

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за получаване на образователна и научна степен „Доктор”

по шифър 4.3- „Биологични науки”

**Автор на дисертацията:** Мариана Цветанова Хаджилазова, редовен докторант към Института по биофизика и биомедицинско инженерство на Българска академия на науките.

**Тема:** Геометрия на моделни биомембрани. Теория и приложения

**Рецензент:** Доц. Галя Станева, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство-БАН

**Автобиографични данни:** Мариана Хаджилазова е родена на 19.07.1971г.. Придобила е две Магистърски степени. Първата е от СУ „Св. Климент Охридски”, Химически факултет, а втората от Химикотехнологичен и металургичен университет. Зачислена е като редовен докторант от февруари 2004г. и отчислена с право на защита от август 2008г. Научен ръководител на докторантката е доц. д-р Ивайло Младенов. Всички задължителни изпити са взети успешно от докторантката.

**Актуалност на разработвания проблем:** През последното десетилетие се наблюдава значителен ръст в областта на научните изследвания, в това как промените в биомеханичните и биофизичните свойства на клетките и техните субклетъчни структури влияят и/или са повлияни от развитието на различни човешки патологии.

Разработваната от докторантката тематика е актуална именно в това научно направление. Предмет на изследване в представения труд са формите и деформациите на червената кръвна клетка, нервните влакна и яйцеклетката от морски таралеж.

Материалните свойства на мембраната на червените кръвни клетки са от важен интерес за клетъчните биолози, биоинженерите, клиничните хематолози и др. По принцип се

приема, че вътрешността на червената кръвна клетка е в течно състояние, затова, еластичното възстановяване на формата на клетката се свързва именно с нейната мембрана. Налице са многобройни експерименти за измерване на еластичните константи на мембраната на червената кръвна клетка. За съжаление, различните експериментални техники показват различни резултати за модула на еластичност на тези мембрани, например, от  $10^4$  до  $10^8$  dyn/cm<sup>2</sup>. Трудностите за създаване и измерване на сили и деформации върху биконкавен диск (нормална червена кръвна клетка) с диаметър 8  $\mu$ m и максимална дебелина от 2,5  $\mu$ m не са лесни за преодоляване. Ето защо, понастоящем, се полагат големи усилия в моделирането на формата на червените кръвни клетки в норма и патология, за да се изследват теоретично, по изключително контролируем начин, как зависи тяхната форма от различните параметри.

Невродегенеративните заболявания се характеризират с промяна във формата на аксона. Счита се, че цитоскелета на аксона регулира формата на влакното. При патологични състояния, промяната във формата на влакното се свързва със структурни и физиологични промени на неврофиламентите. Моделирането на формата на аксона в норма и патология би дало отговор на въпроса: кои точно биомеханични свойства на аксона са променени? Определянето на тези свойства би насочило учени от различни направления да търсят на какви структурни и физиологични промени отговарят те.

Считам, че актуалността на представения труд в областта на биофизиката и медицината не е дискутирана изобщо. Акцентът е поставен преди всичко върху намирането на нетривиални решения на уравненията, описващи формата на различните видове мембрани/клетки. Този подход намалява изключително броя на потенциалните читатели на дисертационния труд и значимостта на научното изследване.

**Описание на дисертационния труд:** Дисертацията съдържа 188 страници, 63 фигури, 2 таблици и 2 именувани от автора „допълнения“ (приложения). В библиографията са включени 145 литературни източника, от които 9 на кирилица и съответно 136 на латиница. Прави впечатление, че преобладаваща е научната литература, публикувана под 2000-2005г. По-слабо са застъпени съвременните източници.

Дисертацията не е структурирана по общоприетия, в областта на Биологичните науки, начин да съдържа- увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане (или „резултати и обсъждане“), изводи и литературна справка. Трудът, докторантката е оформила в увод, глава 1 „Биологични мембрани“, глава 2 „Геометрия и вариационно смятане“, глава 3 „Червена кръвна клетка“, глава 4 „Уравнения на равновесните състояния на мембраните“, глава 5 „Точни решения и приложения“, допълнения А и Б (Елиптични интегрални функции и Елиптични функции на Жакоби), библиография, справка за основните резултати в дисертацията, апробация на дисертацията, публикации, свързани с дисертацията, и забелязани цитирания на работите върху, които е изградена дисертацията. Водещ аргумент в структурата на дисертацията е използваният математически апарат, а не основните въпроси от биофизична гледна точка „Защо е необходимо да се намират уравнения, които описват формите на клетките?; Защо е необходимо да знаем материалните свойства на клетките/мембраните и съответно в каква връзка са те с човешкото здраве?

Считам за основен недостатък на текста липсата на отделна секция с ясно формулирана цел и поставени задачи. Следи от подобна информация се намират в увода, в който е направено описание на съдържанието на всяка от петте глави. Препоръка да се обособят целите и задачите на дисертацията беше направена на разширения научен семинар за предзащита, но докторантката не е взела под внимание забележката.

