

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Пиарета Пенчева Николова, д.м.  
Катедра по физиология и патофизиология, Медицински  
университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

**Относно:** дисертационен труд на тема “Влияние на субхронично въвеждани лиганди на канабиноидните рецептори върху обучителните и паметовите процеси на плъхове с олфакторна булбектомия“ за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Добринка Калинова Дончева, асистент в Катедра физиология и патофизиология, УНС по физиология, Факултет „Медицина“ към Медицински университет – Варна и редовен докторант по научната специалност „Физиология на животните и човека“, професионално направление 4.3. Биологически науки, зачислена със Заповед № Р-109-428 от 16.07.2018 г., отчислена със заповед № Р-109-86 от 23.02.2022 г.

Становището е изготвено съгласно Заповед на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, № Р-109-86/ 23.02.2022 г. и Протокол №1/ 25.02.2022 г. от предварителното заседание на Научното жури.

### 1. Оценка на актуалността на темата.

Дисертационният труд “Влияние на субхронично въвеждани лиганди на канабиноидните рецептори върху обучителните и паметовите процеси на плъхове с олфакторна булбектомия“ проучва един от важните и особено актуални аспекти от въздействието на ендоканабиноидната сигнална система (ЕКС) в регулацията на мозъчните функции и по-конкретно ролята на ендоканабиноидите (ЕК) в процесите, свързани с обучението и паметта. За разлика от другите невротрансмитери, които са познати отдавна и ефектите им са добре проучени, ЕК остават неизвестни до началото на 90-те години на миналото столетие. Едва през последните 2-3 десетилетия започват да се натрупват научни доказателства за невротрансмитерната и невромодулаторната роля на ЕК и участието им в регулацията на различни физиологични процеси, включително обучителните и паметовите.

Както правилно подчертава докторантът, проучванията, целящи да разкрият ролята на ЕКС в когнитивните функции, показват противоречиви резултати. Използваните фармакологични лиганди (агонисти и антагонисти), упражняващи своето действие чрез канабиноидните рецептори (CB1 и CB2), са в състояние както да увредят, така и да подобрят различни етапи от обучението и формирането на паметта. Ето защо изследванията, представени в настоящия дисертационен труд, относно влиянието на субхронично въвеждани лиганди на СВ рецептори върху паметовите дефицити при експериментален модел олфакторна булбектомия (ОВХ), допълват научното познание по този въпрос и правят темата на дисертацията особено актуална и перспективна.

Въз основа на направения от докторанта задълбочен анализ на литературните данни е видно, че променената активност на ЕКС съпътства редица психиатрични (депресия, тревожност, шизофрения) и невродегенеративни (болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон) заболявания. Известно е, че през последното десетилетие депресивните разстройства се превръщат в социално значимо заболяване в световен мащаб. В този контекст все още има редица неизяснени въпроси относно връзката между когнитивните и депресивните симптоми, както и разграничаването на специфичните механизми на влияние на ЕК върху когнитивните или емоционалните процеси, за изясняването на които допринася представения дисертационен труд.

## **2. Оценка на резултатите.**

Определящо значение за оценката на получените резултати имат много точно формулираните от докторанта цел и задачи, отговарящи напълно на темата на дисертационния труд. Големият брой експериментални животни – 294 полове зрели мъжки бели плъхове, порода Wistar, потвърждава достоверността на резултатите. Използваните фармакологични лиганди NU-210 (CB-агонист) и Римонабант, SR-141716A (CB1-антагонист) са прилагани по утвърдена в експерименталната фармакология схема, позволяваща да се получи точна информация за техните ефекти.

