

## СТАНОВИЩЕ

от професор д-р Румяна Димитрова Цонева, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН

относно конкурс за „Доцент” в професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Биохимия”, обявен в държавен вестник, брой 63 от 30. 07. 2021 г. (корекция в ДВ бр. 65 от 06.08.2021 г.), за нуждите на Медицинския факултет, СУ „Св. Климент Охридски“.

Гл. ас. доктор Ася Свиленова Цанова, е единствен кандидат в обявения конкурс. Предоставените от кандидата документи за заемане на академичната длъжност „Доцент” са подготвени съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение.

Ася Свиленова Цанова завършва Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет през 2005 год. с магистърска степен по специалност „Молекулярна биология“, специализация „Физиология на растенията“. През 2014 год. защитава успешно докторската си дисертация в професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Молекулярна биология“, на тема „Свойства и механизми на действие на невропептиди с моделни мембрани с оглед приложението им във фармакологията», с ръководител чл. кор. проф. дбн Здравко Лалчев в СУ „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет.

Д-р Ася Цанова работи на длъжност асистент по биохимия в катедра “Химия и биохимия, физиология и патофизиология” на Биологическия факултет, СУ „Св. Кл. Охридски“ от 2007 г до 2015г. От 2015 г до сега тя е главен асистент в Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“..

В настоящия конкурс, гл.ас. д-р Ася Цанова участва с 41 публикации извън публикациите включени в докторската дисертация, като 21 от тях са публикувани в международни списания с импакт фактор. В шест от статиите с импакт фактор Ася Цанова е първи автор. Горните трудове имат 34 цитирания в международни издания, а резултатите от научните проучвания са докладвани на 73 международни и национални научни форуми. До момента д-р Цанова има общо 21 публикации в SCOPUS, които са цитирани 31 пъти без автоцитати на всички автори (h-индекс = 4- по SCOPUS). Д-р Ася Цанова е съавтор в създаването на 4 учебни помагала.

**Изследователската дейност** на гл.ас. д-р Ася Цанова е насочена в две основни направления. По-голямата част от публикациите включени в конкурса са свързани с изучаване на алвеоларния сърфактант в норма и патология. Изследванията носят фундаментален и приложен характер за клиничната практика при намиране и прилагане на адекватни методи за диагностика и лечение на белодробни заболявания.

Второто направление в изследванията на кандидатката е свързано с изследването на взаимодействието на различни биологични молекули с моделни мембрани. Изследванията

в тази област носят фундаментален характер и са свързани с изясняването на молекулните механизми на действие на тестваните молекули върху биологичните мембрани.

## **I. АНАЛИЗ НА СЪСТАВА, СВОЙСТВАТА И ХАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА АЛВЕОЛАРНИЯ СЪРФАКТАНТ В НОРМА И ПАТОЛОГИЯ**

### *A. Изследвания на състава и свойствата на алвеоларния сърфактант при Неонатален респираторен дистрес синдром*

1. Установено е , че прилагането на екзогенния сърфактант Curosurf при новородени подобрява състава и свойствата на белодробния сърфактант при новородени (публ. **I.14, I.15, II.11**).
2. За първи път е изследван фосфолипидния състав и биофизични равновесни и динамични повърхностни характеристики на клинични проби гастрални (ГА) и трахеални (ТА) аспирати от новородени деца като при това са установени разлики в състава на фосфолипидите при недоносени деца на двата вида аспирати (публ. **II.1, II.3**).
3. Установен е нов по-неинвазивен метод за определяне на белодробната зрялост на новородените, който се състои в събиране и анализ на гастрални аспирати. За първи път е анализиран профилът на мастните киселини в гастрални аспирати от недоносени новородени и е установено, че съотношението наситени/ненаситени мастни киселини е най-високо при доносените бебета, като най-често срещаната е наситената палмитинова киселина (C16:0), която е основен компонент на липидите в алвеоларния сърфактант (публ. **I.9, I.11, II.7, II.8**).
4. За първи път е въведен и приложен методът на висящата капка за определяне на повърхностните характеристики на гастрални аспирати като неинвазивен и щадящ модел за диагностициране на белодробна зрялост (публ. **I.9, I.11, II.8**).
5. За първи път в клиничната практика при оценка на риска от развитие на НРДС при недоносени новородени е приложена комбинация от два анализа основаващи се на осевосиметричен анализ на формата на капка (ADSA) и Брюстър-ъглова микроскопия (БАМ) (публ. **I.5**).
6. Приложен е методът на тънките течни филми за изследване на гастрални аспирати от преждевременно родени бебета с първичен сърфактантен дефицит в резултат на НРДС като надежден метод за диагностика (публ. **I.1**).
7. Анализирана и доказана е ефективността от приложението на кортикостероидна терапия (КСТ) при бременни след *in vitro* фертилизация и с многоплодна бременност за активиране на биосинтезата на алвеоларен сърфактант (публ. **I.1, I.4**).
8. Установени са и са анализирани специфичните сърфактантни протеини (SPs) SP-A, SP-B и SP-C в гастрални аспирати от недоносени бебета, родени след антенатална

кортикостероидна терапия (КСТ) на майките и е намерена корелация с етапа на узряване (публ. **I.2**).

