

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,
ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ
Вх. №: 131
..... 20.05 2021 г.
СОФИЯ

СТАНОВИЩЕ

От проф. Светлозара Любомирова Петкова - Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) - БАН, член на Научно жури, назначено със заповед РД-15-27.

Относно: 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“

автор проф. Людмил Пенюв Кирацов.

Представените по конкурса документи са окомплектовани коректно и прецизно подготвени. Те са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и правилниците за откриване на процедура за защита на дисертационен труд за присъждане на академичната степен „доктор на науките“.

Проф. Людмил Кирацов завършва Лайпцигския Университет със специалност Биохимия и защитава дипломна работа в областта на невробиохимията в Институт за изследване на мозъка Паул Флексиг, Лайпциг. През 1988 г. защитава докторска дисертация в Института за изследване на мозъка Паул Флексиг, Лайпциг. Биографичната справка на автора представя последователната му научна кариера в областта на невробиологията и биохимията с множество специализации в Германия и колаборации с научни колективи. През 2016 г. е избран за професор по „Биохимия“ в ИЕМПАМ-БАН.

Дисертационният труд на проф. Кирацов е структуриран правилно, изложен е на 280 страници и е онагледен с 86 фигури и 9 таблици. Представената от проф. Кирацов справка с изискванията за придобиване на научната степен „доктор на науките“ от Правилника на ИЕМПАМ за приложение на ЗРАСРБ показва 652 т. при необходим минимум от 350 т.

Темата на дисертационния труд е конкретна и засяга проблем с изключително социално и здравно значение каквато е Алцхаймеровата болест. Литературният обзор е структуриран добре и дава цялостен поглед върху проблема. Използвани са данните от 700 източника, което показва сериозността на проблема и умението на проф. Кирацов да прецизира и поднесе информацията. Ясно формулираната цел - **установяване на базисни биохимични подходи за научен скрининг на етиологията и патогенезата на болестта на Алцхаймер** следва хода на разработката. Подкрепена е с логично следващи

и надграждащи темата изследвания и допринася за представянето на един завършен дисертационен труд приносен за науката. Приложен е голям набор от различни методи, морфологични, хистологични, имунохистохимични, биохимични, статистически, *in situ* хибридизацията, клетъчно култивиране. Резултатите са следствие от направените експерименти и следват цялостната логика на научната работа и постижения на проф. Кирацов. Направени са 12 извода на база получени резултати, които точно и коректно обобщават работата. Приносите с оригинален характер са 10 и два с научно-приложен характер. Научната дейност на автора по темата е представена и илюстрирана в 45 научни съобщения и 31 научни труда. Цитиранията свързани с дисертационния труд са над 400. Ще маркирам някои от получените резултати от работата и ще подчертая, че в голямата си част те са с приносен характер.

Доказано е, че амилоидният β -пептид ($A\beta$) повлиява бързо, концентрационно зависимо и обратимо електричната активност на невроналните клетки. Различните изоформи на $A\beta$ и биологично активният фрагмент $A\beta_{25-35}$ имат разлика във въздействието. Ефектът не се дължи на оксидативен стрес, а се осъществява най-вероятно посредством активирането на инхибиторни рецептори.

Установено е, че секретираният амилоиден прекурсорен протеин (sAPP) подлежи на допълнително, физиологично, Ca^{2+} -зависимо разграждане в мозъчната тъкан. Също така е показано, че няма обратна връзка между sAPP и секрецията на APP, което е важно при различни модели на изследване.

За първи път е показано, че васкуларният ендотелен растежен фактор може да повлиява метаболизма на APP, като модулира активността на α - и β секретазите, а с това и амилоидогенезата.

С помощта на холинергичния имунотоксин сапорин са създадени модели с които за първи път *in vivo* е доказана ролята на холинергичната инервация за процесирането APP.

Проведени са изследвания на промените на експресията на APP в мозъчен хомогенат, изолирани растежни конуси и синаптозоми от ембрионални стадии на развитие до възрастно животно (плъх). В същите стадии на развитие е изследвана експресията на мРНК изоформите APP695, APP751 и APP770. Резултатите потвърждават ролята на APP в синаптогенезата. Също така е установено, че изоформата APP695 е с основна роля при диференцирането на нервните клетки не само в централната, но и в периферната нервна система.

Разработен е метод за изследване на секрецията на APP от нативни мозъчни срезове и са получени оригинални резултати за стимулиране на секрецията на APP от невротрансмитера глутамат и за модулиращата роля на различните субтипове глутаматни рецептори.

За първи път е направено сравнително изследване на транскриптома в синаптозомална фракция от млади и възрастни мишки и са установени множество неописани дълги интервениращи некодиращи РНК при възрастните синаптозоми. Тези резултати дават широко поле за изследване на значението на това транскрипционно регулиране.

Получени са оригинални резултати за влиянието на олово върху секрецията на APP и е формулирана хипотеза за механизма на токсичния ефект на оловото върху нервните клетки.

С научно-приложно значение е извършеното задълбочено сравнение на най-използваните методи за определяне на белтък – на Lowry и на Bradford.

Предложен е модел за изследване на процесията на APP с използването на синаптозоми. Този модел е особено подходящ за изследване на ролята на различни невротрансмитери и техните рецептори.

Трябва да се отбележи и активната проектна дейност на проф. Кирацов. Провел е няколко специализации в Германия, а през последните пет години активно участва в различни комисии на Фонд „Научни изследвания“ към МОН. Член е на НС на ИЕМПАМ и е председател на Общото събрание на учените в института. Авторефератът отразява цялостно и точно съдържанието на дисертацията.

Заклучение: Дисертационният труд на проф. Людмил Кирацов е задълбочено и прецизно проведено изследване с приносен характер в познанията за биохимичните механизми на патогенезата на Алцхаймеровата болест. Наукометричните показатели на проф. Кирацов напълно съответстват на изискванията на ЗРАСРБ и неговите правилници. Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на Научното жури да присъди научна степен „доктор на науките“ на проф д-р Людмил Кирацов по специалност „Биохимия“ (01.06.10) от Професионално направление 4.3 „Биологически науки“.

19. 05.2021 г.

Изготвил становището:

