

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ	
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ	
Вх. №	123
	18.05 2021 г.
СОФИЯ	

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Ивайло Петров Иванов, Медицински факултет при Медицински Университет – София, член на Научно жури, назначено със заповед РД-15-27 на Директора на ИЕМПАМ-БАН

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“ с автор професор Людмил Пенюв Кирацов.

От представените документи по конкурса е видно, че дисертантът е представил пълен набор документи, в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение.

Людмил Пенюв Кирацов е професор по „Биохимия“ от 2016 г. в ИЕМПАМ-БАН след успешно кандидатстване по обявен конкурс. Прави впечатление научната кариера на професор Кирацов със специализациите му в Германия, както и неговите публикации в изтъкнати международни и национални списания, с h-индекс 9 според данните в Scopus, представяне на резултатите на научни форуми у нас и в чужбина и голям брой (425) забелязани цитати. В дисертационния труд са включени 31 публикации с общ импакт фактор 30.23, както и 45 научни съобщения по темата на дисертационния труд. Справката с изискванията за придобиване на научната степен „доктор на науките“ от Правилника на ИЕМПАМ за приложение на ЗРАСРБ показва 652 т., което почти два пъти надхвърля изисквания минимум от 350 т.

Болестта на Алцхаймер е най-честото дегенеративно заболяване, засягащо човешкия мозък и е преобладаващият тип деменция. В последните две десетилетия се забелязва нарастване на смъртността при тази болест, като основен рисков фактор за това е възрастта. С промяната на демографската структура на обществото, характеризиращо се с нарастване на броя на по-възрастните хора, болестта на Алцхаймер става сериозен социален и икономически проблем. Въпреки натрупаната огромна информация, причините за болестта не са достатъчно добре изяснени, което е причина за липса на ефективна терапия. Съгласно казаното, темата на дисертационния труд е много актуална, като целта и е направените изследвания да допринесат за изясняване на етиологията на болестта на Алцхаймер и да бъдат създадени съответни експериментални модели.

Представеният дисертационен труд е написан на 279 страници и съдържа стандартните раздели, като 149 страници са отделени на представянето на резултатите и тяхното обсъждане и 27 страници за експерименталната част. Резултатите са представени в 9 таблици и 86 фигури, цитирани са 697 литературни източника.

Литературният обзор е целенасочен и е написан сбито и ясно. Описани са мембранната форма на амилоидния прекурсорен протеин и неговото процесирание, амилоидният β -пептид и неговите форми и ролята на тези вещества в норма и при болестта на Алцхаймер. Обърнато е нужното внимание на смесената патология при тази болест.

Използван е голям набор от биохимични, генетични, имунни и други методи. Прилаганите методи са описани подробно, с оглед възможността те бъдат повторени. Ефективността на прилаганите методи на определен етап от работата е била подлагана на обстоен анализ. В резултат са правени подобрения в тези методи или са изпробвани други подходящи методи. Това показва, че е търсена възможност за получаване на максимално достоверни резултати.

Представените научни публикации показват, че научната дейност на професор Людмил Кирацов е в областта на биохимията, като основните научни приноси могат да се групират по следния начин:

Установено е, че мономерните амилоидни β -пептиди повлияват концентрационно зависимо и обратимо електричната активност на невроналните клетки, докато фибрилите от A β 1-42 нямат такъв ефект. На базата на получените данни е направено заключение, че именно намаляването на електричната активност от мономерните амилоидни β -пептиди, което нарушава комуникацията между невроните, е ключово за развитието на болестта на Алцхаймер, т.е. сенилните плаки са резултат от болестта, а не причина за нея. Получени са данни, че амилоидните β -пептиди действат като агонисти на рецептори на невротрансмитерите γ -амнобутанова киселина и глицин.

Невротрансмитерът глутамат модулира процесирването на амилоидния прекурсорен протеин и промяна в баланса е от значение при развитието на болестта на Алцхаймер. Установено е отсъствието на обратна връзка между количеството на разтворимия амилоиден прекурсорен протеин и неговата секреция.

Изследването на влиянието на васкуларния ендотелен растежен фактор върху процесирването на амилоидния прекурсорен протеин е показало, че той води до преходно потискане на амилоидната β -протеинова фибрилогенеза.

Установено е, че интерлевкин-1 β има важна роля в патогенните механизми, водещи до холинергичните дефицити при пациенти с болестта на Алцхаймер.

С помощта на трансгенни модели на Алцхаймерова болест при мишки *in vivo* е доказана ролята на холинергичната инервация за процесирването на амилоидния прекурсорен протеин. Чрез подходящо третиране е получен подобрен животинския модел на болестта на Алцхаймер с патология по-близка до човешката, който може да се използва при бъдещи проучвания на това заболяване.

Убедително е доказана ролята на амилоидния прекурсорен протеин за синаптогенезата и поддържането на нормалната синаптична функция. Проучванията върху експресията на мРНК на различни изоформи на амилоидния прекурсорен протеин при онтогенезата, потвърждават неговата роля в синаптогенезата.

За първи път е направено сравнително изследване на транскриптома в синаптозомална фракция от млади и възрастни мишки. В резултат на тези изследвания са открити множество неописани досега дълги интервениращи некодиращи РНК-и и кръгови РНК-и при възрастните синаптозоми. Тези резултати са основа за бъдещи изследвания на някои от молекулните механизми на заболяването.

Авторефератът отразява адекватно съдържанието на дисертацията.

Заключение: Дисертационният труд на професор Людмил Кирацов е значителен по обем и качество, осъществен на високо професионално ниво. Стилът е ясен и

стегнат, със стриктно обработени данни, подробно поднесени оригинални резултати, точни изводи и приноси. Този научен труд обогатява в значима степен познанията за биохимичните механизми на патогенезата на болестта на Алцхаймер. Получените резултати са намерили много добра цитируемост в научната литература. Дисертационният труд и наукометричните показатели на проф. Кирацов напълно съответстват на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, както и на изискванията за придобиване на научната степен „доктор на науките“ от Правилника на ИЕМПАМ.

Въз основа на казаното по-горе убедено изразявам положителното си становище и си позволявам да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на проф. Людмил Пенюв Кирацов научната степен „доктор на науките“ по специалност „Биохимия“ (01.06.10) от Професионално направление 4.3 „Биологически науки“.

17.05.2021 г.

Подпис:



(доц. И. Иванов)