

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ	
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ	
Вх. №	132 20.05 2021 г.
СОФИЯ	

До Председателя на
Научно жури, определено със Заповед
№ РД-15-27 от 19.03.2021 г. на Директора
на ИЕМПАМ - БАН

СТАНОВИЩЕ

по дисертационен труд за придобиване на научната степен „доктор на науките“ по специалност „Биохимия“ (01.06.10) от Професионално направление 4.3 „Биологически науки“ на тема „Биохимични основи на Алцхаймеровата болест“ с автор проф. Людмил Пенюв Кирацов.

Рецензент: Проф. дн Стефан Въчев Панайотов

Научна специалност: Микробиология

Институция: ИЦЗПБ - София

Декларирам, че нямам конфликт на интереси по смисъла на чл. 4, ал. 5 от ЗРАСРБ. Нямам общи публикации с проф. д-р Людмил Кирацов.

Становището е изготвено в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени в ИЕМПАМ при БАН.

Представените документи са в съответствие с указанията публикувани в Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и вътрешния Правилник за развитие на академичния състав в ИЕМПАМ при БАН.

I. Анализ на кариерния профил на кандидата.

Людмил Кирацов завършва висше образование и докторантура в Германия. Владее отлично немски и английски езици. Кариерното му развитие преминава в системата на Българска академия на науките. За професор по „Биохимия“ (01.06.10) е избран през 2016 г. в ИЕМПАМ-БАН. Наукометричните му данни показват възходящо и ритмично развитие през годините. Има няколко специализации в Германия свързани с продуктивно дългогодишно сътрудничество. Публикациите му са в изтъкнати международни и национални списания. Резултатите са представяни на научни форуми у нас и в чужбина. Наукометричните данни обхващат над 450 цитирания, Индекс на Хирш = 9, общ IF 43.32.

От 2017 г. до 2021 г. участва като участник и Председател в няколко комисии на Фонд „Научни изследвания“ към МОН. Член е на НС на ИЕМПАМ от 2010 г.

II. Общо описание на дисертацията за научна степен „доктор на науките“.

Проф. Кирацов представя:

- дисертационен труд написан на 280 страници, който съдържа стандартните раздели. Резултатите и обсъждането им са представени на 150 страници и заемат най-голяма дял от дисертацията. Описанието включва 9 таблици и 86 фигури.

Изследванията в дисертационния труд са насочени към Алцхаймеровата болест (АБ), която е актуален социален, здравен и икономически проблем. Литературният обзор е написан стегнато и целенасочено. Честотата на засегнатите от Алцхаймеровата болест индивиди се увеличава с възрастта. При тенденцията за увеличаване на средната възраст на населението в световен мащаб, броят на заболялите се увеличава ежегодно. Описани са амилоидния прекурсорен протеин (APP), неговото процесране, амилоидния бета пептид и формите му (A β), τ -протеина, както и известното до момента за ролята на тези компоненти в норма и при АБ. Посочени са потенциалните фактори за развитие на АБ и използваните моделни системи за проучване на заболяването. Специално внимание е отделено на смесената патология при АБ, която е и най-важната причина за отсъствие на ефективно лечение. Използвани са данни от 700 източника, което е отражение на актуалността на темата.

Описанието на резултатите в дисертацията започва с представено сравнение на основните методи за определяне на белтък. Намерено е, че методът на Bradford дава по-ниски резултати за съдържанието на белтък във фракции съдържащи биологични мембрани в сравнение с метода на Lowry. Също така сравнителните анализи сочат промяна на резултата в зависимост от продължителността на съхранение на пробите при -20°C. Публикацията изследваща проблема има значителна международна цитируемост >50 цитата в Scopus и 90 в GoogleScholar.

За изследване на участието на различни трансмитерни системи и сигнални молекули са използвани разнообразни модели. Доказано е участието на васкуларния ендотелен растежен фактор (VEGF) в метаболизма на амилоидния прекурсорен протеин (APP), като са използвани първични астроцитни култури от трансгенни Tg2576 мишки и култивирани мозъчни срезове от същите животни. Показано е, че васкуларния ендотелен растежен фактор модулира амилоидогенезата.

С помощта на нативни мозъчни срезове, т.е. при условия много по-близки до тези в мозъка в сравнение с клетъчните култури, са проведени

оригинални изследвания за ролята на невротрансмитера глутамат при процесирването на амилоидния прекурсорен протеин (APP). Установено е, че има зависимост между концентрацията на глутамат и секретирването на амилоидния прекурсорен протеин (APP). Изследвано е участието на различни видове глутаматни рецептори и е доказано, че тяхното стимулиране има различен ефект върху този процес, което има отношение за развитието на АБ. Установено е, че секретирания амилоиден прекурсорен протеин (APP) няма обратна връзка със секрецията и, че претърпява допълнително калциево-зависимо разграждане.

Ролята на интерлевкин-1 β е изследвана с помощта на холинергично диференцирана клетъчна линия (SH-SY5Y) и е показано, че допринася за холинергичните дефицити, най-вероятно чрез инхибиране на транскрипционни фактори.

