

## Рецензия

По конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“, в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление: 4.3 Биологични науки (Биофизика) за нуждите на секция „Липид-белтъчни взаимодействия“ при Института по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН, обявен в ДВ брой 69/ 16. 08.2024 год. с единствен кандидат гл. асистент, доктор Русина Лъчезарова Хазаросова  
Рецензент: Яна Христова Цонева, дбн, професор в Института по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН, София (член на научно жури съгласно заповед № 1350 от 10. 10. 2024 г. на Директора на ИБФБМИ, БАН)

### Образование и кариерно развитие

Д-р Хазаросова има бакалавърска степен по биология, придобита в Нов български университет, София през 2000 год. и магистърска степен по "Клетъчна биология и патология" през 2003 год. след защита на дипломна работа към катедра „Цитология, хистология и ембриология“, Биологически факултет, СУ „Св. Климент Охридски“ по тема: „Промени в характеристиките на А549 клетки в периода след третиране с халотан“. През 2016 год. г-жа Хазаросова като докторант на самостоятелна подготовка придобива ОНС "Доктор по биофизика" след защита на дисертационна тема: „Влияние на биологично активни молекули върху мембранната организация“ с Научен ръководител: проф. д-р Галя Станева и Научен консултант: проф. дбн Албена Момчилова. Общият трудов стаж по специалността е 22 год.

### Обща характеристика на представените материали

Научното жури на първото си заседание на 25.10.2024 г., след предварително запознаване с материалите по конкурса, разгледа и реши, че наукометричните данни на гл. ас. д-р Хазаросова изпълняват минималните национални изисквания в Правилника към ЗРАС-РБ, ЗРАС-БАН и на ИБФБМИ, БАН.

Според представената справка от кандидата общият брой точки по наукометричните показатели е 494 т. (Показател А - 50, Показател В - 117, Показател Г – 231, Показател Д

– 96) при изискване на **430** точки според минималните изисквания за заемане на академичната длъжност „Доцент”.

Общият брой на научните публикации на гл. ас. Хазаросова е 23 (включени в дисертацията за “доктор” - 3, за акад. длъжност „Доцент” общо 19, а един от трудовете на кандидата е посочен като публикация извън участие в конкурса).

Хабилитационният труд (**показател В**) включва 6 публикации, като в 1 от тях д-р Хазаросова е първи автор. Статиите, разпределени по квартали са в следните категории: В4 и В6 - Q1, В3 и В5 - Q2, В2- Q3, В1- Q4. Общо публикациите от този показател дават **117 т.**

Извън хабилитационния труд (**Показател Г**) в конкурса за „Доцент” са включени 13 труда, разпределени както следва по квартали: Q1 - 3 статии (Г1, Г10 и Г13), Q2 - 3 статии (Г3, Г4 и Г7), Q3 - 4 статии (Г2, Г5, Г6 и Г8), Q4 - 3 (Г9, Г11 и Г12) (**Показател Г** – научни публикации в издания, които са индексирани в световно известни бази данни с научна информация – Web of Science и Scopus - общо **231** точки).

**Трудовете** на д-р Хазаросова са добре цитирани 74 пъти в реферирани и индексирани издания, а h индекса е 5 по Scopus (без автоцитирания). Д-р Хазаросова има много активно участие в научни международни и наши форуми с устни и постерни доклади (общо 44). Кандидатът в конкурса е първи автор на 2 статии, кореспондиращ автор на 3 статии. Общият импакт фактор на публикациите е **56.108**, а на тези по конкурса **1F** е **41.019**. Д-р Хазаросова участва както в наши, така и в международни проекти (общо 12) – ръководство на 1 национален проект, участие в 2 международни проекта.

### **Обща характеристика на научно-изследователската работа**

Основните интереси на гл. ас. д-р Хазаросова са насочени към изследване влиянието на биологично активни вещества от растителен произход като полифенолите резвератрол (в червеното грозде) и миконозид (в балканския ендемит *Haberlea Rhodopensis*) върху структурната организация, биофизичните свойства на клетъчната мембрана, адхезивните контакти и клетъчна преживяемост. Изследванията са както с клетки, така и с биомимитични моделни мембрани (липозоми). Особено внимание е обърнато на

липидните рафтове, които са динамични нанодомени със специфичен липиден и белтъчен състав. Отличават се с това, че са високо подредени, обогатени с холестерол, сфинголипиди и наситени фосфолипиди (течно-подредена L<sub>o</sub> фаза), обградени от ненаситени фосфолипиди (течно-неподредена L<sub>d</sub> фаза). Размерът на липидните рафтове и тяхното прегрупиране трудно може да бъде контролиран или заснет. В последните години се доказва, че тези наноструктури са свързани с патологичните състояния като невродегенеративни, автоимунни, ракови заболявания, бактериални или вирусни инфекции.

### **Основни научни приноси**

#### **1. Хабилицionen труд - Научни приноси, свързани с детайлно проучване и доказване на нови аспекти в механизма на действие на природни антиоксидантни агенти**

**1.1.** Авторите установяват, че миконозидът (изолиран от *Haberlea rhodopensis*) взаимодейства с клетъчната плазмена мембрана и апикалните адхезивни комплекси на MDCKII клетки като променя структурната им организация. Предложен е потенциален механизъм, свързан с индуцирания от миконозида хорметичен ефект. Този принос би имал приложение в областта на фармакологията и медицината. **Публикация 2 [B4]**

**1.2.** При използване на същия миконозид върху човешки белодробни аденокарциномни A549 клетки е получен цитотоксичен ефект, който е концентрационен. Чрез биомиметични мембрани е демонстрирано, че миконозидът променя фракцията на липидните рафтове в зависимост от неговата концентрация. Предложен е механизъм на действие на миконозида за определяне на неговите плейотропни характеристики. Този принос е с фундаментален характер. **Публикация 3 [B4]**