*Б. Взаимодействие на алвеоларен сърфактант с хидрофилни полимери с оглед повишаване на терапевтичната ефективност на екзогенни сърфактантни препарати*

1. Изследвана е ролята на различни хидрофилни полимери за подобряване на повърхностните свойства на екзогенни сърфактантни препарати и инхибиране на адсорбцията на албумин (публ. **I.10, I.17, II.13, II.14, II.16**).
2. Изследвана е ролята на директното добавяне на хидрофилните полимери поливинилпиролidon и полиетиленгликол към трахеални аспирати от недоносени новородени с НРДС и полижителната роля, която те оказват върху биофизичните показатели на изследваните клинични проби (публ. **II.9**).
3. Установено е, че ефектът на хидрофилни полимери поливинилпиролidon и полиетиленгликол е много по-силен при добавянето им към използваните в клиничната практика екзогенни сърфактантни препарати, отколкото самостоятелното им приложение директно към тестваните трахеални аспирати. (публ. **II.9**).

*В. In vitro анализи на бронхо-алвеоларен лаваж от пациент с белодробна алвеоларна протеиноза*

1. Проведените биохимични и биофизични анализи на бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ) от пациент с БАП по време на цялостен белодробен лаваж (ЦБЛ), събиран след всеки етап от процедурата, показва постепенно намаляване на съдържанието на протеини и фосфолипиди и увеличава на равновесното повърхностно напрежение (публ. **I.8, II.6**).
2. Използването в клиничната практика на количественото определяне на протеини и липиди при пациенти с БАП способства за диагностиката и лечението на БАП (публ. **I.8, II.6**).

*Г. In vitro анализи на бронхо-алвеоларен лаваж от пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб*

1. Въз основа на биохимични и биофизични анализи е установено, че е налице промяна в състава на алвеоларния сърфактант в бронхоалвеоларен лаваж от невентилирания (оперирания) и вентилирания бял дроб при пациенти с недребноклетъчен карцином. Показано е, че хипоксията и инхалационната анестезия променят биохимичните и биофизичните свойства на АС (публ. **I.7**).
2. Установена е ефективността на метода на висящата капка при клиничната диагностика на функционалността на алвеоларния сърфактант и приложението на

адекватна терапия (публ. **II.2, II.5**).

## **1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА МОЛЕКУЛИ С БИОЛОГИЧНО ЗНАЧЕНИЕ С МОДЕЛНИ МЕМБРАНИ**

1. Установено е, че взаимодействието между невропептиди (метионин-енкефалин (Met-enk) и монослоеве от цвистерйонния димиристоилфосфатидилхолин (ДМФХ) се определя предимно от амфифилността на пептидите, докато електростатичните сили играят значителна роля за вмъкването на катионния Met-enk-NH<sub>2</sub> в ДМФГ-монослоеве, особено при висока плътност на опаковката (публ. **I.19, I.21**).
2. Установена е различна степен на проникване на метионин-енкефалини към монослоеве от липиди влизащи в състава на мембранните рафтове, като е показана различна асоциация на енкефалините към течно-подредената фаза на монослоеве в зависимост от крайните им функционални групи (публ. **I.20, I.22, II.12, II.23**).
3. При изследване на взаимодействията на левцин-енкефалин (Leu-enk) и неговата амидирана форма с липиди е показано е, че и двата левцин-енкефалина влияят върху повърхностните характеристики на липидните монослоеве и водят до увеличаване на повърхностната плътност на смесените повърхностни липид/енкефалинови филми при рехавна опаковка на липидите (публ. **I.6, II.19**).
4. Регистрирани са различия в повърхностната морфология на монослоеве от ДМФХ, ДМФГ, рафтови липиди и техни смеси в присъствие на енкефалини (Met-enk и Leu-enk, и техните амиди) при различна плътност на монослоя. Показано е, че ефектите, предизвикани от Met-enk са по-силно изразени при монослоеве от DMPG (спрямо тези от DMPC) като повърхностната морфологията на филмите е най-изменена при рехавна опаковка на липидните молекули с участие на амидираните форми на енкефалините при холестерол-съдържащите смеси (публ. **I.6, I.20**).