Друга основна препоръка беше да се коригират главните букви в заглавието на дисертацията, тъй като правилата на българския език не допускат подобна възможност. Отново, докторантката не е приела препоръката.

Глава 1 описва изключително подробно структурата и функциите на клетката, структурата и функциите на мембраните и в сравнително по-малка степен основните структурни и функционални свойства на еритроцитите, обект на моделиране в представения труд. Липсва по-подробна информация относно специфичната структура и основни функции на другия биологичен обект в работата, нервните влакна.

В глави 2-5 е въведен основният математически апарат, проблемността в намирането на решенията, дадена е добра обосновка в параметризацията, представени и

обсъдени са основните резултати на дисертационния труд. Изложението на резултатите е направено с академичен и компетентен научен език, което показва високата ерудиция на докторантката в областта на избраното за дисертация научно направление.

Получените резултати са правилно отразени в ясно формулирани 5 извода, които приемам, въпреки че докторантката е озаглавила тази секция като „Справка за основните резултати в дисертацията”. В съдържанието на ръкописа, тази секция е отбелязана като „Справка за приносите в дисертацията”, но прецизно формулирани приноси на работата не са дадени.

Три от изводите цитирам по-долу, считайки че имат елемент на принос в определянето на биомеханичните свойства на червената кръвна клетка и нервните влакна.

1. Моделирането на геометрията на червената кръвна клетка чрез овала на Касини е позволило да се определят с достатъчна точност хидродинамичните параметри като реален и редуциран обем, площ, периметър и лице на напречното сечение, индекси на сферичност и хомогенност. Изведена е формула за еластичната енергия на мембраната на червената кръвна клетка.
2. Енергията на огъване на мембраната е разгледана чрез обобщената еластиката на Ойлер, при която точни решения на уравнението на формата са цилиндричните мембрани. Описани са условията за тяхната периодичност, несамопресичане, контакт и самопресичане.
3. Геометрията на нервните влакна е идентифицирана като ундулоид. Изследвана е чувствителността на параметрите, които я описват, чрез използването модела на Маркин. Построени са нови аналитични решения на уравнението на формата обобщаващи ундулоидите на Делоне, чиято кривина не е постоянна. Тези повърхнини са първият пример в литературата на повърхнини с периодична средна кривина.

Дисертационният труд на Мариана Хаджилазова включва 14 публикации. В 9 публикации е първи автор. Две от тях, публикувани в „Доклади на БАН”, са с импакт фактор. Забелязани са 7 цитирания по работата на докторантката.

Към оформянето на дисертацията могат да бъдат направени следните критични забележки: налице са печатни и правописни грешки; граматически грешки, свързани с пълен и непълен член, поставяне на запетаи; фигурите са означени на латиница „Fig.”; не е цитиран източника, от който са взети; означенията на някои фигури не се четат (фиг. 1.1, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13, 3.14, 3.15); липса на означения по координатните оси (Фиг. 5.10; 5.11); съкращения, чиито описания липсват в списъка със съкращения (ЯМР, ЕДТА и др.). Пропуски свързани със структурата на мембраната от рода на „Единствените мембранни сфинголипиди са сфингомиелините”. Има и други мембранни сфинголипиди като церамиди, сфингозин, сфингозин-1-фосфат, цереброзиди. На български език се използва термина „миелинизирани” и „немиелинизирани” нервни влакна, а не „миелинирани” и „немиелинирани”.

Бих искала да задам следния въпрос на докторантката: еднозначни ли са формулировките

1. „геометрия на формата на нервното влакно” и „геометрия на мембраната на нервното влакно”?
2. „геометрия на формата на червената кръвна клетка” и „геометрия на мембраната на червената кръвна клетка”?

Авторефератът следва структурата и съдържанието на дисертацията. Отпечатан е на 38 страници, съдържа 31 фигури, 2 таблици и включва най-съществените научни постижения на докторантката.

Собствените ми впечатления от Мариана Хаджилазова са особено добри, тъй като присъствах на нейн научен семинар и тя направи впечатление със способността си да анализира и дискутира с прецизност получените резултати. Взела е участие в 13 научни конференции, което допълнително аргументира потенциалните възможности на докторантката да представя и защитава научната си работа.

## **Заклучение**

Дисертационният труд е посветен на актуална област от науката- изследване на биомеханичните и биофизичните свойства на клетките и техните субклетъчни структури свързани с развитието на различни човешки патологии. Резултатите от представения труд са публикувани в 14 публикации, от които две с импакт фактор, на които докторантката е първи автор. Забелязани са 7 цитата по работата на докторантката.

Считам, въпреки по-горе изложените съществени критични забележки относно структурата на дисертацията, че трудът е оригинален и отговаря на изискванията на вътрешния Правилник на Института по биофизика и биомедицинско инженерство- БАН, поради което предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да присъдят на докторантката Мариана Цветанова Хаджилазова образователната и научна степен „Доктор”.

25/06/2012

София

Подпис:

Доц. д-р Галя Станева