игнатов.

**Общо представяне на процедурата и докторанта**

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с Раздел III, Чл.69 от Правилник за развитието на академичния състав в МУ-Варна и включва всички изискуеми документи:

- заявление до Ректора за разкриване на процедура по защита и заповеди за зачисляване и отчисляване с право на защита;
- актуална автобиография с подпис на докторанта;
- списък с публикациите, свързани с темата на дисертационния труд и копия от тях;
- списък с доклади, постери и съобщения на научни форуми, свързани с дисертационния труд;
- декларации за оригиналност, за липса на претенции от съавторите и за достоверност на представените документи;

- други документи, свързани с професионалната квалификация, принадлежност и регистрация в световни бази данни;
- справка за наукометричните показатели; дисертационен труд и автореферат, оформени по изискванията;
- информационни карти за НАЦИД

#### *Кратки биографични данни за докторанта*

Докторантката завършва висшето си медицинско образование през 2017 година в МУ “Проф. д-р Параскев Стоянов” - гр. Варна. По време на следването е проявявала подчертан интерес към физиологията и е работила като демонстратор в катедра „Физиология и патофизиология“. След дипломирането си е била хоноруван асистент към катедрата. След успешно издържан конкурсен изпит през 2018 г. е назначена като асистент в Катедра “Физиология и патофизиология” на същия университет, а от месец юли на същата година е зачислена като редовен докторант в катедрата под ръководството на доц д-р Маргарита Великова.

#### *Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи*

Ендоканабиноидната система е обект на изследвания на много научни колективи. Този интерес се определя от редица факти. ECS е широко разпространена сигнална система, която контролира функциите на оста гат-брейн. Хомеостатичната роля на чревното възпаление. Участва и в механизмите на хроничния стрес. Тя е един от основните регулатори на синаптичната трансмисия на мозъка. През последните години са установени редица интересни факти, създаващи нова представа за оста постсинаптична секреция с таргет пресиптичната мембрана, което определя ключовата ѝ роля в регулацията на редица функции и поставя въпросите относно участието ѝ в регулацията на мозъчните функции, памет, обучение, когницията и поведенческите реакции и ролята ѝ в патогенезата на редица неинфекциозни епидемични заболявания със социална значимост – депресия, Алцхаймер и др. Независимо от интензивните проучвания на различни нейни компоненти, параметри и механизми на въздействие, все още липсва достатъчно яснота по тези въпроси.

Изясняването на някои противоречия и натрупването на нови данни ще разшири и обогати терапевтичния арсенал и алгоритмите за лечение на някои заболявания като Алцхаймер, депресия и др. Всичко това доказва недвусмислено актуалността на разработваната от дисертантката тематика.

### ***Познаване на проблема***

Докторантката прави много задълбочен анализ на най-съществените аспекти на проблема. В началото на своето изложение, тя проследява развитието на представата и концепцията за ЕКС във времето. В детайли са разгледани най-новите данни за експресията, характеристиката и видовете канабиноидни рецептори. Отбелязан е и факта, касаещ новооткрити рецептори, които имат структурно сходство с канабиноидните рецептори, но все още нямат установени лиганди и не са достатъчно проучени. Отделено е достатъчно място за описание и характеристика на лигандите на добре известните рецептори с оглед тяхната роля при проучването на системата. Много задълбочено е разгледано значението на системата в регулацията на емоции, поведение и паметовите процеси. Поставен е акцент върху ролята на ЕКС в патогенезата на две социално значими заболявания с епидемичен характер, а именно депресия и Алцхаймер. Разгледано е значението на подобряването на сигнализацията ѝ в преодоляване на някои негативни последици от дистреса като тревожност или депресия. Много компетентно са описани паметовите механизми, видовете памет и влиянието на ЕКС върху процесите на обучение и паметта. Представени са в резюме и някои противоречия в експерименталните резултати относно влиянието на канабиноидната система върху паметта. Разработването на дисертацията и докладваните резултати са базирани на използването на експериментален модел с плъхове – олфакторна булбектомия, който е мощен инструмент за проучване на депресивните разстройства и болестта на Алцхаймер. Направеното финално изложение в литературния обзор за експерименталния модел илюстрира компетентността на докторантката в тази област

Всичко гореизложено ми дава основание да оценя високо не само задълбочените познания, но и творческия и аналитичен подход на докторанта при изследване на проблема.

