

РЕЦЕНЗИЯ

От чл.-кор. проф. д-р Стефан Стоилов Костянев, дмн, Ръководител на Катедра по патологична физиология, 4000 Пловдив, бул. "Васил Априлов"15А, сл. тел. 032 602 207, GSM 0887 623 776, e-mail: skostianev@pathophysiology.info

на дисертационния труд на доцент д-р Роман Емилов Ташев, дм, на тема: „Експериментални проучвания за ролята на мозъчни канабиноиди и невропептиди в модулиране на обучението и паметта“, представен за придобиване на научната степен „Доктор на науките“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, по научната специалност „Патофизиология“.

Настоящата рецензия е изготвена на основание Заповед № 939 от 24.04.2018 г. на Ректора на Медицински университет - Плевен и е съобразена с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и с Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет - Плевен.

По процедурата за защитата доцент д-р Роман Ташев е представил всички необходими материали.

Декларирам, че нямам общи публикации с кандидата.

Биографични данни на кандидата:

Роман Ташев е роден на 03.09.1973 г. в София. През 1992 г. завършва Френска езикова гимназия в София, паралелка с преподаване на испански език. Д-р Ташев владее отлично двата най-разпространени езика в света – английски и испански. Висше образование по медицина завършва през 1998 г. във МУ - София. През 1998 г. постъпва като лекар-специалист в секция "Експериментална фармакология" на Института по физиология, БАН. През 2002 г. защитава успешно дисертация на тема "*Поведенчески ефекти на соматостатин микроинжектиран в неостриатум (caudate putamen)*" и придобива образователната и научна степен "Доктор".

През 2002 г. д-р Ташев е избран за научен сътрудник I ст. в Лаборатория по експериментална психофармакология на Институт по физиология при БАН. В

продължение на 4 години (2004–2007 г.) д-р Ташев е бил на постдокторска специализация в Университета Йейл в САЩ. През 2010 г. е избран за доцент (ст. н. с. II ст.) по фармакология, Институт по невробиология, БАН. През 2014 г. е избран за доцент по патофизиология към Катедрата по патофизиология, МФ, МУ-София, където работи и понастоящем.

Дисертационният труд на доцент д-р Роман Ташев е посветен на актуалния проблем за модулиране на паметовите дефицити при депресивноподобни състояния. Темата е съвременна, имайки пред вид данните за участието на мозъчната ендоканабиноидна система и невропептидите в етиологията и патогенезата на болестта на Алцхаймер, болестта на Паркинсон, както и в различни депресивни състояния, състояния на тревожност, деменции от различен произход, инсулти. Вторият фокус на дисертацията е изследването на клетъчно-молекулните механизми на амфетамин-индуцираното стереотипно поведение при поведенческа сенсибилизация (модел на синдром на Турет). То има иновативен характер с оглед изясняване на мозъчната синаптична пластичност.

Дисертацията е написана на 269 стр., съдържа 9 схеми, 54 фигури и 5 таблици. Библиографията обхваща 762 източника, от които 760 са на латиница.

Трудът е структуриран съобразно класическия модел и включва: Въведение – 7 стр.; Литературен обзор – 52 стр.; Цел и задачи - 3 стр.; Материали и методи - 10 стр.; Резултати и обсъждания - 92 стр.; Обобщено обсъждане - 40 стр.; Изводи - 4 стр.; Приноси - 2 стр.; Библиография – 44 стр.; Списък на публикациите и съобщенията, свързани с дисертационния труд – 6 стр.; Цитирания на публикациите, свързани с дисертационния труд – 4 стр.

Литературен обзор:

От задълбочения литературен обзор, в който са използвани основни и литературни източници от 2018 г., се добива комплексна представа за състоянието на изследвания проблем. Става ясно, от една страна, че ендоканабиноидите и невропептидите вазоактивен интестинален пептид (VIP) и ангиотензин II (Ang II) играят важна роля в неврохимичните механизми на поведенческите реакции, а от друга, че олфакторната булбектомия на плъхове е най-подходящия модел за изучаване механизмите на депресията, паметовите

дефицити и ефективността на антидепресантите. Мотивиран е изборът на хипокамп и амигдала за прицелни структури на изследванията.

