

Вх. № 1521 КП / 21.11.2024

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурса за заемане на академичната длъжност "Доцент" в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки (Биофизика), обявен в Държавен вестник, бр. 69, 16 август 2024 г., за нуждите на секция „Липид-белтъчни взаимодействия“ на Института по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН

Кандидат: гл. ас. Русина Лъчезарова Хазаросова-Димитрова, дб

Рецензент: проф. Геновева Антонова Златева, дф – катедра „Физика, биофизика и рентгенология“, Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Рецензията е изготвена въз основа на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България в Института по биофизика и биомедицинско инженерство при Българската академия на науките. То е написано и представено въз основа на заповед № 1350/14.10.2024 г. на Директора на ИБФБМИ – БАН за назначаване на научното жури по конкурса.

Документи за участие в конкурса, в законно регламентирания срок, са подадени от единствения кандидат: гл. ас. Русина Лъчезарова Хазаросова-Димитрова, дб

1. Общо описание на представените материали

Документите на кандидата ми бяха предоставени преди първото заседание на научното жури от секретаря на журито.

Кратки биографични данни

Гл. ас. Русина Лъчезарова Хазаросова-Димитрова е родена на 21.05.1978 г. След като се дипломира като бакалавър по биология в Нов български университет, тя завършва през 2003 г. магистърска програма "Клетъчна биология и патология" в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. От 2013-2016 гл. ас. Хазаросова е докторант в самостоятелна форма на обучение в секция „Липид-белтъчни взаимодействия“ на ИБФБМИ – БАН с научен ръководител проф. д-р Галя Станева и научен консултант проф. дбн Албена Момчилова. Кандидатката придобива ОНС „Доктор по биофизика“ през 2016 г. с тема на дисертацията: „Влияние на биологично активни молекули върху мембранната организация“. От 2017 г. тя придобива академичната длъжност „главен асистент“ в секцията „Липид-белтъчни взаимодействия“ на ИБФБМИ – БАН. Д-р Хазаросова работи и на допълнителен трудов договор в Изследователския университет към Медицински университет, София, като установен изследовател (R3).

2. Научно-изследователска дейност

2.1. Наукометрични показатели и изпълнение на минималните национални изисквания (МНИ)

Гл. ас. Русина Хазаросова-Димитрова е представила списък с **общо 23 публикации** (от тях 18 в списания с импакт-фактор и 5 в списание само със SJR). Квартилното разпределение на публикациите е както следва: 8 – Q1, 6 – Q2, 5 – Q3, 4 – Q4. Кандидатката е първи автор на 2 публикации и последен автор на 3 публикации. Общият импакт-фактор на публикациите е 56.108. Общият брой цитирания в публикации в списания, реферирани в световните бази данни Scopus и/или WoS, с изключени автоцитати е 74 в Scopus, h-индекс – 5 (Scopus). Д-р Хазаросова има 44 участия в научни форуми, 12 участия в национални и 2 в международни научни проекти и е била ръководител на един национален научен проект.

Три от публикациите на д-р Хазаросова са във връзка с дисертационния ѝ труд. За участие в конкурса тя е представила **19 от публикациите си**, от които 14 в списания с импакт фактор (5 в Q1, 5 в Q2, 3 в Q3 и 1 в Q4) и 5 в списания с SJR (2 в Q3 и 3 в Q4). Общият импакт-фактор на представените за участие в конкурса 19 публикации е **41.019**. Общият брой на забелязаните цитати е 48 (без автоцитирания на всички автори).

Представената от гл. ас. Хазаросова подробна справка за изпълнение на минималните национални изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“, както и на специфичните изисквания, посочени в Приложения 1 на Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България в Института по биофизика и биомедицинско инженерство при Българската академия на науките (ПЗРАСРБ на ИБФБМИ – БАН) е напълно коректна.

Група показатели	МНИ	Справка на кандидата
А	50	50
В	100	117
Г	220	231
Д	60	96
Е	не се изисква за АД „доцент“	
Общ брой точки	430	494

Както е видно от справката, наукометричните показатели на д-р Хазаросова напълно покриват и дори надхвърлят изискванията за заемане на АД „доцент“.

2.2. Приноси на научните трудове на гл. ас. д-р Русина Хазаросова

Научните приноси на гл. ас. д-р Русина Хазаросова са много добре описани и обобщени в представената от нея хабилизационна разширена справка. Те са разделени в две категории – приноси в хабилизационния труд и такива, извън него.

I. Научни приноси в хабилитационния труд

В хабилитационния труд на кандидатката са включени 6 публикации в реферирани международни издания, разпределени по Q категории както следва: категории Q1 (2 публикации), Q2 (2 публикации), Q3 (1 публикация) и Q4 (1 публикация). Публикациите са излезли от печат през периода 2022 – 2024 г. Най-общо приносите в тези статии са свързани с актуална проблематика, свързана с изясняването на взаимодействието на биологично активните вещества – вторични метаболити в лечебните растения, които растенията синтезират в отговор на стрес, ултравиолетова радиация и патогени, с мембранните липиди и липидните рафтове – динамични високо подредени нанодомени в биологичната мембрана, обогатени на липидно ниво на холестерол, сфинголипиди и наситени фосфолипиди, заобиколени от ненаситени фосфолипиди, при което се проявяват техните полезни ефекти за третиране на различни социално значими заболявания.