Целта и произтичащите от нея задачи са правилно формулирани и съответстват напълно на изводите от литературния обзор за наличието на непълноти и

недостатъчна яснота по отношение на ролята на ЕКС в тези процеси, както значението на времевите интервали при прилагане на лигандите за реализиране на ефектите им.

### ***Методика на изследването***

За целите на проучването дисертантката използва експериментален модел, проведен върху 294 бели мъжки плъхове. Въздействията са проведени с лиганди на рецепторите на ЕКС, въвеждани интрацеребровентрикуларно и с RIM, въвеждан интрагастрално. Използвани са различни тестове за изследване на поведенческите реакции, обучението и запаметяването. За обработка на получените резултати и анализ на данните са използвани подходящите статистически методи. Експериментите са много добре планирани и проведени, а получените резултати са с добра информативна стойност и възможност за оценка и анализ.

### ***Характеристика и оценка на дисертационния труд***

Представеният ми проект за дисертация за придобиване на научната и образователна степен “Доктор” е написан в обем на 147 страници и съдържа 18 фигури и 2 таблици. Отделните части на дисертацията са много добре балансирани като обем и съотношение и напълно съответстват на изискванията за докторска дисертация. Авторката е използвала 418 литературни източника, отразяващи състоянието на изследванията по проблема предимно през последните две десетилетия. В гореизложените параграфи относно актуалността и методологията на разглеждания проблем, представих моите впечатления за тези две глави. Получените резултати са много добре онагледени чрез подходящи и илюстративни графични изображения. За тази цел са използвани барчета и при илюстрацията на вертикалните и хоризонтални движения – линейно-отсечкова апроксимация. Дискусията на получените резултати е компетентна, задълбочена и критична. Направена е съпоставка между собствените резултати и тези на автори, работили по проблема през последните години.

Въз основа на направения анализ на литературните данни и собствените резултати са формулирани 3 основни извода, всеки от които с по няколко допълнителни. В тези изводи е отразено влиянието на модулацията на активността на канабиноидните рецептори върху обучителните процеси и паметта, значението на пътя на въвеждане

на лиганда и значението на времевия интервал. На базата на анализа и изводите авторката е дефинирала приносите с потвърдителен характер и с оригинален характер. Потвърдителните приноси касаят ефекта на СВ1 антагониста и потвърждение на ролята на канабиноидната система за развитието на депресивни състояния и за процесите на обучение и памет. Оригинален характер носят приносите за разнопосочния ефект на лигандите на канабиноидните рецептори при контролите и ОВХ модела, за антидепресивния ефект след активирането на рецепторите, за положителните резултати след интрагастрално третиране и ролята на времевия интервал. В заключение, съгласна съм с авторката, че задълбоченото проучване, проведено от нея допринася за разширяване на познанията върху ЕКС.

### ***Преценка на публикациите по дисертационния труд***

Докторантката е приложила 3 пълнотекстови публикации във връзка с дисертационния труд. Всичките са на английски език, като 1 е с импакт фактор и 1 е със SJR. В 1 от публикациите тя е първи автор, а в 2 е втори автор. Кандидатката е участвала със съобщения по темата на дисертацията в 5 научни форума, като 2 са международни.

### ***Автореферат.***

Авторефератът е представен на 54 страници в съответствие със стандартите и изискванията за този вид научен труд. Той отразява в компресиран и достатъчно информативен вид най-съществените елементи от дисертационния труд.

### ***Лично участие на докторанта***

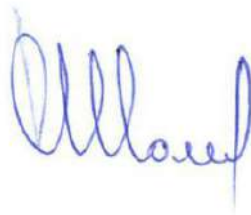
Прегледът на предложените ми материали и водещата позиция на автора в трудовете към дисертационната разработка ми дават основание да дам висока оценка на личното участие на докторанта в планирането и провеждането на експериментите, анализа на резултатите и в тяхното разпространение сред научните среди. Бих искала да отбележа и вещото и компетентно ръководство на научни ръководител, който има съществен принос при провеждане на проучването и финализирането му като дисертационен труд

Дисертационният труд ***съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката*** и отговарят на **всички** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република

България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Добринка Дончева **притежава** задълбочени теоретични знания, професионални умения и компетентност по научна специалност “Физиология на животните и човека” като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, постигнати резултати и приноси и предлагам и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на д-р Добринка Дончева в докторска програма по “Физиология на животните и човека”.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Anna Toleкова'.

Проф. Д-р Анна Толева