

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Мариела Константинова Оджакова-Байтошева,
СУ „Св.Климент Охридски“

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност **“Професор”** в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Биохимия“

Обща част

Конкурсът за “Професор” е в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Биохимия“. Обявен е за нуждите на Медицински факултет, СУ „Св.Климент Охридски“ в ДВ бр. 63 от дата 30.07.2021 г. (корекция в ДВ бр. 65 от 06.08.2021 г.). Единствен кандидат е доц. д-р Албена Георгиева Йорданова от същия факултет. Прегледът на документите показва, че процедурата по разкриване и обявяване на конкурса е спазена. Представеният комплект материали на електронен носител са изготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ (ЗРАСРБ), Правилника за неговото приложение и вътрешните правилници на СУ „Св. Кл. Охридски“ и отговарят на критериите за придобиване на академичната длъжност „професор“.

Кратки биографични данни

д-р Албена Йорданова завършва специалност „Биохимия и Микробиология” (специализация Биохимия) в БФ на СУ „Св. Климент Охридски” през 1992 г. В периода 2004 – 2007 г. е редовен докторант в Института по Биофизика, БАН. През 2007 г след успешна защита на дисертационен труд на тема „Повърхностни свойства и поведение на липидни течено-кристални фази“, ВАК ѝ присъжда научната и образователна степен „Доктор“ по научната специалност биофизика. Д-р Албена Йорданова има 26 години трудов стаж по специалността, заемайки последователно различни позиции: 1995 -1997 г. - биолог-специалист в катедра „Биохимия“ на СУ „Св. Климент Охридски”; 1997-2002 г. - биолог-специалист в Институт по Биофизика, секция "Моделни мембрани", БАН; 2002- 2006 г. – н.с. I ст. в Институт по Биофизика, секция "Моделни мембрани", БАН; 2006 – 2013 г. – последователно като н.с I ст. и гл.ас. в Институт по Биофизика, секция "Липид-белтъчни взаимодействия", БАН, а от 20012 г. е доцент по биохимия в МФ на СУ. От 2019 г досега е ръководител на катедра „Химия и биохимия, физиология и патофизиология“.

Общо представяне на научните трудове

Доц. Йорданова е публикувала **общо 95** научни труда в областта на конкурса. В 32 от тях, тя е водещ автор. **32** от публикациите са в престижни списания с **ИФ** и имат **общ ИФ 52.661**. Данните от Scopus , че трудовете ѝ са **цитирани 266** пъти с **h-index 7** (*Google scholar h-index - 9*). Участвала е в **158** национални и международни научни форуми.

В настоящия конкурс, извън дисертационния труд и конкурса за доцент, д-р Йорданова е представила **42** научни труда: **10** публикации в реферирани списания с ИФ, **1 монография**, **4** публикации в реферирани научни списания без импакт фактор, **14** публикации в сборници от научни форуми и **13 учебни пособия за ученици и студенти**. Представените за конкурса публикации имат общ **IF 15.876** и са цитирани 202 пъти в реферирани списания. Доц. Йорданова е участвала в 72 научни форума, след заемане на академичната длъжност „Доцент“

По показател В от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ е представена монография, с което доц. Йорданова покрива изискуемите 100 точки. Показателите от група Г са както следва: **3 публ. с Q1 = 75 т.; 4 публ. с Q2 = 80 т.; 3 публ. с Q3 = 45, 2 публ. с Q4 = 24 т.**, като общо събира **224 т.** (изискуем минимум 200 т). По показател цитирания има **404 т.** (изискуем минимум 100 т).

Научни приноси

Основните приноси на научните изследвания на доц Йорданова са насочени към анализ на структурата и свойствата на алвеоларния сърфактант в норма и патология и оценка на функционалното състояние на белия дроб при различни заболявания, както и изследване на междумолекулни взаимодействия в моделни биологични мембрани чрез съвременни високоинформативни лабораторни методи

Част от публикациите в периода преди хабилитацията ѝ за доцент имат сходна научна насоченост, но представените за участие в настоящия публикации разширяват и надграждат изследванията, както в областта на фундаменталните, така и в областта на приложните научни дейности.

