

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Рени Емил Калфин, Директор на Института по  
невробиология - БАН, тел. сл. 979-2151; 979-2378

върху дисертационен труд за присъждане на образователната и  
научна степен „Доктор“

Професионално направление 4.3. „Биологически науки“  
Докторска програма „Физиология на животните и човека“

**Автор:** Милена Янкова Мишонова, асистент

**Форма на докторантурата:** Самостоятелна подготовка

**Катедра по физиология на животните и човека** на  
Биологически факултет при Софийски университет „Св. Климент  
Охридски“

**Тема:** „РЕГУЛАЦИЯ НА ЧЕРНОДРОБНА И БЪБРЕЧНА  
ДИАМИНООКСИДАЗА НА ПЛЪХ ОТ ТЕСТОСТЕРОН, АМИНОГУАНИДИН, СИНТАЗИ  
НА АЗОТЕН ОКСИД И ВЪГЛЕРОДНИ НАНОЧАСТИЦИ“

**Научен ръководител:**

Професор Христо Гагов, дб – Биологически факултет при  
Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Уважаеми членове на Научното жури,

Милена Янкова Мишонова е родена през 1977 г. в град  
Враца. През 1996 г. тя завършва Природо-математическата  
гимназия в същия град с профил „Биология“. През 1998 г.  
Милена придобива образователно-квалификационната степен  
„Бакалавър“ в Биологическия факултет на Софийски  
университет „Св. Климент Охридски“ по специалността  
„Молекулярна биология“, а през 2001 г. кандидатката завършва  
магистратура по „Физиология на животните и човека“ в същия  
факултет. От 5 февруари 2016 г. тя е зачислена в докторантура  
на самостоятелна подготовка в професионално направление

4.3. „Биологически науки“, докторска програма по „Физиология на животните и човека“. Понастоящем Милена Мишонова работи като асистент в Катедрата по физиология на животните и човека на Биологическия факултет при Софийски университет „Св. Климент Охридски“.

Избраната тема на дисертационния труд е актуална без съмнение, тъй като във функционално отношение ензимът диаминооксидаза катализира окислителното дезаминиране на първични аминогрупи на полиамините, като предпочитани субстрати са путресцинът, хистаминът и кадаверинът, което разкрива възможности диаминооксидазата да участва в процеса на предпазване на организма от натрупване на путресцин и хистамин. От друга страна, проследяването на активността на ензима диаминооксидаза е от голямо значение за установяване на клетъчна пролиферация, водеща до апоптоза или до неопластичен растеж. Всичко това прави темата на дисертационния труд актуална в научно и научно-приложно отношение и обосновава необходимостта от проведените изследвания.

Литературният обзор е съвременен. Подробно са представени полиамините и диаминооксидазата, тяхната обща характеристика, биологично значение и функции. Отбелязано е, че за нормалното функциониране на клетката се поддържа изключително прецизен контрол на вътреклетъчните нива на полиамините. В живите организми физиологичните нива на полиамините се поддържат от прием чрез храната, вътреклетъчен синтез и синтез от чревната микрофлора, докато катаболизъмът на полиамините се осъществява в хода на окислително-редукционните реакции, катализирани от трансферази, аминооксидази и алдехиддехидрогенази по два отделни пътя: терминално окисление и взаимопревръщане.

Докторантката много добре е описала структурата на ензима диаминооксидаза и неговото физиологично значение в организма. Най-детайлно Мишонова представя регулаторите на диаминооксидазната активност. От това описание става ясно защо е изследвано влиянието на тестостерон, аминогуанидин, синтазите на азотен оксид и на въглеродни наночастици върху активността на диаминооксидазата в черен дроб и бъбреци от полово незрели плъхове. Литературният обзор заема една трета от обема на целия дисертационен труд. Той говори за автор със знания, ясно разбиращ направеното до момента и перспективите в бъдеще и представлява интересно четиво, съответстващо на заглавието на труда.

Целта е ясно формулирана, задачите са детайлно описани, към този раздел нямам забележки. Главата „Материали и методи“ е добре написана, представени са *in vivo* и *in vitro* експериментите, подготовката на тъканите за изследване. Приложена е също подходяща статистическа обработка на получените резултати. Всичко това дава възможност за получаване и публикуване на надеждни и възпроизводими резултати.

