

## РЕЦЕНЗИЯ

от професор д-р Цветеслава Веселинова Игнатова-Иванова,  
Декан, Фак. Природни науки, Шуменски университет-Шумен

### Относно:

научен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на тема:  
**Влияние на субхронично въвеждани лиганди на канабиноидните рецептори върху  
обучителните и паметови процеси на плъхове с олфакторна булбектомия**

**Автор: д-р Добринка Калинова Дончева**, асистент в Кат. Физиология и патофизиология,  
Фак. Медицина, Медицински университет Варна, редовен докторант по Физиология на  
животните и човека, 4.3. Биологически науки,

Зачислена със Заповед Р-109-428 / 16.07.2018, отчислена със заповед Р-109-86 / 23.02.2022

Научен ръководител: доц.д-р Маргарита Великова, д.м.

Със заповед Р-109-86 от 23.02.2022 на Ректора на МУ-Варна проф.д-р Валентин Игнатов съм определена за член на Научното жури по процедура за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на тема: „Влияние на субхронично въвеждани лиганди на канабиноидните рецептори върху обучителните и паметови процеси на плъхове с олфакторна булбектомия“, с автор д-р Добринка Калинова Дончева

По решение на предварителното заседание на НЖ, проведено онлайн и чрез видео връзка, и на основание на Заповед на Ректора на МУ-Варна, бях определена за рецензент на предлагания за официална защита дисертационен труд.

### Кратки биографични данни на дисертанта:

Д-р Добринка Калинова Дончева е родена на 13.04.1990 г.

Завършва медицина в Медицински Университет Варна през 2017 г.

От м.септември 2017 г. е назначена като хонорован асистент по физиология в Кат. Физиология и патофизиология при МУ-Варна, а от м.март 2018 г., след конкурс, е назначена за редовен асистент към същата катедра. От м.юли 2018 г. е зачислена в редовна докторантура към същата катедра, с научен ръководител доц.д-р Маргарита Великова, д.м.

### **Анализ на предоставените ми за рецензиране материали:**

Предоставените ми за рецензиране материали по дисертационния труд на д-р Добринка Калинова Дончева съдържат:

- заповеди за зачисляване и отчисляване,
- дисертационен труд,
- автореферат,
- биографични и професионални данни за докторанта,
- административни документи от Катедрата по физиология и патофизиология, както и от Ректората на Варненския Медицински Университет,
- списък и копия от публикации и участия в научни форуми,
- декларация за авторство,
- сертификати,
- информационна карта и справка за приносните моменти,
- както и съответните протоколи.

Докторантът представя 3 пълнотекстови публикации, в 1 от които е първи автор, а в 2 е в съавторство.

2 от представените публикации са с импакт фактор, което дава определен бонус на дисертацията.

Д-р Добринка Дончева има участия в 7 научни форума, където е докладвала своите научни дирения, от тях 5 са в национални форуми, и 2 в чужбина.

Дисертационният труд е развит на 146 стандартни машинописни страници, като обхваща: уводно въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, заключение и изводи, литературна справка, приложения.

Литературната справка съдържа 418 източника.

Дисертацията е онагледена с общо 26 фигури, таблици и приложения.

Дисертационният труд е изграден по всички изискуеми стандарти у нас, отговаря на изискванията за разработване на дисертация според законовите норми в България и е представен в напълно адекватен и отлично изработен и онагледен вариант.

Особено добро впечатление още от начало на работата ми по анализ на дисертационния труд и автореферата прави фактът, че дисертацията е осъществена с много сериозен брой експериментални животни, изключително добре подбрани материали и методи, точен подход при изпълнение на поставените задачи, което комплексно доказва нейната достоверност и актуалност, както и важност за биомедицинската наука у нас, направление, което има остра нужда от млади и активни учени, каквато е дисертантът в настоящия случай.

Темата на дисертационния труд „Влияние на субхронично въвеждани лиганди на канабиноидните рецептори върху обучителните и паметови процеси на плъхове с олфакторна булбектомия“ е изключително добре подбрана, насочена е към изследване на ролята, оценката и влиянието на лиганди на канабиноидните рецептори върху паметовите нарушения, индуцирани от олфакторна булбектомия (ОВХ).