Приноси по показател В3 – Хабилитационен труд

В приложената справка по Показател В 3. е представена монография на тема „Алвеоларен сърфактант – метаболизъм в норма и патология. *In vitro* методи за оценка на функционалното му състояние“. Монографичният труд описва в детайли състава, структурата, свойствата и молекулните механизми на взаимодействие на компонентите на алвеоларния сърфактант за осъществяване на физиологичните процеси в белия дроб в норма и патология. Подробно са разгледани механизмите на развитие, симптомите и съвременните терапевтични подходи при лечение на различни белодробни заболявания, които настъпват в резултат на липса на ”зрял” сърфактант или на неговата инактивация под въздействие на различни фактори. Сред основните приноси на монографичния труд е задълбоченият анализ на публикуваните до момента данни, както и многобройните авторски резултати, относно прилагането на лабораторни методи за тестване на функционалността на компонентите на алвеоларния сърфактант и съответно оценка на състоянието на белия дроб. В монографията са събрани, описани и богато онагледени с предимно авторски резултати 7 биохимични и 7 биофизични метода, използвани при тестване на състоянието и активността на алвеоларния сърфактант при различни белодробни патологии. Освен класическите методи, включващи определяне на фосфолипидна и белтъчна концентрация, идентифициране на индивидуалните

липидни компоненти, определяне на съотношението лецитин/сфингомиелин, броене на ламеларни телца, тест за образуване на стабилна пяна и др. са описани и съвременни методи, които дават нееднозначен отговор за състоянието и функционалните свойства на белия дроб: TDx-FLM II, монослойна техника на Лангмюир и Вилхелми, осево-симетричен анализ на висяща капка, анализ на формата на хистерезисни криви при динамична компресия на изследвани клинични проби и др. Представените *in vitro* методи са удобни, бързи и високоинформативни, а тестваните чрез тях клинични проби са разнообразни – трахеални и гастрални аспирати, амниотични и лаважни течности и др. От особено значение за бързото и адекватно определяне на белодробната зрялост е използването на гастрални аспирати, като достоверна клинична проба за анализ на количеството и качеството на сурфактанта при рискови новородени деца. Основен принос на монографията, в допълнение на изчерпателната информация за метаболизма на сурфактантните компоненти в норма и патология, е подчертаната практическа насоченост на описаните информативни лабораторни методи, което е от голямо значение за актуалността на монографичния труд като съвременно ръководство по биохимия, неонатология и педиатрия и би било полезно, както при обучение на студенти по медицина, така и в клиничната практика на неонатолози, физиолози и пулмолози.

Приноси по показател Г7 с фундаментален характер

Оценка на функционалното състояние на белия дроб при различни заболявания.

Анализирани са биохимичните и биофизичните свойства на гастрални аспирати (ГА) от преждевременно родени деца с неонатален респираторен дистрес синдром (НРДС) и здрави доносени деца с цел да се установи бърз и удобен метод за оценка на сурфактантната зрялост. Направен е сравнителен анализ на концентрацията на протеини и липиди в ГА. Определено е, че фосфолипидната и белтъчната концентрации при недоносени деца са пониски, в сравнение с проби от доносени новородени. Динамичните повърхностни характеристики на ГА показват значително по-високи средни стойности на минималното повърхностно напрежение (γ_{\min}) при недоносените деца, в сравнение с доносените. Показано е, че стойностите на γ_{\min} са важен параметър за оценка на зрелостта на сурфактанта в белия дроб. **За първи път** е използвана комбинацията от съвременните иновативни техники като осевосиметричен анализ на формата на висяща капка и Брюстер-ъглова микроскопия (БАМ) (публикация 55, 70, 78). Чрез комбинираното прилагане на методите на тънкия течен филми и БАМ е тествана зрелостта на алвеоларния сурфактант при рискови новородени деца. Показано е, че вероятността за образуване на тънък черен филм, както и морфологията на монослоевите от гастрални аспирати, наблюдавана чрез БАМ, се различават значително между тестваните групи деца, което е от значение за предприемане на правилна стратегия в неонатологичните звена (публикация 80). Посредством SDS-PAAGE и Western blot анализ са детектирани **за първи път** различни изоформи на специфичните сурфактантни протени SP-A, SP-B и SP-C в гастрални аспирати. Установена е експресия на различни изоформи на отделните специфични протеини във всички изследвани проби от ГА в зависимост от етапа на съзряване на алвеоларния сурфактант (публикации 77, 81).

