

Справка за приносния характер на трудовете участващи в конкурса за заемане на академичната длъжност „доцент“

**на гл. ас. Мария Иванова Лазарова, дб
направление „Синаптична сигнализация и комуникации“,
Институт по невробиология, БАН**

В конкурса за заемане на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“, обявен от Институт по невробиология, участвам с научни трудове **16** на брой, както следва:

- Автор и съавтор на **16** публикации с общ импакт фактор = **39.947** и индивидуален импакт фактор = **4.765**
- Автор и съавтор на **1** патент за изобретение № **67301 B1/15.04.2021**
- *h*-index: **6**
- Публикации в международни списания реферирани и индексирани в Web Of Science и Scopus с импакт ранк **Q1=4 броя**.
- Публикации в международни списания реферирани и индексирани в Web Of Science и Scopus с импакт ранк **Q2=6 броя**.
- Публикации в международни списания реферирани и индексирани в Web Of Science и Scopus с импакт ранк **Q3=1 брой**.
- Публикации в български списания реферирани и индексирани в Web Of Science и Scopus с импакт ранк **Q3=1 брой**.
- Публикации в български списания реферирани и индексирани в Web Of Science и Scopus с импакт ранк **Q4=4 броя**.
- Общ брой намерени цитати - **52** (с изключени автоцитирания) на трудовете с които участвам в конкурса за „Доцент“, в научни списания, отразени в базите данни *Scopus, Google Scholar* и *Research Gate*

Приносният характер на трудовете, представени за участие в конкурса за заемане на академичната длъжност „Доцент“, могат да се обобщат в следните три основни научни направления, посочени по-долу:

НАУЧНО НАПРАВЛЕНИЕ	ТИП НАУЧЕН ТРУД	НОМЕР ОТ СПИСЪКА С НАУЧНИ ТРУДОВЕ И НОМЕР НА ПАТЕНТ
1. <i>In vivo</i> проучвания върху пептидергичната регулация на	Пълнотекстови публикации	1, 2

холинергичната невротрасмисия в мозък на плъх		
2. <i>Ин vitro</i> проучвания върху пептидергичната регулация на гладкомускулната съкратителна активност	Пълнотекстови публикации	3
3. Невробиологични изследвания на молекули с природен или синтетичен характер върху експериментални модели на социално значими заболявания		
3.1. Болест на Паркинсон /БП/	Пълнотекстови публикации Патент за изобретение	4, 5, 7, 12, 15 № 67301 В1/15.09.21
3.2. Деменция от Алцхаймеров тип	Пълнотекстови публикации	6, 9,10,11,16

1. *ИН ВИВО* ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ПЕПТИДЕРГИЧНАТА РЕГУЛАЦИЯ НА ХОЛИНЕРГИЧНАТА НЕВТРОТРАСМИСИЯ В МОЗЪК НА ПЛЪХ

Публикации (1, 2)

- С помощта на стеротаксична и микросиализна техника за първи път бе установен невромодулиращи ефект на невропептида соматостатин (СОМ) върху освобождаването на ацетилхолин (АЦХ) в стриатум и хипокамп на плъх.
- Установено бе, че СОМ стимулира отделянето на АЦХ от неостриатум чрез ТТХ-зависим механизъм.
- Получените от нас *ин vivo* резултати показват, че ефекта на соматостатина върху освобождаването на АЦХ от неостриатум най-вероятно е опосредстван от соматостатинови рецептори, локализирани върху глутаматергични нервни терминали.
- В стимулиращия ефект на соматостатина върху освобождаването на АЦХ от неостриатум участие взимат и глутаматни рецептори, локализирани върху дендритните разклонения на холинергичните неврони в стриатум

- Получените от нас неврохимични резултати дават основание да смятаме, че холинергичната невротрасмитерна система в хипокамп и стриатума най-вероятно се регулира от АМПА глутаматни рецептори.

