

Становище

От доц. Тренка Аргирова Гетова

Относно: Дисертационния труд за присъждане на научно-образователната степен „Доктор” – професионално направление 4.3. Биологически науки (Зоология –ЗБЖ) на **Елица Тодорова Денчева** на тема: „Роля на азотния оксид като регулатор и модулатор на ацетилхолинестеразата и бутирилхолинестеразата в ЦНС при различни животни”

С решение на Председателя на Научното жури съм определена да представя становище относно дисертационния труд на **Елица Тодорова Денчева**.

Оценка на актуалността на темата. Темата е актуална както в теоретичен, така и в практически аспект. Холинергичната невромедиаторна система е обект на много изследвания, тъй като тя участва в контрола на физиологичните процеси, поведението, адаптацията, здравето и живота на организмите и човека. В представения дисертационен труд се анализира и сравнява активността на ацетилхолинестеразите и бутирилхолинестеразите - важни компоненти на тази система в различни дялове на мозъка на гръбначни животни и на АХЕ в нервната система на представители на безгръбначните. Получените данни дават ценна информация за сравнителната зоология и еволюцията на нервната система. В дисертационния труд се изследва модулиращото действие на съединения - евентуални донори на азотен оксид върху ензимите с различен произход. Резултатите имат отношение към разработването на технология за предпазване от антихолинестеразни токсични продукти, за неотложни мерки при предозирание с определени токсични продукти, както и за биомониторингов контрол на околната среда. Много ценно е, че такава тема, изискваща използване на биохимични подходи се разработва в Катедра по зоология,

Оценка на резултатите. Експерименталната работа в дисертационния труд е замислена на широк фронт. Получени са много интересни, статистически достоверни резултати, богато илюстрирани с 51 фигури и 8 таблици. Те поставят много въпроси и насоки за бъдещи изследвания. Това, което категорично е доказано е влиянието на аминокиселината L-аргинин върху активността на ацетилхолинестеразите и бутирилхолинестеразите в условия *in vitro*. Това влияние е видово специфично и показва различия и в дяловете на мозъка при бозайници. С комбинация от остроумно конструирани експерименти се сугестира, че модулиращото действие на аргинина се опосредства от азотен оксид синтазата и нейния продукт азотния оксид, чийто ендогенен донор (*in vivo*) е L-аргинин. Показано е и реактивиращо влияние на L- аргинина върху обратимо инхибирана от езерин и ферицианидни радикали холинестераза. За доказване непосредствената роля на азотния

оксид върху активността на холинестеразите са проведени експерименти и с екзогенен (изкуствен) донор на азотен оксид – натриев нитропрусид. Установеното начално активиране – при ниски концентрации на натриевия нитропрусид и дозозависимо инхибиране при по-високи концентрации се обяснява със сложната структура на съединението и влиянието на наличните в него освен NO –радикал, ферицианидни и цианидни компоненти. Това се потвърждава от допълнителни експерименти за влиянието на феро- и ферицианиди и цианиди върху холинестеразите. Работата има интересна конструкция като всяка част съдържа много богата дискусия и оригинални генерализации и разсъждения на автора и научния ръководите.

Оценка на приносите: Приемам приносите, формулирани в дисертационния труд. Те отразяват адекватно най-важните експериментални резултати. Като най-значим принос на труда е доказаното за пръв път модулитачно действие на аргинина върху активността на холинестеразите от различни организми в условия *in vitro*. Този резултат трябва да бъде публикуван в авторитетен международен научен журнал, за да намери подобаващ отзвук в научната общност. Съществен теоретичен и научно-приложен принос са и определените различни биомониторингови критерии (инициална ефективна концентрация, максимална ефективност и др.) за бърза оценка състоянието на организмите в норма и при интоксикация в условията на екоотоксична среда. Те представляват интерес за екологията, токсикологията и превантивната медицина.

Критични бележки и препоръки към дисертационния труд.

Към дисертационния труд могат да се отправят някои критични бележки.

-Ензимът NOS се назовава на едни места синтаза на други синтетаза. Ензимът неправилно е наричан синтетаза. Синтетази (лигази) по класификацията на ензимите на Комисията по ензимология към световния съюз по биохимия и молекулярна биология са само ензимите от 6-та група , а NOS е от 1-ва група (Оксидо-редуктази).

- В работата има редица повторения: на списъка на цитираната литература (на края на работата и накрая на всяка страница);на някои фигури – фиг.17 е еднаква с фиг.23 ; част от фиг 23 се съдържа във фиг 34; на някои разсъждения и др.

- На места научните спекулации се отдалечават твърде много от това, което позволяват експерименталните резултати и се правят доста големи обобщения. Например: препоръката за евентуалното ползването на L-аргинин като антидот на базата на установеното реактивиращо действие на аргинина, след инхибиране на холинестеразите от езерин автоматично се пренася и върху действието на други инхибитори напр.органофосфати, които инхибират по друг механизъм; предположенията за алостеричния механизъм на действие на L- аргинина върху холинестеразите на стр.153 и др.

- Срещат се доста терминологични неточности (фосфорен радикал вм. фосфатен или фосфорилен; екстинция вм. абсорбция, индуциран вм. индуцируем и др.

Заклучение : Представеният дисертационен труд третира актуален от теоретична и практическа гледна точка проблем. Съдържа съществени експериментални резултати, прецизно документирани, които са обобщени в 5 публикации (една от които е представена за печат) и са докладвани на 6 научни форуми. При разработването му са използвани подходящо подбрани моделни представители на гръбначни и безгръбначни обекти и са използвани съвременни експериментални техники. Оригиначните научни приноси, задълбоченото интерпретиране на експерименталните резултати, както и начинът на оформяне на труда показват, че докторантката е навлязла в проблема и притежава необходимите експериментални умения. По мое мнение, представеният дисертационен труд отговаря напълно на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”. Въз основа на всичко това си позволявам да представя на членовете на уважаемото Научно жури моето положително мнение относно присъждането на образователната и научна степен „Доктор” на **Елица Тодорова Денчева**

Подпис:

(доц.д-р Т.Аргирова Гетова)