Анализирана е ефективността от приложението на кортикостероидната терапия с бетаметазон, прилагана рутинно при рискови бременни жени след *in vitro* фертилизация и с многоплодна бременност. Установено е, че кортикостероидната терапия подобрява повърхностните характеристики на аспиратите и води до видими изменения в морфологията на формираните от тях монослойни филми. Резултатите от биофизичния анализ потвърждават, че прилагането на бетаметазон активира биосинтезата на компонентите на алвеоларния сърфактант (публикации 78, 81).

При лечение на белодробна алвеоларна протеиноза за отстраняване на интраалвеоларната акумулация на липопротеини е проведен цялостен белодробен лаваж, като пробите, взети на всеки стадий от процедурата, са анализирани чрез биохимични и биофизични методи. Лабораторният анализ на лаважните течности показва, че на всеки следващ етап на процедурата концентрациите на протеини и фосфолипиди намаляват, а стойностите на равновесното повърхностно напрежение се увеличават, което потвърждава ефективността на прилаганата процедура (публикация 63).

Изследвани са биохимичните и биофизичните характеристики на алвеоларния сърфактант в невентилирания (опериран) и вентилирания лоб на белия дроб при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб. Определени са фосфолипидните и белтъчни концентрации както и стойностите на повърхностното напрежение при равновесни и динамични условия. Установена е негативна тенденция в равновесните стойности на повърхностното напрежение при раково болни пациенти, в сравнение с контролната група. (публикация 64).

Изследване на междумолекулните взаимодействия в моделни биологични мембрани чрез съвременни високоинформативни лабораторни методи

Установено е, че присъствието на хидрофилни полимери предотвратява инактивацията на алвеоларен сърфактант от плазмени протеини чрез възникване на привличащо осмотично налягане в повърхностния филм, водещо до изместване на нежеланите инхибитори от повърхността и подобряване на качествата и ефективността на сърфактанта. Изследвано е повърхностното поведение на използвани в клиничната практика екзогенни сърфактантни препарати - *Curosurf* и *Survanta* (при отсъствие и при наличие на албумин) и ефектът от добавянето на хидрофилни полимери (полиетиленгликол, декстран, поливинилпиролон, хиалуронова киселина) към монослойни и бислойна моделни филми. Установено е, че добавянето на полимерите в присъствието на албумин предизвиква възстановяване на повърхностната активност на сърфактантните препарати и способността им да поддържат ниски стойности на повърхностното напрежение при динамични условия на компресия/декомпресия. При включването на полимерите в бислойни тънки течни филми също се наблюдава елиминиране на инхибиторния ефект на албумина и формиране на стабилни тънки филми, аналогично на филмите от чисти сърфактантни препарати (публикация 54).

Чрез монослойната техника на Лангмюир в комбинация с метода на Вилхелми за измерване на повърхностно налягане, е изследвано взаимодействието на синтетичен

метионин-енкефалин и негов амидиран аналог с характерните за мембранните рафтове 1-палмитоил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, сфингомиелин и холестерол, както и на синтетичните левцин-енкефалин и левцин-енкефалинамид. Определени са модулите на компресия на монослойните филми и е установено, че добавянето на синтетични енкефалини води до промяна в повърхностните им характеристики, което е по-ясно изразено при енкефалинамида. Чрез БАМ е визуализирана повърхностната морфология на монослойните филми преди и след взаимодействието с енкефалините. Получените изображения показват увеличаване на повърхностната плътност на формираните смесени филми, особено при дву- и трикомпонентни липидни смеси, като ефектът е по-силно изразен при енкефалинамида. Наблюденията потвърждават наличие на взаимодействия между пептидите и липидите в мембранните рафтове, което е по-силно изразено при амидирания пептид и предполага различия в нагъването на двата енкефалина (публикации 62, 68).

Чрез метода на Шелудко и Ексерова са изследвани тънки течни филми, стабилизирани с палмитоиллизофосфатидилглицерол. Изследвани са зависимостта между дебелината на филма и концентрацията на електролит в разтвора, както и разклинящите изотерми налягане/дебелина в присъствието на Na^+ и Ca^{2+} йони. Установено е, че при ниски концентрации на NaCl се образуват дебели филми, а с увеличаване на концентрацията на Na^+ филмите изтъняват до обикновени черни филми. Тънките филми в присъствие на Ca^{2+} следват същата зависимост, но при по-високи електролитни концентрации формират Нютонови черни филми, най-вероятно поради силните взаимодействия между йоните и полярните липидни глави. Изотермите на разклинящото налягане и при двата електролита показват постепенно намаляване на дебелината на филмите, без да се наблюдават преходни състояния (публикация 69).