Представените резултати отразяват влиянието на NU-210 и SR-141716A, Rimonabant в серии от 7- и 14-дневно i.c.v. въвеждане, както и на Rimonabant (SR-141716A), въведен интрагастрално в продължение на 14 дни (преди, непосредствено след и 14 дни след олфакторната булбектомия (ОВХ), когато вече е развито депресивно-подобно състояние) върху изследователското поведение и свързаната с него двигателна активност на плъхове с модел ОВХ и на Sham-оперирани плъхове. Насоката на докторанта към модела двустранна ОВХ, като широко използван модел на депресия, е много подходяща, тъй като този модел позволява да се извърши от една страна фармакологично тестване на нови видове антидепресанти, а от друга – да се изследват механизмите на депресивното състояние, невродегенерацията и свързаните с тях когнитивни нарушения. В последните години ОВХ се използва и като модел на болестта на Алхаймер за оценка на терапевтичния ефект на нови вещества за нормализиране на паметовия дефицит.

Получените резултати са значими, достатъчно информативни и напълно отговарят на поставените цел и задачи. Те показват, че проучването на влиянието на субхронично въвежданите лиганди на СВ рецептори на плъхове с модел ОВХ, допринася за разкриване ролята на СВ рецептори в развитието на паметовите дефицити, съпътстващи този модел. Сравняването на ефектите при ОВХ- и Sham-оперирани плъхове позволява също оценка на физиологичната роля на СВ рецептори за когнитивните процеси в организма. Доколкото съществуващите в литературата данни за модулаторното действие на ЕКС по отношение на механизмите на обучението и паметта са твърде разнопосочни, получените резултати предоставят допълнителни научни сведения по този въпрос. Резултатите от направеното изследване подкрепят литературните данни за участие на ЕКС в развитието на паметовия дефицит при модел ОВХ. СВ-рецепторният агонист NU-210, прилаган субхронично, i.c.v., има антидепресивно действие – нормализира нарушенията в изследователското поведение и двигателната активност и подобрява обучението и паметта при плъхове с модел ОВХ, а СВ1-селективният антагонист (SR-141716A), въведен субхронично (i.c.v. или интрагастрално), задълбочава нарушенията в двигателна активност на ОВХ-плъхове. Демонстрирано е също разнопосочно влияние на субхронично, интрагастрално прилагания СВ1-антагонист върху паметовия дефицит при ОВХ-плъхове в зависимост от пътя на неговото въвеждане, както и значението на времеви интервал на приложението му.

Резултатите са представени в три публикации, като в едната докторантът е първи автор, а две от публикациите са с импакт фактор.

## **3. Оценка на приносите.**

Представените от докторанта д-р Дончева резултати и формулираните от нея изводи имат безспорен приносен характер. Два от приносите са с потвърдителен характер, а пет са с оригинален характер и имат потенциално клинично значение. Приемам без забележки

предложените изводи и приноси.

#### **4. Критични бележки към дисертационния труд.**

Считам, че дисертационният труд има завършен характер и нямам съществени критични бележки и препоръки.

#### **5. Заключение.**

Представеният дисертационен труд „Влияние на субхронично въвеждани лиганди на канабиноидните рецептори върху обучителните и паметовите процеси на плъхове с олфакторна булбектомия“ на докторанта д-р Добринка Калинова Дончева съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос за изясняване на потенциалното участие на канабиноидните рецептори в механизмите на паметовите нарушения и възможностите за фармакологична модулация на тяхната активност при лечение на депресия и невродегенеративните заболявания, съпроводени с когнитивен дефицит.

По проблема докторантът има необходимия брой публикации, както и участия в 7 научни форума, два от които – в чужбина. Считам, че са изпълнени изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за развитие на академичния състав на МУ – Варна. Това ми позволява убедено да дам своята положителна оценка на дисертационния труд и да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват с положителен вот за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на докторанта д-р Добринка Калинова Дончева – асистент в Катедра физиология и патофизиология, УНС по физиология, Факултет „Медицина“ към Медицински университет – Варна и редовен докторант по научната специалност „Физиология на животните и човека“.

21.03.2022 г.

гр. Варна

Изготвил становището:  .....

/доц. д-р П. Николова, д.м./

