

СТАНОВИЩЕ

от проф. Елена Борисова Джамбазова, дм
Катедра „Химия и биохимия, физиология и патофизиология”
Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски”

Относно дисертационен труд на докторант Биляна Мариянова Илиева,
на тема "Инотропен ефект на обестатин върху сърцето на жаба (*Pelophylax ridibundus*).
Роля на автономната инервация"

Общи основания

Настоящото становище е подготвено във връзка със заповед на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ № РД-38-632/02.12.2022 г. по процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Физиология на животните и човека“. Дисертационният труд на Биляна Мариянова Илиева е разработен под научното ръководство на проф. д-р Христо Гагов. Докторантът е представил всички изискуеми документи съгласно ЗРАСРБ и Правилника на СУ „Св. Климент Охридски“ за неговото прилагане. Оригиналността на представения дисертационен труд е установена по законовия ред за отсъствие на плагиатство.

Актуалност и значимост на разработваната тематика

Темата на дисертационния труд е свързана с установяване участието на вегетативните нервни окончания в ефекта на открития през 2005 г. пептид обестатин върху съкратителната активност на сърце от жаба. Значимостта на разработката се определя от факта, че този сравнително наскоро идентифициран медиатор е все още обект на интензивни изследвания, а влиянието му върху различни органи и функции са обект на дискусии поради факта, че до този момент неговия рецептор е неизвестен. Събрани са множество литературни данни, доказващи структурата, биологичната активност и променящи се нива на обестатин в отговор на затлъстяване, диабет, сърдечно-съдови заболявания. Има данни, че пептидът участва в модулирането на чревната моторика, защита срещу стомашно-чревни заболявания, оказва противовъзпалително действие върху съдовия ендотел, има кардио- и невропротективни ефекти. Терапевтичният потенциал и механизмът на действие на обестатин обаче остават неясни, а стандартизиран метод за измерване на неговите нива няма. Проведените изследвания за участието на вегетативните нервни окончания в ефекта на обестатин са върху експериментален модел „изолирано сърце“, позволяващ прилагането на фармакологични вещества директно върху органа. След създаване на експерименталния модел, показващ сръчност и прецизност на докторантката по отношение на методиката, последователно са извършени методично планирани дейности, показващи задълбочените й знания

относно регулацията на сърдечната дейност. Използван е фармакологичен подход чрез последователно специфично инхибиране на катехоламинната синтеза, блокиране на везикулния моноаминен транспорт в нервните окончания, блокиране на обратното захващане на адреналин, елиминиране на вегетативните неврони от 6-хидроксидопамин. В резултат на трудоемките експерименти е установен механизмът на положителния инотропен ефект на обестатин, чрез активиране секрецията на адреналин от симпатиковите нервни влакна.

Характеристика на дисертационния труд и автореферата

Дисертационният труд съдържа 123 страници. Написан е на много добър научен стил и на издържан, граматически правилен български език. Конструиран е по приетата стандартна схема за тази категория научни трудове, като съдържа всички необходими раздели: Увод - 1 стр., Литературен обзор - 47 стр.; Цел и задачи - 1 стр.; Материали и методи - 5 стр., Резултати - 17 стр., Обсъждане – 17 стр., Изводи - 1 стр., Научни приноси - 1 стр. Литература - 17 стр. Между разделите съществува логическа свързаност. Изготвен е и списък на използваните съкращения, което улеснява четенето. Дисертационният труд е онагледен с 25 фигури и 3 таблици. В края са представени списъци с три публикации и 5 участия в научни форуми.

Авторефератът, в български (36 стр.) и английски (32 стр.) вариант, отразява основните акценти и резултати на докторантския труд, онагледени с фигури, следвани от изводи и принос.

Степен на познаване състоянието на проблема от докторанта

Литературният обзор е с обем от 47 страници, написан е стегнато, но достатъчно подробно и задълбочено. Той включва данни за анатомията и физиологията на жабешкото сърце, образуването и структурата на обестатин, физиологичните ефекти на пептида върху различни органи и системи. За подготовката на литературния обзор докторант Биляна Мариянова Илиева е използвала редица ключови публикации (284 в целия труд, от които само 2 на български език), което подчертава добрата ѝ осведоменост на по темата на дисертацията. Литературният обзор е онагледен с 9 фигури и 2 таблици. Още 2 фигури са включени в раздела **Материали и методи**, където са описани използвани химикали, обект на изследване, опитна постановка, схема на третиране.

Цел и задачи. Целта на дисертационния труд е дефинирана ясно като от нея следват 5 формулирани задачи. Те са фокусирани върху проследяване на ефекта на обестатин върху съкратителната активност на изолирано жабешко сърце след специфично фармакологично въздействие.

Резултатите и обсъждането заемат общо 34 стр. Резултатите са обобщени и представени в 14 фигури и 1 таблица. Обсъждането на получените данни е в отделен раздел. Прави много добро впечатление умелото тълкуване и коментиране на резултатите, предположенията за потенциалните механизми на действие с препратки към литературни източници, което показва задълбоченото познаване на проблема и

високото качество на дискусиата. Направените в края **изводи** детайлно обобщават получените данни. Докторантът формулира **принос** за разработка на фармакологичен подход за идентифициране на прицелната тъкан на физиологични регулации по катехоламин-зависим механизъм.

Заклучение

В дисертационния труд са представени оригинални данни за ефекта на обестатин върху съкратителната активност на изолирано жабешко сърце след специфично фармакологично въздействие. Показано е, че 3-йод-тирозин редуцира положителния инотропен ефект на обестатина, а третирането с резерпин и дезипрамин го премахват напълно. Положителният инотропен ефект на обестатин върху съкратителната активност на изолирано жабешко сърце се осъществява най-вече чрез активиране секрецията на адреналин от симпатиковите вегетативни нервни окончания в стената на сърдечния мускул. Съществено значение за адренергичната сигнализация в присъствие на изследвания пептид имат везикуларния транспорт и обратното захващане. Химичната симпатектомия с 6-OHDA елиминира ефекта на обестатин, но оказва и неспецифичен положителен инотропен ефект най-вероятно поради генериране на активни кислородни радикали в кардиомиоцитите. Данните от настоящите изследвания ще имат главно теоритично значение и потенциално могат да бъдат основа за бъдещи проучвания в такава насока. Докторантът, ас. Биляна Илиева, е изпълнила голяма експериментална програма като е приложила трудоемка методология. Тя има много добра теоритична подготовка и познава литературата в своята област. Във връзка с дисертацията ас. Илиева има 3 отпечатани научни труда в списания с IF – две оригинални статии в Current Topics in Pharmacology (IF = 0.261 за 2020 г., SJR=0.135, Q4) и едно ревю в Acta Zoologica Bulgarica (IF = 0.448 за 2020 г., SJR=0.237, Q4). Тя е водещ съавтор във всички публикации. Искам да изтъкна, че Биляна Илиева е съавтор на още 5 статии извън дисертационния труд в списания с импакт фактор и има общо 15 цитирания. Тя е израснала до нивото на изграден млад учен и може да планира и провежда изследвания и анализира получените резултати.

В заключение, считам, че дисертационният труд, авторефератът и научните публикации на Биляна Илиева покриват минималните научни изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение за ОНС „доктор” и Правилника на СУ „Св. Климент Охридски“. На базата на гореизложеното давам своята **положителна оценка** на дисертационен труд, и предлагам на уважаемото научно жури **да присъди на Биляна Мариянова Илиева образователната и научна степен “Доктор”** в професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Физиология на животните и човека“.

23.01.2023 г.
Гр. София

Подпис:
(проф. д-р Елена Джамбазова)