Изследван е молекулният механизъм на антимикробното действие на новосинтезиран бензантрон върху моделни мембрани, наподобяващи бактериалните. Най-силно взаимодействие е установено при отрицателно заредените фосфатидилглицероли и дипалмитоилфосфатидилетаноламин. Предложена е хипотезата, че от значение за антимикробното действие на изследваното съединение са електростатичните взаимодействия с полярните липидни глави и образуването на водородни връзки между аминокгрупата на етаноламина и кето-групите в структурата на бензохинона (публикация 79).

Потвърдено е, че Лангмюировите монослоеви са удобна и информативна моделна система за изучаване на молекулните взаимодействия и свойствата на биологичните мембрани (публикации 54, 62, 68, 79).

Приноси по показател Г7 с приложен характер

Показано е, че ГА, получени веднага след раждането с помощта на назогастрална сонда, се явяват подходяща клинична проба за бърза оценка на сурфактантната зрялост. Анализът на гастрални аспири би ограничил прилагането на инвазивните техники, използвани до този момент в клиничната практика (публикации 55, 66, 70, 73, 76, 78, 80).

Доказано е, че минималната стойност на повърхностното напрежение, определена чрез осево-симетричен анализ на формата на висяща капка (ADSA), е надежден параметър, по който бързо и еднозначно да се определи белодробната зрялост на новородените. Измерването на тази важна повърхностна характеристика се осъществява в рамките на 20 мин. и изисква 50 микролитра от тестваната клинична проба (публикации 55, 66, 70, 73, 76, 78).

Предлага се бърз, удобен и сигурен лабораторен подход на базата на комбинирано използване на ADSA, БАМ и метода на тънкия течен филм за оценка на функционалното състояние на белия дроб при пациенти с респираторни заболявания, който би могъл да се въведе и надеждно да се използва в клиничната практика с оглед прилагане на животоспасяваща терапия (публикации 55, 66, 70, 73, 76, 78, 80).

Анализът на клиничните проби от пациенти с белодробна алвеоларна протеиноза допринася за усъвършенстване на прилаганата процедура по провеждане на цялостен белодробен лаваж, като основен принос е намаляване на количествата на използвания физиологичен разтвор (от 20 литра на до 15 литра), което съкращава продължителността на процедурата и вече реално се прилага в клиничната практика (публикации 58, 63, 73).

Изследванията на повърхностните свойства на алвеоларния сърфактант в лаважни проби, взети от пациенти с алвеоларна протеиноза и недребноклетъчен рак на белия дроб, доказват ефективността и потенциала на ADSA метода при използване на минимално количество белодробен лаваж за бърза диагностика на функционалността на белия дроб и своевременна терапия (публикации 58, 63, 64, 66, 73).

В проведените експерименти за установяване на ефектите на хидрофилните полимери за възстановяване на повърхностните свойства на инхибирани с албумин екзогенни сърфактантни препарати е установено, че при наличие на полиетиленгликол, поливинилпиролidon и хиалуронова киселина, препаратът *Survanta* достига до ниски стойности на минималното повърхностно напрежение. При препарата *Curosulf* подобна положителна тенденция се наблюдава при добавянето на декстран, поливинилпиролidon и хиалуронова киселина. Получените резултати могат да намерят приложение в клиничната практика при терапия на остър респираторен дистрес синдром при възрастни, който може да възникне в резултат на инхибиращото действие на албумина в белия дроб (публикация 54).

Резултатите от изследване на взаимодействието между синтетични енкефалини с моделни мембранни системи показват, че комбинацията на монослойния модел на Лангмюир с БАМ може да намери успешно приложение при провеждане на предклинични изследвания за тестване на биологичната активност и способността за проникване през мембрани на новосъздадени аналози на природни аналгетици (публикации 59, 62).

Увеличаващата се резистентност на множество патогени към голяма част от използваните в клиничната практика антибиотици изисква разработването на нови антимикробни субстанции с по-добра терапевтична активност. Изследванията на взаимодействието между новосинтезиран бензантрон и моделни мембрани, наподобяващи бактериалните, допринасят за разкриване механизма на потенциалното антимикробно

действие на новосинтезирани антибактериални съединения с оглед бъдещото им приложение във фармакологията и клиничната практика (публикация 79).

