

РЕЦЕНЗИЯ

По конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент”

В област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.1. Физически науки и научна специалност „Биофизика и медицинска физика“, обявен в ДВ бр. 99/20. 11. 2020 г.

За участие в конкурса документи е подал един кандидат – д-р Десислава Анри Лазарова, асистент по биофизика в катедра “Физика, биофизика и рентгенология” на Медицински факултет на Софийския университет “Св. Климент Охридски”

Рецензент: професор д-р по биофизика Антоанета Видолова Попова в Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН.

Десислава Анри Лазарова е родена на 08.04.1981 г. в гр. София. През 1999 г. завършва средното си образование в 96 СОУ с изучаване на чужди езици “Лев Николаевич Толстой”, гр. София. През 2004 завършва бакалавърската си степен в Биологическия факултет на Софийския университет “Св. Кл. Охридски”, специалност “Молекулярна биология”, а през 2006 г. защитава отлично магистърската си степен в специалност “Молекулярна биология - Биофизика” в Биологическия факултет на Софийския университет “Св. Кл. Охридски”. През 2019 г. защитава докторската си степен и получава образователната и научна степен „доктор“ в професионално направление 4.1 Физически науки, научна специалност Биофизика във Физическия факултет на Софийския университет. Научни ръководители на докторската дисертация на тема „Контраст-усилени магнитно-резонансни техники за визуализиране на патологии, свързани с нарушения в клетъчния редокс-статус“ са проф. дбн Румяна Балакалова-Желева и доц. д-р. Геновева Златева. Същата година придобива специалност в системата на здравеопазването – Биофизика, в Медицинския факултет на Софийския университет „Св. Кл. Охридски“.

От постъпването си в Медицинския факултет на Софийския университет през 2008 г. като асистент по Биофизика в катедра “Физика, биофизика и рентгенология” д-р Десислава

Лазарова се включва активно в педагогическата и организационна работа на катедрата. Участва в цялостната организация и провеждане на практическите занятия по Биофизика и осъществява организационните дейности за обезпечаване на обучението в МФ, участва в обобщаване на информацията за научните активи на академичния състав на факултета, институционалната акредитация на Софийския университет и по професионалните направления на Медицинския факултет. Д-р Лазарова е и дългогодишен проверител в кандидатстуденските кампании на университета за приема в Медицинския факултет. Приложена е и справка от Медицинския факултет за учебната натовареност на д-р Лазарова за периода 2015-2020 г.

От 2012 г. д-р Лазарова е административен асистент на катедра “Физика, биофизика и рентгенология” на Медицинския факултет, администратор на системата „Авторите“ за факултета, член е на факултетната комисия по качество, оторизирано лице за Медицинския факултет към НАЦИД, член на Общото събрание на Софийския университет от квотата на Медицинския факултет и секретар на факултетния съвет на Медицинския факултет.

В настоящия конкурс за „доцент“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.1. Физически науки и научна специалност „Биофизика и медицинска физика“, единственият кандидат д-р Лазарова участва с докторска дисертация и автореферат за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. Общият брой на публикуваните статии на д-р Лазарова са 31. За участие в настоящия конкурс са включени 20 статии, публикувани в реферирани и индексирани списания в световноизвестни бази данни с научна информация и 5 статии в нереферирани списания с научно рецензиране. По темата на дисертационния труд са публикувани 4 статии в реферирани и индексирани бази данни, и 2 в нереферирани списания с научно рецензиране. Общият IF на публикуваните статии е 41.68, а личния – 6.86. H-индексът на д-р Лазарова по Scopus, след изключване на автоцитатите на всички съавтори е 6.