Главната и най-важна част от собствените изследвания на докторантката е представена в „Експериментални резултати“ и в „Обсъждане“.

Собствените резултати, получени от Милена Мишонова при разработването на дисертационния труд са описани на 17 страници и са онагледени с 12 фигури и 4 таблици. Експерименталните резултати следват хода на поставените цели и задачи. Докторантката определя субстратната специфичност на чернодробна и бъбречна диаминооксидаза, изследва влиянието на тестостерон, хидроксифлутамид,

дифлуорометилорнитин, аминогуанидин, ODQ, синтази на азотен оксид и въглеродни наночастици върху активността на чернодробна и бъбречна диаминооксидаза. Получените експериментални резултати разкриват възможности за хуморална регулация на вътреклетъчните нива на полиамини чрез мониторинг активността на диаминооксидаза от тестостерон и азотен оксид както при физиологични, така и при патофизиологични условия. Обогатени са също така знанията за взаимното повлияване на тестостерона и азотния оксид, което е от съществено значение за сложните биологични процеси, при които регулаторните механизми действат едновременно върху едни и същи клетъчни белтъци.

Обсъждането на експерименталните резултати от докторантката показва съвременни знания по физиология и биохимия. Изводите отразяват експерименталните резултати и се съгласявам с тях. Използваната литература е богата, показва задълбоченото познаване на материята, с която Милена Мишонова борави.

Приносите на дисертационния труд, отбелязани от докторантката, са в значителна степен нейно дело, получени с подкрепата и съдействието на научния ѝ ръководител. Основните от тях са следните:

- Установено е, че тестостеронът повлиява катаболизма на полиамините чрез ензима диаминооксидаза по механизъм, независещ от тяхната биосинтеза в бъбреци на плъх;
- Показана е тестостерон-зависима активация на диаминооксидазата, инициирана от взаимодействието на тестостерона с андрогенни

рецептори;

- Демонстрирано е, че синтазите на азотния оксид повишават диаминооксидазната активност в изследваните органи от плъх по механизъм, който не зависи от основния сигнален път на този оксид.

С научно-приложно значение е приносът, че въглеродните наночастици не оказват съществено влияние върху активността на диаминооксидазата в основни хомеостатични органи черен дроб и бъбреци. Това предполага възможност за употреба на въглеродни наночастици за диагностични и терапевтични цели.

Препоръката ми към докторантката е при структурирането на дисертационния труд отделните негови глави и съответните им подглави да се означават последователно. Например „Литературен обзор“ е глава първа със съответните подглави, „Цел и задачи“ е глава втора, „Материали и методи“ глава трета със съответните подглави и т.н.

Авторефератът отразява собствените изследвания и обсъждания, обобщава ги добре и логично води до изводите и приносите. Към него нямам бележки освен малкия му обем, но той съответства на обема на дисертационния труд.

Публикационната активност на докторантката е в съответствие с действащите понастоящем „Критерии за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности“ в Софийския университет за професионално направление „Биологически науки“. Милена Мишонова представя 3 труда на английски език във връзка със своята дисертация, от които една статия е публикувана в списание с импакт-фактор и една статия е отпечатана в международно списание. В две от публикациите докторантката е първи автор.

Част от резултатите по дисертационния си труд Милена Мишонова е докладвала на международен научен конгрес, проведен в София през миналата година. Изследванията в дисертационния труд на асистент Мишонова са подкрепени от участието ѝ в 3 научно-изследователски проекти, финансирани от Софийския университет и в един проект, финансиран от Оперативната програма „Наука и образование за интелигентен растеж“.

В заключение Милена Мишонова отговаря на критериите на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение относно присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Моята оценка за дисертационния труд на асистент Милена Янкова Мишонова е положителна. Всичко казано по-горе предполага, че днес нашето жури ще избере нов доктор - продължител на дългогодишната традиция в българската експериментална физиологична наука.

14 юни 2018 г.

Изготвил рецензията:

(проф. д-р Рени Емил Калфин)