Основните научни приноси в хабилитационния труд са представени в следните направления:

I.1. Ефекти на фенил гликозидът миконозид

Изследвани са ефектите на фенил гликозидът миконозид (вторичен метаболит, извлечен от възкръсващото растение, балкански ендемит и реликт *Haberlea rhodopensis*) структурната организация на клетъчната мембрана и апикалните адхезивни комплекси на кучешки епителни клетки. Установено е, че миконозидът променя концентрационно зависимо структурната организация на тези комплекси, което повлиява и клетъчната жизнеспособност на клетките. Установена е и концентрационно зависима цитотоксичност на миконозида върху човешки белодробни аденокарциномни клетки, свързано с промяна в мембранната организация и актиновия цитоскелет. Демонстрирано е, че в биомиметични мембрани миконозидът реорганизира липидите в липидния бислой и променя фракцията на липидните рафтове в зависимост от неговата концентрация, което доказва, че миконозидът взаимодейства с плазмените мембрани и променя тяхната структурна организация. Предложени са потенциални механизми на тези действия на миконозида, което дава възможност за изследване на потенциално полезните му свойства във фармакологията и медицината.

I.2. Ефекти на ресвератрол

Изследвано е влиянието на биологично активното съединение ресвератрол върху сфинголипидния метаболизъм в човешки белодробни аденокарциномни клетки и върху структурната организация и биофизичните свойства на две хетерогенни в степента на ненаситеност на мастната киселина при *sn-2* позиция на фосфатидилхолин съдържащи моделни липидни мембрани. Получена е информация за биохимичните процеси, които са в основата на влиянието на ресвератрола върху метаболизма на сфинголипидите в белодробните

аденокарциномни клетки, което разкрива възможности за комбинирано използване на полифенола със специфични антипролиферативни агенти при формирането на комплексни антитуморни терапии, с оглед висока ефективност по отношение на раковите клетки и максимално съхранение на здравите клетки на организмите. Показано е и, че ресвератролът модулира мембранната организация, което може да повлияе на функциите на определени сигнални белтъци, независимо дали те се намират в подредените домени или в неподредения липиден матрикс. Изследваните ефекти на този полифенол на ниво мембрани могат да послужат като база за изясняване механизма на действие, който е от значение за разбирането на фармакологичното действие на това биоактивно съединение.

II. Научни приноси извън хабилитационния труд

II.1. Научни приноси, свързани с изследване на връзката между определени мембранно-свързани рецептори (свързани с липидните рафтове) и специфични липидни компонентни на рафтовете, както и изясняване ролята на тези рецептори във формирането и стабилизирането на богати на холестерол рафтове.

Доказано е влиянието на мембранно-свързаните интегринови рецептори върху нивото и разпределението (трансмембранната локализация) на холестерола в плазмените мембрани на $\beta 1$ интегрин-експресиращи ($\beta 1$) и $\beta 1$ интегрин-дефицитни ($\beta 1$ нулеви) клетки. Доказано е, че намаляването на сфингомиелин чрез сфингомиелиназа редуцира нивата на холестерол във външния мембранен монослой при двете клетъчни линии, но асиметричното разпределение на холестерола се запазва само в $\beta 1$ клетки. Научният принос допринася за изясняване ролята на определени протеини, участващи в сигналните събития, в поддържане на неравномерното трансмембранно разпределение на холестерола и в образуването и/или стабилизирането на липидните рафтове.

II.2. Научни приноси за изследване на ултраструктурните промени, пролиферацията и възможността на човешки белодробни аденокарциномни клетки да се възстановят след третиране с халотан.

Друг научен принос е свързан с ефекта на инхалационния анестетик халотан върху ултраструктурната организация и физиологията на човешки белодробни аденокарциномни клетки. Доказано е значително намаляване на жизнеспособността и потискане на митотичната активност на клетките като тези промени са съпроводени с увреждането на ДНК, нарушения в ядрената и ядърцева структура. Най-видим отрицателен ефект на халотана е установен върху ламеларните телца. Установена е липсата на директно взаимодействие на халотан с ДНК, като необратимото увреждане на клетъчния геном започва дори при ниски концентрации. Получените резултати допринасят за изясняване на

генотоксичността, цитотоксичността или тератогенността на летливите анестетици.

II.3. Научни приноси свързани с изследване ефекта на окислените липиди върху мембранната организация в моно- и полиненаситени липидни матрикси.

Изследван е ефектът на окисления липид палмитоил-оксовалероил-фосфатидилхолин върху физикохимичните свойства на моделни мембрани, имитиращи липидния състав на рафтовете. За първи път е установено, че окисленият липид липид палмитоил-оксовалероил-фосфатидилхолин, в зависимост от природата на липидния матрикс – дали е поли- или мононенаситен, повлиява в различна степен липидната подреденост, размера и динамиката на рафтовете.