Приложена е и справка за участието на д-р. Лазарова в 23 национални и международни научни форуми. Д-р Лазарова е взела участие в 16 научни и учебни проекта. Десет от проектите са едногодишни и са финансирани от фонд „Научни изследвания“ при Софийския университет, а два от проектите са тригодишни и са финансирани от Фонд „Научни изследвания“. На един от проектите (BG051PO001-3.3.06-0040

по Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси” с Базова организация – СУ „Св. Кл. Охридски” – Медицински факултет 2013-2015 г.) д-р Лазарова е била координатор. По проект BG051PO001-3.3.04/42 по Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси”, съфинансирана от Европейският социален фонд на Европейския съюз с Базова организация Институт по Биофизика – Българска Академия на Науките – 2009-2011 г. д-р. Лазарова е била член на целевата група. По проект BG051PO001-3.3.05-0001 „Наука и бизнес” по Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси” е била бенефициент на стипендия и е била академичен наставник на двама студенти (BG05M20P001-2.002-0001 на МОН „Студентски практики – Фаза 1” финансиран от ОП НОИР, 2017).

Приложена е попълнена справка за изпълнението на минималните национални изисквания по чл. 26 от Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ) за научна област 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.1. Физически науки, научна специалност „Биофизика и медицинска физика“ за заемане на академичната длъжност „доцент“. По група показатели А и В д-р Лазарова покрива изискваните 50 и 100 т., съответно, съгласно минималните национални изисквания. По група показатели Г и Д д-р Лазарова надхвърля минималните национални изисквания както следва: по показател Г представя 261 точки при изисквани 200 и по показател Д – представя 214 точки при изисквани 50. По показател Е, който не се изисква по минималните национални изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“, д-р Лазарова представя 130 точки.

Научните приноси на д-р Лазарова са представени в два основни раздела. **Първият раздел** обобщава приносите в публикациите, свързани с дисертационния труд „Контраст-усилени магнитно-резонансни техники за визуализиране на патологии, свързани с нарушения в клетъчния редокс-статус“ и са с подчертано приложен характер в областта на медицината. Представени са доказателства за разработването на нови методични подходи за прилагането на EPR за идентифициране на изолирани култивирани клетъчни линии с еднакъв произход, но различна пролиферативна активност, както и за ранна диагностика на бъбречни увреждания *in vivo*. Приносите, включени в този раздел са били рецензирани при защитата на докторската дисертация.

Вторият раздел на научните приноси обобщава научната значимост на постиженията в публикуваните научни трудове, с които д-р Лазарова участва в настоящия конкурс. Научните приноси са групирани в 7 подраздела. Първите 5 обобщават приносите с медицинска насоченост, а последните два – изследванията, свързани с промените във фотосинтетичната активност на висши растения в условия на абиотичен стрес. Приносите са с научно-приложен и теоретичен характер.

1. Модулация на редокс-статуса и повишаване чувствителността на туморни клетки към конвенционалните химиотерапевтици.

Изследвани са конвенционални и ново поколение противотуморни препарати в комбинация с докозахексаенова киселина (DHA) за сенсibiliзиране на левкемични лимфоцити. Показано е, че цитотоксичността на изследваните комбинации препарати се съпровожда със силна индукция на апоптоза и производство на ROS. За първи път се докладва изследване на синергична ROS-зависима цитотоксичност между докозахексаеновата киселина и противотуморни препарати от ново поколение [8]. При прилагане на различни противотуморни препарати в комбинация с витамин С и провитамин К3 се предоставя възможност за модулиране на редокс-хомеостазата, което би позволило намаляване на терапевтичните дози на химиотерапевтика и на негативните му странични ефекти [6]. При третиране на туморни клетки с комбинация от конвенционален химиотерапевтик и провитамин К3/аскорбат е показано, че противотуморният ефект на провитамин К3/аскорбат се дължи на специфично взаимодействие с митохондриите на туморните клетки. Резултатите от тази разработка биха били полезни за разработване на нови протоколи за терапия на ракови заболявания [2]. Направена е оценка на цитостатичния и цитотоксичен ефект на голям брой (над 20) противотуморни препарати по отношение на влиянието им върху редокс-статуса на изолирани ракови клетъчни линии [14]. Установено е също така, че противораковият ефект при комбинирана терапия с химиотерапевтика SN38 и електропорация е свързан с промени в редокс-регулацията, които водят до по-високи нива на апоптоза и фероптоза [3]. При прилагането на ниски или умерени концентрации на флавоноида кверцетин хидрат се осъществява добра анти-пролиферативна активност [4].