След ОВХ при животните, в случая дисертантът д-р Д.Дончева използва плъхове, се развива съвокупност от нарушения (поведенчески, имунни, ендокринни, невроцелуларни, неврохимични и др), които наподобяват промените, наблюдавани при пациенти с депресивни разстройства, тоест, още при залагане на темата на дисертационния труд се търси асоциация с подобни състояния при човека, което е много добър научен подход, с ясна цел да се използва успешно животинския модел на състояния, които са присъщи и за човек.

Това е едно изключително целенасочено научно дирене, а подборът на темата говори за актуално, съвременно и авторско отношение, за което поздравявам докторанта.

**Уводът и литературният обзор** са представени много добре и са абсолютно адекватни на темата на дисертационния труд.

Както д-р Д.Дончева отбелязва съвсем коректно, въздействието върху активността на ендоканабиноидната система (ЕКС) изглежда обещаваща терапевтична цел по отношение на депресивните състояния и някои невродегенеративни заболявания, като болестта на Алцхаймер. Действително през последното десетилетие депресивните разстройства се превърнаха в социално-значимо заболяване не само у нас, но и в световен мащаб. Все още има редица неизяснени въпроси относно връзката между когнитивните и депресивните симптоми и разграничаването на конкретните механизми, свързани с влиянието на ендоканабиноидната система върху когнитивните или емоционалните процеси в контекста на депресията, като това е и водещата идея на представения дисертационен труд. Дисертантът д-р Д.Дончева посочва основни факти в литературния си обзор, които разкриват необходимостта от натрупване на повече данни за ефектите от манипулирането на ЕКС, и по-конкретно за ролята на канабиноидните рецептори, и по този начин да бъде установено участието им в механизмите за развитие на депресия и болест на Алцхаймер, както и да бъде разширен потенциалния терапевтичен подход за лечение на тези заболявания.

Прави много добро впечатление фактът, че докторантът д-р Добринка Дончева включва в обзора литературни данни със съвсем съвременно звучене, като значителна част от цитираните източници са след 2007 г., а има и съвсем нови данни от 2018, 2019, 2020 г.

Значителен обем данни от литературния обзор на докторанта, както и техния анализ, са с пряко касателство към заложената за проучване тема в дисертационния труд, което убеждава дори непринудения читател да усети стремежа на автора да търси най-новите източници, да намери необходимите насоки, както в изучените от нея чужди научни публикации по темата, така и собствения поглед към актуалността на заложените параметри на проучването.

Особено добро впечатление прави широкообхватният анализ на литературните данни, обхващащи много дълбок хоризонт на заложената тема.

Преходът от литературния обзор към практическата част на дисертацията е плавен и последователен, най-вече с изводите на автора от самия аналитичен литературен обзор, през поставените цел и задачи, както и използваните в научното дирене материали и методи.

Точно тези насоки на докторанта д-р Д.Дончева, в резултат на нейния дълбок анализ на публикации на чужди автори, водят до необходимостта от разработване на дисертационната тема, която, отново повтарям, е с особена актуалност и неминуемо значение за бъдещи дирения в посока когнитивните и емоционалните процеси.



### **Цел и задачи:**

**Целта** на настоящата разработка е да се проучи влиянието на субхронично въвеждани СВ1-лиганди (агонист и антагонист на канабиноидните рецептори) върху обучителните и паметовите процеси при плъхове с експериментален модел олфакторна булбектомия (ОВХ).

**Задачите** са формулирани точно и адекватно, отговарят на заложената за разработване тема, като дават напълно достатъчна информация. На мен лично ми допада конкретността и включените в три точки за изпълнение на поставената задача и цел, сравнено с други дисертации, където авторите са се разпрострели на значително повече ненужно раздути цел и задачи. В този смисъл, докторантът е успял да даде ясно и показателно какво цели и как да го реализира. Поздравления!

### **Материали и методи:**

Това е изключително добре изготвена част от дисертационния труд с всички необходими параметри на една съвременна дисертационна тема.

Използвани за експериментите са 294 полови зрели мъжки бели плъхове, порода Wistar, като големият брой включени в проучването лабораторни животни веднага убеждава в достоверността на разработваната научна идея и постигнатите резултати.

Хирургичните процедури, използваните фармакологични средства, верификацията, поведенческите методи, обучение и запаметяване на заложените експерименти с използваните животни, статистическата обработка на резултатите, всичко изпълнено надлежно, комплексно и с особено внимание от дисертанта, което доказва качеството на разработената тема.

### **Резултати и обсъждане:**

Двете части са развити много добре и с точна насоченост, дават акцент на работата по темата от дисертанта, показвайки и доказвайки правилността на избраната тема, начина за нейното разработване и реалността на постигнатите резултати с техния задълбочен анализ.