2. ИН ВИТРО ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ПЕПТИДЕРГИЧНАТА РЕГУЛАЦИЯ НА ГЛАДКОМУСКУЛНАТА СЪКРАТИТЕЛНА АКТИВНОСТ

Публикация (3)

- Проведени са първите *ин витро* изследвания относно ефектите на грелина върху гладкомускулната съкратителна активност на пикочния мехур. Получени са оригинални данни, които показват инхибиторен ефект на грелина върху съкратителната активност на детрузора.
- Установено е, че грелинът няма ефект върху съкратителната активност на детрузора, когато се прилага самостоятелно, но когато се въвежда заедно с Анг-II, той спира или намалява развитието на съкращението, провокирано от този пептид. Тези данни доказват тезата за взаимодействие между сигналните пътища, чрез които пептидите действат.
- Въз основа на получените резултати е формулирана хипотеза за наличие на грелинови рецептори в пикочния мехур, които не активират фосфолипаза С сигналния път и се различават от тези в храносмилателния тракт по отношение на вътреклетъчния трансдукционен механизъм.

3. НЕВРОБИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА МОЛЕКУЛИ С ПРИРОДЕН ИЛИ СИНТЕТИЧЕН ХАРАКТЕР ВЪРХУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ НА СОЦИАЛНО ЗНАЧИМИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

3.1. БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН /БП/

Изследван бе потенциалния невропротективен ефект на молекули с природен или синтетичен характер върху невродегенеративните процеси в 6-OHDA експериментален модел на Болест на Паркинсон /БП/

Публикации (4, 5, 7, 12, 15) и Патент № 67301 В1/15.09.2021

3.1.1. Синтетични молекули

Невротензинови аналози

Близката анатомична и функционална връзка между допаминергичната и невротензиновата (НТ) невротрасмитерна системи в мозък предполага връзка на НТ и БП. Изследван бе невропротективния потенциал на два невротензинови аналога НТ2 и НТ4 при експериментален модел на БП.

За първи път бяха получени данни, че:

- Двата новосинтезирани невротензинови аналози имат невропротективно действие, по-силно изразено от това на НТ. Резултатите са доказани поведенчески, биохимично и хистохимично.
- НТ4 има по-силен невропротективен ефект от НТ2.
- Установихме много добре изразен допамин-стимулиращ ефект и на двата аналога. Предполага се, че двата аналога намаляват невроналната (допаминергична) загуба при експерименталния модел на заболяването.
- Новосинтезираните аналози показват по-добра проникваемост през кръвно-мозъчната бариера и по-добра стабилност от НТ.

НТ аналози са синтезирани от доц. Тамара Пайпанова, Институт по молекулярна биология, БАН. Изследванията са извършени съвместно с Университета в Тел Авив, Израел по съвместен проект по ЕБР.

Амантадинов аналог Tyrosinyl-amantadine (Tyr-Am)

- За първи път е установен невропротективен и терапевтичен ефект на новосинтезирана оригинална молекула /**Tyr-Am**/ с подобрени невробиологични и биохимични ефекти върху токсин-индуциран експериментален модел на БП при плъхове.
- Невробиологичните и биохимични ефекти на новата молекула са съизмерими с тези на лекарственото средство Амантадин, използван като референт, но в значително по-ниски дози (около 2.5 пъти). Новосинтезираната молекула е с по-ниска токсичност от Амантадина.
- На базата на получените от нас резултати предполагаем, че благоприятният антипаркинсонов ефект на оригиналната молекула **Tyr-Am** отчасти се дължи на антиоксидантните ѝ свойства.

Новата молекула Tyr-Am е синтезирана от проф. Станкова и нейния екип в ЮЗУ- Благоевград

3.1.2. Молекули с природен произход

Антиоксиданти

За първи път сравнително е оценена ролята на някои общи и специфични механизми на невропротективното действие на 3 естествени биоантиоксиданти (Елагова киселина, Липоева киселина и Миртенал) с различна химична структура върху експериментален модел на БП, индуциран с невротоксина 6- OHDA върху плъхове.

- За първи път бяха показани данни за наличие на невропротективен ефект на Миртенал при модел на БП

- Елаговата киселина (ЕК), липоевата киселина (ЛК) и Миртенал показаха подобряващи ефекти върху нарушенията в поведението, предизвикани от невротоксина. По отношение на моторните нарушения, ефектът и на трите изследвани молекули беше съизмерим. Най-добър подобряващ паметта ефект беше установен за Миртенала.
- Оригинален е установеният паралел между ефекта на изследваните молекули върху допаминовите нива при модела и хемисферната латерализация. ЕК, ЛК и Миртенал повишават изчерпаните от невротоксина допаминови нива в мозък, като за ЕА и ЛА ефектът преференциално е ипсилатерален (лизирана хемисфера), а за Миртенала е контралатерален. Отново най-силен бе ефекта на Миртенала.
- За първи път беше установена хемисферна латерализация на антиоксидантния ефект на трите изследвани природни съединения. ЕА, ЛА и Миртенала възстановяват в различна степен променените при експерименталния модел на болестта на Паркинсон нива на липидна пероксидация, глутатион и активност на антиоксидантния ензим каталаза. Ефектът на ЕА и Миртенала е изразено ипсилатерален, докато за той е ЛА е контралатерален. С най-силно изразен антиоксидантен ефект отново беше Миртенала