2. Нитроксид-усилен EPR за визуализиране и оценка на клетъчния редокс-потенциал.

Предложена е нова методология за регистриране на свръхпроизводството на супероксид в живите клетки и диференцирането на ракови и неракови клетки на базата на вътреклетъчния редокс-статус чрез прилагането на нитроксид-усилен EPR [5, 12].

3. Оптичен имиджинг

Чрез прилагането *in vivo* на модифицирани с хитозан полимерзоми, маркирани с квантови точки, върху модели на колоректален карцином, е показано, че е възможно прилагането на този тип полимерзоми за диагностика и терапия на онкологични заболявания [9, 10]. Комбинираното третиране с полимерзоми и електропорация ускорява процеса на проникване в туморните клетки [13].

4. Контрастни мултимодални проби

Прилагането на проникващи в клетките контрастни мултимодални сонди дават възможност за едновременното проследяване на окислителния и редуциращ капацитет на клетките и баланса между окислителните и редуциращите вещества както *in vitro*, така и *in vivo*, чрез едновременното прилагане на три различни визуализиращи техники – EPR, магнитно-резонансни томографски образи (MRI) и флуоресцентен имиджинг [1].

5. Алгоритъм за обработка на образи за екстрахиране на контраст-усилени сигнали от Магнитно резонансна томография (MRT)

Предложен е алгоритъм за екстрахиране на контраст-усилени сигнали от магнитно-резонансни томографски образи (MRI), чрез използване на ImageJ скрипт. Чрез прилагането на този подход за обработка на данни се постига обективно оценяване на разликите между кинетичните криви чрез статистически методи и има възможност да се анализира степента на функционални увреждания на базата на промени в редокс-статуса на изследваната тъкан и динамиката на контраста [7].

6. Абиотичен стрес при растения и активни форми на кислород.

В този раздел са систематизирани приносите при изследването на фотосинтетичната активност на изолирани тилакоидни мембрани и частици на ФС1 в условия на абиотичен стрес (висок светлинен интензитет, висока температура, UV-B третиране) и ролята на различни гасители на активни кислородни форми за протекция на фотосинтетичния апарат.

Фотоинхибиращото третиране на частици на ФС1 води до фотообезцветяване на фотосинтетичните пигменти. Присъствието на хистидин намалява значително степента на обезцветяване на ксантофила лютеин и дълговълновите хлорофили в антената на ФС1 [19].

Проследени са промените в активността на кислород отделящата система и фотохимичната активност на ФС2 при осветяване с висок светлинен интензитет при нормална (22°C) и при ниска (4°C) температура. Чувствителността на кислород отделящата система на тилакоидните мембрани е по-силно изразена при третиране с висок светлинен интензитет при нормална температура. Гасителите на ROS (хистидин и DMSO) забавят инактивирането на процесите на кислородно отделяне. Хистидинът е по-ефективен при фотоинхибиране при стайна температура, а DMSO проявява защита при 4°C [18].

Изследвана е чувствителността на двете фотосистеми (ФС1 и ФС2) в тилакоидните мембрани след намаляване флуидета на липидната фаза с помощта на стигмастерол и холестерол. Редуцирането на флуидитета на липидната фаза променя стехиометрията на двете популации на ФС2 и повлиява термотропните характеристики на пигмент-белтъчните комплекси [20].

Изследвани са промените в структурната организация и функционалната активност на фотосинтетичния апарат при третиране на тилакоидни мембрани с UV-B облъчване при ниска (4°C) и нормална (22°C) температура и е оценена протективната роля на различни гасители на активни форми на кислород – хистидин, DMSO и nPG. Най-ефективен при стайна температура е nPG, а при ниски температури – DMSO [11].

7. Механизми на устойчивост към екстремно засушаване на възкръсващото растение *Haberlea rhodopensis*.