Извършена е огромен обем експериментална работа в няколко посоки: влияние на субхронично въвеждани лиганди на канабиноидните рецептори върху изследователското поведение и свързаната с него двигателна активност на плъхове с ОВХ модел (апарат Ortho Varimex), влияние на субхронично въвеждани лиганди на канабиноидните рецептори върху обучителните и паметови процеси на плъхове с ОВХ-модел, заедно с влиянието на СВ-лигандите върху двигателната активност, както и проследяването и въздействието върху изследователското поведение на животните, поставени в нова среда. Дисертантът д-р Д.Дончева акцентира, че привикването (хабитуацията) към нова среда може да се определи, като угасване с течение на времето на ориентировъчния рефлекс към повтарящо се индиферентно въздействие, като хабитуацията се смята за една от най-елементарните форми на обучение, при които намаленото изследване като функция на многократно излагане към средата се приема като индекс на паметта.

Проучването обхваща влиянието на HU-210 (СВ-агонист) и Римонабант SR-141716A (СВ1-антагонист), в серии от 7- и 14-дневно i.c.v.-въвеждане или интрагастрално въвеждане на HU-210 и SR-141716A (от 1-ва до 5-та минута), върху изследователското поведение и



свързаната с него двигателна активност на Sham- и OVX-плъхове, както и при въвеждането на Римонабант от 14-ия до 28-ия ден след булбектомията, на фона на развито депресивно-подобно състояние.

Изборът на дисертанта да избере олфакторната булбектомия (OVX) като валидиран модел на депресия, който се използва като метод за изследване на активността на нови вещества, с антидепресивно или подобряващо когнитивната функция действие, както и за проучване на механизмите на депресивните разстройства и болестта на Алцхаймер, е изключително положителен, защото OVX напоследък добива популярност като модел за изследване на болестта на Алцхаймер, поради развитието на невродегенеративни промени в мозъка и предизвикваните тежки паметови нарушения. Особено на фона на редица литературни данни относно паметови нарушения при хора, употребяващи канабис, увреждащите паметта ефекти на канабиноидни агонисти и подобряващите паметта ефекти на канабиноидни антагонисти.

Поставената основна задача на настоящото изследване на д-р Д.Дончева, използвайки различни начини на въвеждане (i.c.v. и интрагастрален), в условия на субхроничен опит (7 и 14 дни), да оцени ефектите на лиганди на канабиноидните CB1-рецептори върху обучителните и паметовите процеси на плъхове с модел OVX, е изпълнена в пълен обем и аз приветствам положените огромни усилия в този дисертационен труд. И при наличие на множество доказателства, сочещи, че ЕКС на бозайниците играе значима роля в обучението и паметта, а проучването на влиянието на субхронично въведани лиганди на канабиноидните рецептори на плъхове с модел олфакторна булбектомия, допринася за разкриване ролята на CB-рецепторите в развитието на паметовите дефицити, съпътстващи модела.

Много добро впечатление ми направи акцентът, който д-р Д.Дончева дава върху ролята на своето научно дирене: дисертационният труд предоставя допълнителни сведения за изясняване на взаимовръзката между когнитивните и депресивните симптоми, както и относно влиянието на ЕКС върху когнитивните или емоционалните процеси при заболявания, съпроводени с когнитивен дефицит, като депресия, болест на Алцхаймер. Фармакологичното лечение все още е в дълг към този контингент пациенти. Изследвания на нови вещества и иновативни стратегии за лекарства са необходими, за да се определи кое специфично лечение може да е от полза.

„Нашият скромнен опит да проучим ролята на канабиноидните рецептори в обучителните и паметовите процеси, и конкретно при паметовите дефицити, е една малка крачка напред в познанието ни за когнитивните функции на мозъка“ (цитирам нейните думи).

#### **Изводи и приноси:**

В качеството ми на рецензент аз съм много удовлетворена от изводите и приносите, и от целия дисертационен труд на д-р Д.Дончева, тъй като тази заключителна част от нейната научна разработка отговаря на цялостното съдържание на положения от нея труд и впечатлението ми от чудесната дисертационната работа е много положително.