Мелатонин

- Съвместно с италиански екип от Университета Сапиенца в Рим, Италия потвърдихме превантивното действие на хормона на съня **Мелатонин** върху 6-ОНДА модел на Паркинсонова болест. Установихме, че Мелатонинът подобрява моторната координация и паметта при плъхове с БП. Оригинални данни получихме относно невромодулиращия ефект на мелатонина върху нивата на допамин и ацетилхолин в мозъка, които невромедиатори са значително увеличени, без да се променя количеството на норадреналина, адреналина и серотонина.

3.2. ДЕМЕНЦИЯ ОТ АЛЦХАЙМЕРОВ ТИП

Изследван бе ефекта на вещества от природен или синтетичен произход върху невродегенеративните процеси в скополамин-предизвикан експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип.

Публикации (6, 9,10,11,16)

3.2.1. Синтетични молекули

Галантаминови аналози

За първи път бяха изследвани 4 нови галантаминови (Гал) аналога, синтезирани от проф Везанков и доц. Даниела Цекова от Химикотехнологичен и металургичен университет - София при експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип. Проследени бяха техните

ефекти върху нарушените поведенчески и биохимични параметри при този експериментален модел.

Получените от нас резултати показаха следното:

- Два от изследваните аналози (Гал 43 и Гал 44) статистически достоверно подобряват краткосрочната и дългосрочна памет.
- За пръв път беше установено, че Гал 46 има подобряващ ефект върху нарушеното изследователско поведение при експерименталния модел на деменция от Алцхаймеров тип.
- Новосинтезираните Гал производни и самият галантамин не повишиха нивата на малондиалдехида, което демонстрира, че те предотвратяват процесите на липидна пероксидация, наблюдавани в групата с експериментална деменция. Гал 34, 44 и 46 се отличават със способността си да повишават нивата на глутатиона, което е потенциал за антиоксидантна активност, каквато галантаминът не показва. По отношение на ензимната антиоксидантна сиситема се открояват Гал 34 и 43, които повишават, намалената от скополамина, активност на супероксид дисмутазата почти до контролни нива.
- Използваният холиноблокатор скополамин значително намалява нивата на невротрансмитерите допамин и норадреналин, докато галантаминът и неговите новосинтезирани производни не променят тази тенденция.
- Получени бяха оригинални данни за стимулиращ ефект на Гал деривати 34, 44 и 46 върху серотониновите нива, измерени в мозъчни хомогенати на дементни мишки

3.2.2. Природни молекули

Липоева киселина

- Беше потвърден антиоксидантният механизъм на невропротективния ефект на липоевата киселина (ЛК) при плъхове с експериментална деменция. Установихме, че ЛК статистически достоверно подобрява когнитивните функции и намалява оксидативните увреждания, като увеличава нивата на глутатиона, възстановява активностите на каталазата и супероксиддисмутазата в три мозъчни структури /префронтален кортекс, хипокамп и стриатум/.
- Демонстрирахме нови механизми на невропротективния ефект на липоевата киселина при плъхове с експериментална деменция. За първи път установихме инхибиращ ефект на ЛК върху активността на ацетилхолинестеразата, по-силно изразен в хипокампа.
- Оригинални данни са получени относно невромодулаторния ефект на ЛК по отношение на мозъчните моноамини.

Екстракт от охлюви

- За първи път беше демонстриран подобряващи паметта ефект при перорално приложение на екстракт от охлюви при гризачи с експериментален модел на деменция.
- За първи път беше направена аналогия между известния в литературата антиоксидантен ефект на слюзта от охлюви и положителния ефект върху паметта на животни с деменция от Алцхаймеров тип.

Изготвил:

/гл. ас. Мария Лазарова, дб/