### *Б. Изследване на механизмите на антимикуробно действие на новосинтезиран бензантрон върху моделни мембрани*

1. Установено е проникване на новосинтезиран водоразтворим четвъртичен амониев бензантрон (Съединение В) в монослоеве, съставени от липиди (като модел на бактериални мембрани). Като най-забележими ефекти играещи роля при проникването на Съединение В са отчетени електростатични взаимодействия, образуване на водородни връзки и хидрофобните взаимодействия между Съединение В и компонентите на мембраните (публ. **I.3**).

*В. Изследване на потенциални системи за доставяне на лекарства върху моделни мембранни системи*

1. Установено е, че взаимодействието между полуксамери и фосфатидилхолинови молекули в монослоеви и пенни филми зависи както от размера на ко-полимера, така и от дължината на ацилната верига на фосфатидилхолините (публ. **I.18**).

*Г. Изследване на механизма на взаимодействие между фотосинтетичния цитохром b6f комплекс и тилакоидните мембрани*

1. Изследването на взаимодействието между цитохром b6f комплекса и монослоеви, съставени от различни по заряд мембранни фосфолипиди демонстрира значението на комбинацията между хидрофобни и електростатични междумолекулни сили при липид-протеиново взаимодействие (публ. **I.16, II.15**).
2. Показан е механизма на взаимодействие на цитохром b6f комплексът с основното съединение на тилакоидните мембрани, незареденият липид моногалактозилдиацилглицерол (МГДГ), като е предположена хипотезата, това се дължи на специфично взаимодействие между МГДГ и цит b6f, което води до изчерпване на липидните молекули от повърхността (публ. **I.12**).

## **2. ДРУГИ НАУЧНИ ПРИНОСИ**

1. Установено е, че при комбинирано приложение на Cd<sup>2+</sup> и хербицида паракват се повишава токсичността на кадмий по отношение на растежа, натрупването на биомаса, фотосинтезата и съдържанието на пластидни пигменти, поради повишаване на пропускливостта на плазмалемата за Cd<sup>2+</sup> (публ. **II.21, II.22**).

## **IV. ПРИНОСИ В ОБРАЗОВАТЕЛНАТА ДЕЙНОСТ**

1. Кандидатът участва в разработването и публикуването на учебни помагала, изготвени в съответствие с утвърдената програма за обучение по биохимия на студенти по медицина в МФ на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ (публ. **III.1-4**)
2. Кандидатът участва в разработването на различни иновативни образователни методи като дискусии в малки групи, дидактични и ролеви игри, мултимедийно обучение и др. за оптимизиране на учебния процес в курса по биохимия за студенти по медицина (публ. **II.17, II.18**).
3. Кандидатът участва в провеждането и оценяването на т.нар. „хибридно обучение“ при което традиционното обучение се допълва от web-базирано обучение, даващо възможност за лесна комуникация, споделяне на материали за обучение, решаване на

web-базирани задачи, провеждане на тестове, създаване на терминологичен речник и т.н. (публ. **II.4**).

4. Кандидатът участва в дискусия сред студентите по медицина в Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ за необходимостта от създаване на терминологичен справочник на български и английски език, съдържащ термини и фрази, често срещани в специализираната литература като човешка биология, цитология и хистология, физика и биофизика, химия и биохимия, и анатомия на човека (публ. **II.10**).

Д-р Ася Цанова е участвала в изпълнението на 18 научноизследователски проекта (6 - финансирани от ФНИ, 12 - по договори с висши учебни заведения в страната), 2 проекта по ОП „Човешки ресурси“ и 1 проект по ОП „Наука и образование за интелигентен растеж“. Като главен асистент по биохимия в Медицински факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ Д-р Цанова до този момент е провела над 1300 часа упражнения по „Биохимия“ на студенти от специалност „Медицина“, около 900 часа упражнения по „Биохимия“ на студенти от специалност „Медицина на английски език“, упражнения по „Особености на метаболизма в норма и патология“ на студенти от специалност „Медицина“ и упражнения по „Особености на метаболизма в норма и патология“ на английски език на студенти от специалност „Медицина на английски език“ към Медицински факултет на СУ.

**Заключение:** От представените научни трудове на гл.ас. д-р Ася Цанова е видно, че цялостната научна продукция на кандидата, напълно удовлетворява изискванията на Закона за академичното развитие в РБ и на критериите за придобиване на научното звание „Доцент“ в Медицински факултет на СУ за професионално направление „Биологически науки“, научна специалност „Биохимия“.

Научните приноси посочени от д-р Ася Цанова притежават както фундаментално, така и научно-приложно и клинично значение.

Моите лични впечатления за Ася Цанова са за един много усърден и съвестен учен и преподавател.

Взимайки под внимание всичко посочено по-горе, убедено ще гласувам положително в научното жури за присъждането на д-р Ася Цанова на научното звание „Доцент“.

Въпрос: Как се отразяват хипоксията и инхалационната анестезия върху биохимичните и биофизични свойства на белодробния сърфактант при пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб?

26.11.2021 г.

Проф. д-р Румяна Цонева

София