В последния раздел на обзора – „Експериментални модели на невропсихични заболявания“ вниманието е насочено към експерименталните модели на депресия, болестта на Алцхаймер, синдром на Турет, както и възможността експерименталните резултати да бъдат екстраполирани при хората.

В обзора са включени 9 схеми, които онагледяват невронните пътища, механизмите, локализацията и местата на действие на рецепторите, с коректно цитиране на авторите им. Давам висока оценка на литературния обзор не само заради отличното познаване и анализиране на литературните данни, но и за това, че той е обосновава конкретните задачи на дисертацията. Литературният обзор е доказателство, че авторът има голям научно-изследователски опит и патофизиологична интелигентност.

Цел и задачи:

Изхождайки от данните в литературата и от натрупания научно-изследователски опит върху изследвания проблем, доцент Ташев ясно формулира целите и задачите на изследването.

Материали и методи:

Използвани са различни поведенчески, имунохистохимични, електрофизиологични и хистологични методи. Прилагана е прецизна стереотаксична техника за получаване на експериментален модел на депресия, за имплантиране на канюли в изследваните мозъчни структури. За регистриране на промените в обучението и паметта на опитните животни са използвани информативни поведенчески методики: определяне промените в изследователското поведение, определяне степента и динамиката на паметовите процеси (активно двупосочно избягване - shuttle box и пасивно избягване - step through). При проучванията на клетъчно-молекулните механизми на амфетамин-индуцираното стереотипно поведение са прилагани имунохистохимични и електрофизиологични методи. За установяване мястото на инжектиране на изследваните субстанции в мозъчните структури е правена хистологична и анатомична верификация, като животните с неточни или несиметрични попадения са изключвани от статистическата обработка на резултатите. Експерименталните резултати са обработени с адекватни статистически методи, като е използван ANOVA анализ с post hoc тест и χ^2 за данните получени от step through.

Резултати и обсъждания:

Получен и анализиран е голям масив от отлично документирани данни от изследванията. Всяка глава от резултатите, започва с въвеждаща обзорна част, която допълва обзора и завършва с кратко обсъждане на резултатите. Получените резултати са онагледени с 54 фигури и 5 таблици.

Основната част от изследванията за участието на мозъчните канабиноидни CB1 рецептори, на мозъчни невропептиди, за латерализацията в паметови функции на плъхове с експериментален модел на депресия са проведени в Институт по Невробиология, БАН и Медицински факултет, МУ-София. Научните експерименти по петия проблем - изследване на клетъчни механизми на сигналните пътища във вентро-латерален стриатум, които са въввлечени в амфетаминовата стереотипия, са извършени от д-р Ташев по време на постдокторската му специализация в Йеил, САЩ. Тези изследвания са с иновативен характер. Формулирана е хипотезата, че субстрат-„хващащата“ изоформа на специфичния за мозъка ензим обогатена стриатална тирозин-фосфатаза (STEP) ще възпрепятства развитието на амфетаминовата стереотипия. С приносен характер са получените данни, че STEP намалява развитието на синаптичната пластичност чрез способността си да модулира глутаматните рецептори и да инактивира ключови синапсни протеини. Показано е, че субстрат-„хващащата“ изоформа на STEP навлиза в клетките на стриатума и блокира амфетаминовата стереотипия, като този ефект не се дължи на увреждания във вентро-латералния стриатум.

Оценявам изследванията на доц. Ташев като актуални и успешни. Силен аргумент в подкрепа на моето становище е факта, че резултатите са публикувани в списания с общ IF = 20.714, а като израз на признанието им от международната научна общност са 31 цитирания към момента.

В обобщеното обсъждане е направен задълбочен анализ на получените данни. Разделът е структуриран по схемата за получаване на данните, което позволява логично достигане до изводите.

Направените 12 извода правилно отразяват получените резултати. Много добро впечатление прави последният 12-ти извод, който е обобщаващ и с проекция към клиничната медицина.