II.4. Научни приноси, свързани с изясняване молекулния механизъм на взаимодействие на хитозанови наночастици с биологични мембрани.

Друг научен принос е свързан с изследване на механизма на взаимодействие на хитозанови наночастици с големи униламеларни везикули като моделни мембрани. Научното изследване има фундаментално и приложно значение за по-задълбочено разбиране на молекулните механизми на взаимодействие на хитозановите наноматериали с биологичните системи, а от друга – за приложение в доставянето на лекарства, цитотоксикологията и лечението на рак.

II.5. Научни приноси, свързани с изследване ефекта на окислени липиди върху липидната подреденост и активността на секреторната фосфолипаза A2.

За първи път е установено, че протоколът за хидратиране и смесване на липиди при формиране на моделни системи, съставени от полиненаситени и окислени глицерофосфолипиди, е критичен параметър за установяване на мембранната латерална организация и активността на секреторната фосфолипаза A2.

II.6. Научни приноси, свързани с изследване ефекта на биологично активния VV-хеморфин-5 (валорфин) и негови аналози върху структурната организация, механичните и електрични свойства на липидната мембрана, свързани с изследване ефекта на окислени липиди върху липидната подреденост и активността на секреторната фосфолипаза A2.

За първи път е изследван ефектът на биологично активния ендегенен опиоиден пептид VV-хеморфин-5 (валорфин) и негови аналози върху структурната организация, механичните и електрични свойства на моделни липидни мембрани. Установени са ефекти върху молекулната организация и физикохимичните параметри на липидните бислоеве, свързани с мембранно-медираните механизми

на взаимодействие на валорфин с клетки и субклетъчни структури. Научните приноси имат отношение за разработването на липозом-базирани стратегии, включващи хеморфини като терапевтични агенти и биомаркери в неврофармакологията, онкологията или възпалението. Изследвани са ефектите на валорфина и негови аналози върху молекулната организация и важни физикохимични параметри на липидния бислой, които са от значение за мембранно-медираните механизми на взаимодействие на валорфин с клетките и субклетъчни структури.

II.7. Научни приноси за изследване ефекта на наноматериали върху патогенни бактерии.

Изследвана е реакцията на най-честите причинители на вътреболничните инфекции Грам-положителните бактерии *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus* и два щамове на *Escherichia coli* (Грамм-отрицателните бактерии) на наночастици (nanoparticles – NPs) като селен (Se), злато (Au), железен оксид (Fe_2O_3), силициев диоксид (SiO_2) и графенов оксид (GO). Изследваните наночастици имат различна цитотоксичност върху избраните бактериални щамове, поради различния им размер, химични и физикохимични характеристики. Установено е, че тестваните NPs показват активност само срещу Грам-положителни бактерии. Най-цитотоксични за тези бактерии са Se NPs, следвани от Au-PVP NPs (златни наночастици с поливинилпиролон) и Au NPs. GO NPs също показват известен цитотоксичен ефект, особено върху *B. cereus* 1095. Може да се предположи, че SiO_2 NPs и Fe_2O_3 NPs могат успешно да се използват като система за доставяне на лекарства, но при по-високи концентрации и като антибактериални средства.

II.8. Научни приноси за значението на биохимичните и биофизичните структурни и функционални промени в липидните мембрани на червени кръвни клетки в прогнозирането и лечението на коронарна артериална болест.

Изследвани са нивата на холестерола и триглицеридите в кръвния серум и мастно-киселинният състав и съотношението наситени/ненаситени мастни киселини в кръвната плазма и еритроцитните сенки и подредеността на липидите в еритроцитните мембрани на лекувани срещу коронарна артериална болест пациенти и здрави контроли. Не са установени значителни промени в профила на холестерола при пациенти с коронарна артериална болест, но е установено повишаване на съотношението наситени/ненаситени мастни киселини в еритроцитните сенки и на триглицеридите в кръвния серум при пациенти с коронарна артериална болест. Доказана е и по-ниска липидна подреденост, която корелира обратно пропорционално с по-високите нива на триглицериди. Може да се заключи, че биохимичният серумен анализ не винаги отразява точно

състоянието на пациента, докато биохимичните и биофизични структурни и функционални промени на липидната мембрана, т.е. мастнокиселинният състав и липидната подреденост заслужават повече внимание.

3. Заключение

Въз основа на всичко горепосочено, смятам, че гл. ас. Русина Лъчезарова Хазаросова-Димитрова, дб, е изграден учен с разработки, които съдържат съществени оригинални и потвърдителни, както научни, така и научно-приложни приноси. Тя изпълнява и надхвърля изискваните за заемане на академичната длъжност „доцент“ минимални национални и специфични за ИБФБМИ – БАН изисквания.

Ето защо, **гласувам положително и убедено препоръчвам на членовете на почитаемото научно жури да гласува положително за присъждане на академичната длъжност „доцент“ в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност „Биофизика“ на гл. ас. Русина Лъчезарова Хазаросова-Димитрова, дб.**

Рецензент:.....

/проф. Геновева Златева, дф/

21 Ноември 2024 г.