**Изводите** са обособени в три основни точки, които дават светлина върху това, което е в резултат на проведените проучвания:



1. Модулирането на активността на канабиноидните рецептори оказва влияние върху обучителните и паметовите дефицити, съпровождащи модела олфакторна булбектомия (ОВХ),  
2. Времевият интервал е от значение за проявата на ефектите на Rimonabant върху обучителните и паметови процеси при ОВХ-модел, 3. Влиянието на лигандите на СВ-рецептори върху поведението на плъхове при тестовете с избягване зависи от експерименталната постановка.

**А приносите** са в две групи:

С потвърдителен характер:

1. Получени са данни, че канабиноидните рецептори участват в обучителните и паметови процеси, както и в развитието на депресивно-подобното състояние при плъхове с ОВХ-модел,  
2. Установено е, че СВ1 антагонистът (SR-141716A) показва тенденция за задълбочаване на депресивно-подобното състояние, а пътят на въвеждането му е от значение за изявата на ефектите върху поведенческите реакции на животните.

И с оригинален характер:

1. Установено е, че лигандите на канабиноидните рецептори оказват разнопосочно влияние върху обучението и паметта при Sham-оперирани и ОВХ-плъхове, 2. Установено е, че активирането на канабиноидните рецептори има антидепресивен ефект при ОВХ-модел, 3. Получени са данни, че при интрагастрално въвеждане, СВ1-антагонистът подобрява обучителните и паметови процеси при ОВХ модел, 4. Установено е, че времевият интервал на въвеждане на СВ1-антагониста има значение за повлияване на поведенческите дефицити при ОВХ-модел. SR-141716A възпрепятства развитието на ОВХ-индуцираните обучителни и паметови нарушения, прилаган интрагастрално, непосредствено след ОВХ (1-14 ден), 5. Резултатите допринасят за допълнително изясняване ролята на канабиноидните рецептори в обучителните и паметовите процеси както и паметови дефицити, съпровождащи неврологични и психични заболявания.

#### **Авторефератът:**

Представеният автореферат е в обем 54 стандартни машинописни страници и е много добре изготвен и редактиран. Авторефератът във вида, в който е представен при мен, отговаря на всички необходими законови изисквания, написан е на много добър научен език, съдържа в резюме цялата идея на дисертационния труд.

В ролята ми на рецензент, изразявам отличното си впечатление от предоставения ми за рецензиране дисертационен труд на д-р Добринка Дончева, като дори ще си позволя да добавя, че такъв сериозен научен проект, който тя представя, с незначителни допълнителни материали, методи, изследване и анализ, би могъл да бъде дори насочен за защита на следваща по-висока научна степен доктор на биологическите науки.

Като част от публикационната и презентативна активност на докторанта, няма как да не обърна специално внимание на факта, че представеният от д-р Добринка Дончева постер на тема „*Effects of Rimonabant on Locomotor and Exploratory Activities in Olfactory Bulbectomized Rats*“ е награден с Подкрепяща Първа Награда за млад учен от международната комисия SEEC-IMAB по време

на форума 11-th South-East European Conference on Infections and Cancer, together with 31-st Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria, 28-31 окт. 2021, Пловдив, България.

Тази **Годишна награда на SEEC-IMAB** е с традиция от 2010 г. до сега, като този обединен научен форум е един от най-престижните за района на Юго-Източна Европа, и има много висок рейтинг на международна научно-практическа среща.


Казвам това и поради факта, че аз самата участвам редовно на тази уникална съвместна ежегодна асамблея-конференция и знам много добре нивото и качеството на представяните материали.

Комплимент на докторанта д-р Добринка Дончева за постигнатия успех и като участник, представящ своята научна продукция пред авторитетно международно научно жури на обединения научен форум на двете организации SEEC-IMAB.

**Заклучение:** въз основа на предоставените ми материали за изготвяне на рецензия относно дисертационния труд на докторанта д-р Добринка Калинова Дончева, докторант при Катедра Физиология и патофизиология, Факултет Медицина на Варненския Медицински Университет, напълно убедено давам **положително мнение** за качествата и безспорната необходимост за родната медико-биологична наука на разработената от нея тема **„Влияние на субхронично въвеждани лиганди на канабиноидните рецептори върху обучителните и паметови процеси на плъхове с олфакторна булбектомия”**.

Позволявам си да се обърна към уважаемите членове на Научното Жури да гласуват със своя положителен вот за присъждане и продобиване на образователната и научна степен „доктор“ на докторанта, така както и аз ще направя.

Подпис:

  
Проф.д-р Цветеслава Игнатова-Иванова

10-03-2022 г.