Изследвани са ефектите на висока температура и екстремното засушаване на възкръсващото растение *Haberlea rhodopensis* върху активността на фотосинтетичния апарат,

способността за възстановяване на мембрания интегритет, активността на кислородното отделяне и разпределението на енергия между основните пигмент-белтъчни комплекси. Показано е, че температурата играе съществена роля по време на засушаване. Фотосинтетичната активност е по-чувствителна при засушаване при висока (38°C) в сравнение със засушаване при нормална (23°C) температура. Преносът на енергия към ФС1 е увеличен при висока температура в резултат на известно разстиковане на тилакоидните мембрани. Направено е сравнение на растения от различни местообитания в България [15, 16, 26, 29].

Изследванията на д-р Лазарова са от изключително значение за прилагането на иновативни подходи при третирането на различни онкологични заболявания. Изследователската и дейност е свързана с проследяване на ефектите на различни противотуморни препарати, както конвенционални, така и от ново поколение. Голямо внимание е отделено на изясняването на въздействията на различни комбинации на противотуморни препарати с докозахексанова киселина, провитамин К3/аскорбат, витамин С/провитамин К3 и други с цел проследяване на ROS-зависимата цитотоксичност, намаляване на прилаганите дози на химиотерапевтик, изработване на нови протоколи за терапия на ракови заболявания, което е от изключителна важност от медицинска гледна точка за лечението на различни онкологични заболявания. Някои от получените резултати представляват нови за науката данни.

Същественият научен принос на д-р Лазарова в публикуваните статии се илюстрира с това, че тя е първи автор в 5 публикации по темата на конкурса (3 в реферирани и индексирани списания и в 2 публикации в нереферирани списания с научно рецензиране). В 8 от публикациите е втори автор (6 в реферирани списания и 2 в нереферирани списания с научно рецензиране по настоящия конкурс за „доцент“) и в една е последен автор. Пет от публикуваните статии по темата на настоящия конкурс са на български език – 2 в реферирани и 3 в нереферирани списания. През 2020 г. са излезли 3 публикации, и една статия е приета за публикуване през 2021 г. в списание с висок импакт фактор – *Analytical Chemistri*, IF 6.785.

Разпределението на публикуваните статии в реномирани списания с висок IF е както следва: 1 в *Analytical Chemistry*, IF 6.785; 2 в *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, IF 5.076. В списания с IF от 1 до 2 са публикувани 10 статии: в *Anticancer Research* – 6, и по една в *Revisita de Chimie*, *Biologia Plantarum*, *Photosynthetica*, *General Physiology and Biophysics*.

Актуалността на научните проблеми с които се занимава д-р Лазарова се демонстрира и чрез цитируемостта на публикациите и. Представена е справка за забелязаните 144 цитирания по Scopus и Web of Science. Прави впечатление, че две от статиите, публикувани през 2019 г. вече са цитирани. Статията под номер 10 в списъка на публикациите е цитирана 13 пъти, под номер 23 - 34 пъти, а под номер 24 - 62 пъти.

Наред с научно-изследователската си работа д-р Лазарова е включена и в преподавателската дейност на Медицинския факултет на Софийския университет, както е видно от приложената справка от Медицинския факултет за учебната заетост за периода 2015-2020 г.

Заклучение:

След запознаването ми с подадените документи и справки от д-р Лазарова за участие в настоящия конкурс за заемането на академичната длъжност „доцент“ става ясно, че д-р Десислава Лазарова е изграден изследовател и преподавател в областта на Биофизиката, която се справя отлично както с научната, така и с преподавателската си и организационна дейност, и че значително надвишава минималните национални изисквания, определени в Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) за заемането на длъжността „доцент“ по Биофизика в Медицинския факултет на Софийския Университет.

Въз основа на това убедено препоръчвам на членовете на научното жури да присъди академичната длъжност „доцент“ по Биофизика за нуждите на Медицинския факултет на Софийския университет „Св. Кл. Охридски“ на асистент д-р Десислава Анри Лазарова.

15. 02. 2021

София

Подпис:

/проф. д-р. Антоанета Попова/