Използвани са модели с имунолезия на холинергични неврони в базалните ядра на предния мозък. При лезията проведена при див тип мишки за първи път е показано *in vivo*, че метаболизма на APP в кортекса е под аферентна инервация. Много убедително е преодоляването на предизвиканата холинергична хипоактивност чрез присаждане на произвеждащи нервни растежен фактор клетки.

Същата лезия се прилага при трансгенни Tg2576 мишки и така се получава много по-добър *in vivo* модел с развита амилоидна патология.

За изследване на метаболизма на APP е развит модела на изолирана синаптозомална фракция с който се получават по-ясни отговори на стимулирането с различни агенти.

Проведено е детайлно и мащабно изследване на промените на експресията на APP, на ниво белтък и на ниво РНК, по време на онтогенезата от ембрионални стадии до възрастни плъхове. Промените на ниво белтък са проследени в хомогенат и за първи път в растежни конуси и синаптозоми. За изследванията на ниво РНК на същите стадии на развитие е използвана *in situ* хибридизация на срезове от ембриони и мозъци. Направено е и сравнение на съдържанието на APP в мозък и периферни органи по време на развитието. Показана е основната роля на APP695 в мозъка и са направени изводи за неговото значение в развитието.

С оригинална техника – невронални клетки култивирани върху мрежа от микроелектроди – за първи път е показан директно ефектът на амилоидния бета пептид (A β) върху електричната активност на невроните. A β повлиява бързо, концентрационно-зависимо и обратимо електричната активност.

Доказано е, че ефектът не се дължи на оксидативен стрес, а най-вероятно на стимулиране на инхибиторни рецептори. Намерени са различия в ефекта на различните форми на А β (А β 25-35; А β 1-40; А β 1-42). Също така е доказано, че инхибицията се причинява от мономерни форми на А β , а не на големи агрегати.

За първи път е направено сравнително изследване на синаптозомалния транскриптом във фракции получени от млади и възрастни мишки. Във възрастните синаптозоми е установено натрупването на голям брой дълги интервениращи не кодиращи РНК, както и на кръгови РНК. Направени са изводи за значението на този факт.

Изследвано е влиянието на олово върху секрецията на APP и е изведена оригинална хипотеза за механизма на токсичността на оловото върху невроналните клетки.

III. Оценка на научните трудове на кандидата по дисертационния труд.

Проф. Кирацов прилага към дисертационния труд:

Общо 62 научни публикации, от тях:

- 39 в български научни списания
- 21 в чужди списания
- 2 научно-популярни
- 27 в списания с импакт фактор
- 63 участия в научни форуми, като три от резюметата са публикувани в списания с импакт фактор
- Участия в 3 национални изследователски проекта, като на един е ръководител.

Приложените публикации имат пряко отношение към целите и резултатите от дисертационния труд.

IV. Отражение (цитиране) на публикациите на кандидата в националната и чуждестранна литература (публикационен имидж).

Всички представени публикации, цитирания и участия в научни проекти отразяват активното участие и значим принос на проф. Кирацов за разработването, изпълнението и популяризирането на дисертационния труд. Бройката от 243 цитирания в Scopus и 220 цитирания извън системата на Scopus, индекс на Хирш – 9 и общ импакт фактор 43.32 правят дисертанта достатъчно видим сред научната общност в страната и чужбина.

V. Комплексна оценка на дисертационния труд.

През годините проф. Кирацов планира, разработва и публикува ритмично резултатите от дисертационния труд. Резултатите от дисертацията имат съществен принос за изучаване на Алцхаймеровата болест. Дисертантът провежда научно-изследователска дейност, която има значим принос за личното му кариерно развитие.

VI. Критични бележки и препоръки.

Нямам забележки и препоръки към дисертанта. Дисертацията и всички документи са изготвени според изискванията.

VII. Обща оценка за съответствието на кандидата спрямо задължителните условия и задължителните количествени критерии и наукометрични показатели съгласно ЗРАСРБ.

Представените документи от кандидата покриват всички наукометрични критерии според ЗРАСРБ за защита на дисертационен труд за научна степен „доктор на науките“. Справката с изискванията за придобиване на научната степен „доктор на науките“ от Правилника на ИЕМПАМ за приложение на ЗРАСРБ показва 652 т., което значително надхвърля праговия минимум от 350 т.

Дисертантът проф д-р Людмил Кирацов **отговаря** на задължителните и специфични условия и наукометрични критерии за научна степен „доктор на науките“ според изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени в ИЕМПАМ при БАН.

Заключение: Убедено давам своята **положителна оценка** и препоръчвам на Научното жури да присъди придобиването на научна степен „доктор на науките“ от проф д-р Людмил Кирацов по специалност „Биохимия“ (01.06.10) от Професионално направление 4.3 „Биологически науки“.

Изготвил становището:



Проф. дн Стефан Панайотов
Национален център по заразни и паразитни болести