Дисертантът е дефинирал ясно 7 съществени приноса. Приносите реално отразяват постигнатото за първи път в науката.

Приоритетни са представените данни за въвличането на мозъчните канабиноидни CB1 рецептори, на хипокампаалния VIP и хипокампаалният Ang II в механизмите на обучителните и паметови процеси на плъхове с депресивно-подобно състояние, данните за хипокампаална хемисферна асиметрия, предизвикана от локалното въвеждане на неврoпептидите VIP и Ang II, и амигдална асиметрия след инфузиране на Ang II в обучението и паметта при депресивноподобно състояние. Нови са данните за субстрат прихващаща изоформа на STEP - TAT-STEP(C-S), че тя блокира развитието на синаптичната пластичност, инактивирайки ключови сигнализиращи протеини в синапсите. Всички находки, свързани с изследваните ефекти и механизмите на действие на мозъчните канабиноидни CB1 рецептори, на неврoпептидите (VIP и Ang II), участието на STEP в клетъчно-молекулярните механизми на мозъчната пластичност имат фундаментален характер и все още нямат приложение в медицинската практика. Проведените изследвания и получените резултати отправят ясни сигнали за появата на нови терапевтични подходи.

Дисертацията е написана на правилен български език.

Дисертационният труд и публикациите, включени в него, нямат припокриване с дисертацията за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

Авторефератът (100 стр.) съдържа всички основни данни и послания на дисертацията и е отлично онагледен, с обем на малка монография.

Публикационна активност:

Резултатите от дисертационния труд са отразени в 17 публикации, от които 13 са с импакт фактор - 20.714 и индивидуален - 4.179. Трябва да се отбележи, че доц. Ташев е 1-ви автор на 7 статии и последен автор на 6 статии, което говори, че е водещ автор. Цитиранията по Scopus и Web of Science са 31. Индексът на Хирш е 9. Получените резултати са докладвани на 26 международни и национални научни форуми. Бил е ръководител на 4 научни проекта и участник в 10. Научен ръководител е на трима докторанти (2-ма защитили и 1 зачислен). В дисертационния труд на доцент Ташев са включени резултати на общо 5 проекта, на 3 от които е бил ръководител.

Анализът на данните показва, че те надхвърлят препоръчителните наукометрични критерии на МУ-Плевен за присъждане на научната степен "Доктор на науките".

Бих искал да отбележа, че освен включените в дисертацията публикации, цитирания и участия в научни форуми, доцент Ташев представя и списък на 51 други публикации с общ IF=28.282, личен IF=8.227, 131 цитирания (по Scopus и Web of Science) и 46 участия в международни и национални научни форуми.

Всичко това показва, че настоящият труд е лично дело на автора и няма данни за плагиатство, тъй като всички изпратени ръкописи, първо се преглеждат за плагиатство, преди да бъде взето решение за публикуване.

Заключение:

Представеният от доцент д-р Роман Емилов Ташев, дм, дисертационен труд е посветен на актуален проблем на съвременната патофизиология. Научният труд, представлява задълбочено научно проучване за ролята на мозъчните канабиноиди, хипокампалия VIP, хипокампалия и амигдалния Ang II в обучението, паметта и паметовите дефицити при депресивно-подобни състояния, за участието и ролята на STEP в клетъчно-молекулните механизми при амфетаминовата стереотипия (синдром на Турет). Изследванията имат оригинален и приносен характер в тази област.

Доцент д-р Ташев е изграден научен работник с висока квалификация, със задълбочена теоретична и методична подготовка, оригинални научни идеи и организационни качества. Резултатите от неговите проучвания са признати от нашата и международната научна общност.

С настоящата рецензия изразявам дълбокото си убеждение, че дисертационния труд на доц. д-р Роман Емилов Ташев, дм, отговаря напълно на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в МУ - Плевен.

Препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на доцент д-р Роман Емилов Ташев, дм, научната степен „Доктор на науките” в професионално направление 7.1 Медицина, научна специалност “Патофизиология”.



15.05. 2018 г. гр. Пловдив

Чл.-кор. проф. д-р Стефан Костянев, дмн