Проектна дейност

Според попълнената справка за изпълнение на минимални национални изисквания, Доц. Йорданова е участник в разработването на 8 научни проекта финансирани от МОН и 2 ведомствени. Ръководител е на един проект, финансирани от МОН. Общата стойност на привлечените средства от проекта възлиза на 120 000 лв., което по показател Е (14-18) носи общо **144 т.** Била е и ръководител на 9 научни проекта финансирани от Фонд „Научни изследвания“ на СУ.

Педагогическа дейност

Доц. Йорданова е титуляр на задължителните лекционни курсове: за студенти от специалност „Медицина“ и „Медицина на английски език“ в МФ на СУ - „Биохимия“ и за студенти специалност „Медицинска сестра“ - „Клинична лаборатория, биохимия и имунология“ и „Особености на метаболизма в норма и патология“. Избираемите курсове за студентите в специалност „Медицина“ и „Медицина на английски език“: Титуляр е и на избираемите курсове „Особености на метаболизма в норма и патология“ и „Фитопродукти и приложението им в медицината“, предложени и утвърдени по нейна инициатива съответно през 2014 и 2019 г.

Доц. Йорданова е била научен ръководител на една успешно защитена дипломна работа за магистър в БФ на СУ и съръководител на един докторант, отчислен с право на защита. Била е академичен наставник при практическото обучение на студенти в реална работна среда в периода 2016-2018 г. в изпълнение на проект BG02M2OP001-2.002-0001, “Студентски практики“,

Доц. Йорданова е съавтор в **5** публикувани учебни помагала на български и на английски език, изготвени в съответствие с утвърдената програма за обучение по биохимия за студенти в Биологически и Медицински факултетит СУ, **6** Сборници с теоретични тестове и практически задачи от Областните и Национални кръгове на Олимпиадата по биология и здравно образование и **1** учебно пособие, съдържащо богато илюстриран теоретичен материал по анатомия и физиология на човека и разнообразни тестове за кандидат-студентски изпити по биология за Медицинските университети.

Експертна дейност

Доц. Йорданова е член на Националната комисия за организиране и провеждане на Националната олимпиада по Биология и здравно образование от 2008 г., а от 2011 г. досега е и неин председател. От 2010 г. тя е ръководител на Националния отбор по биология и член на международното жури на Международната олимпиада по биология (IBO), като за този период Националният отбор на Република България е спечелил 3 златни медала, 7 сребърни медала, 24 бронзови медала и 8 почетни грамоти за достойно представяне на

Международните олимпиади. Била е член на Националната комисия за организиране и провеждане на Националния конкурс „Млади таланти“, МОН (2015-2019); член на Националната комисия за провеждане и оценяване на участниците във фестивал „Наука на сцената“ (2021); член на Националната комисия за оценяване на ДЗИ по биология (2013 досега). Член е на СУБ, на управителния съвет на Сдружението на олимпийските отбори по природни науки, на Асоциацията на биохимичите в България.

Лични впечатления

Познавам Албена още от студентските ѝ години и съм свидетел на нейното израстване като учен и преподавател. Тя притежава задълбочени знания в областта на биохимията и биофизиката, както в теоретичен, така и в практически аспект. Притежаваният професионализъм, както и личностните ѝ качества като упоритост, трудолюбие, коректност и изключително умение за работа и мотивация на кандидат-студентите и студентите, я определят като кандидат, съответстващ на изискванията за длъжността „професор“.

Заклучение:

Документите и материалите, представени от д-р Йорданова отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в РБ (ЗРАСРБ), Правилника за неговото приложение и вътрешните правилници на СУ „Св. Кл. Охридски“, и надхвърлят критериите за придобиване на академичната длъжност „професор“. Представените материали и личните впечатления, ми дават основание да изразя убедено положителното си становище по отношение на кандидатурата на доц. д-р Албена Георгиева Йорданова за академичната длъжност “професор”. Тя е утвърден специалист и преподавател, ползващ се с авторитет в научните среди и сред студентската общност. Като член на Научното жури по обявения конкурс давам положителна оценка и препоръчвам на членовете на почитаемия Факултетен съвет на Медицински Факултет да гласуват положително за избирането доц. д-р Албена Георгиева Йорданова на академична длъжност “професор” по професионално направление 4.3. Биологически науки, специалност Биохимия

24.11.2021 г.

/проф. д-р Мариела Оджакова/