**1.3.** Третият принос е свързан с доказателство относно действието на резвератрола върху сфинголипидния метаболизъм в човешки белодробни аденокарциномни A549 клетки – индуциране на промени в нивата на церамида (поддържащ апоптозата), сфингозин-1-фосфат (поддържащ пролиферацията), сфингозин (прекурсор на сфингозин-1-фосфат) и



рафт-формирация сфингомиелин. Този принос е с фундаментален характер.  
**Публикация 4 [B4]**

**1.4.** Доказано е чрез Laurdan флуоресцентни измервания и DPH-ТЕМРО флуоресцентна спектроскопия, че резвератролът повлиява по специфичен начин подредеността на липидите в зависимост от степента на ненаситеност на мастната киселина при *sn*-2 позиция в молекулата на 1-палмитоил-2-олеоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (POPC) или 1-палмитоил-2-докозахекаеноил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (PDPC) както самостоятелно, така и в комбинация с холестерол и сфингомиелин в големи униламеларни везикули. Доказана е разлика в еластичността на огъване между моно- и полиненаситени PC-съдържащи матрикси в присъствие на резвератрол. Приносът има предимно фундаментално значение. **Публикации 1, 5, 6 [B4]**

**Като заключение, приносите от този раздел имат предимно фундаментален характер, но са от значение и за биомедицината.**

**Научни приноси извън хабилитационния труд, свързани с процедурата по академична длъжност „Доцент“.**

В този раздел кандидатът участва с **13 публикации** в реферирани международни издания, разпределени по Q категории както следва: категории **Q1 (3 публикации), Q2 (3 публикации), Q3 (4 публикации) и Q4 (3 публикации).**

**1. Приноси за изследване на връзката между определени мембранно-свързани рецептори (свързани с липидните рафтове) и специфични липидни компонентни на рафтовете. Изясняване ролята на тези рецептори във формирането и стабилизирането на богати на холестерол рафтове.**

Доказана е ролята на интегриновите рецептори върху трансмембранната локализация на холестерола в 2 вида плазмени мембрани -  $\beta$ 1 интегрин-експресиращи ( $\beta$ 1) и  $\beta$ 1 интегрин-дефицитни ( $\beta$ 1 нулеви) клетки. Направено е предположение, че интегрините участват в поддържане на неравномерното трансмембранно разпределение на холестерола и в образуването и/или стабилизирането на липидните рафтове. Приносът има фундаментално значение. **Публикация 1 [Г7]**

**2. Научни приноси относно ефекта на халотан (инхалационен анестетик) върху ултраструктурните промени и пролиферацията на алвеоларните човешки A549 клетки.**

Халотанът се използва за въвеждане и поддържане на обща анестезия. Предполага се, че той има странични ефекти като респираторната депресия.

Изследван е ефектът на инхалациония анестетик халотан върху ултраструктурната организация и физиологията на човешки белодробни аденокарциномни A549 клетки. Получените резултати предполагат, че халотанът, приложен в клинични количества, проявява генотоксичен и цитотоксичен ефект чрез стрес-индуцирана апоптоза. Този принос би могъл да бъде от полза в клиничната практика. **Публикации 2, 3 [Г7].**

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

Реактивните кислородни видове (ROS) над физиологични концентрации могат да доведат до образуване на окислени фосфолипиди (oxPL), които повлияват възпалителните процеси, имунния отговор, невродегенеративните заболявания и др. При използването на различни липидни смеси и в присъствие на мононенаситена олеинова киселина (OA) или полиненаситената докозахексаенова киселина (DHA) се повлиява в различна степен липидната подреденост, размера и динамиката на рафтовете. Авторите правят предположение, че в присъствие на DHA (притежаваща свойствата на  $\Omega$ -3 мастни киселини) се поправя дефекта от ROS, т.е. DHA е като модел на структурно протективна молекула срещу генерирането на окислени липиди. Приносът е с фундаментално и практическо приложение. **Публикации 4, 5, 7 [Г7]**

**4. Научни приноси, свързани с изясняване молекулярния механизъм на взаимодействие на хитозанови наночастици с биологични мембрани.**

Естественият полизахарид хитозан (CS) притежава положителен заряд и се предполага, че може да осъществява електростатични взаимодействия с отрицателно заредени молекули на клетките.

Установено е, че катионните хитозанови наночастици предизвикват промени в липидната подреденост и организация на цвитерионните биомиметични мембрани,



носителите на нисък отрицателен зета потенциал, което позволява на хитозана да взаимодейства с моделните мембрани. Това научно изследване има фундаментално и приложно значение. **Публикация 6 [Г7]**

**5. Научни приноси, свързани с изследване ефекта на окислени липиди върху липидната подреденост и активността на секреторната фосфолипаза А2.**

Секреторните фосфолипази (sPLA2) имат свръхекспресия по време на възпалителни процеси. PLA2 катализира хидролизата на *sn*-2 естерната връзка на фосфолипидите, в резултат на което се получават мастни киселини и лизофосфолипиди. Доказано е, че активността на sPLA2 зависи както от степента на ненаситеност на мастната киселина при *sn*-2 позиция в молекулата на глицерофосфолипидите, така и от вида на окисления липид. Доказано е, че 1-палмитоил-2-докозахексаеноил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (PDPC), съдържащ ДНА, която е  $\omega$ -3 мастна киселина, може да инхибира активността на sPLA2. Установено е, че POVPC инхибира активността на sPLA2 в моно- и полиненаситените фосфатидилхолинови матрикси (PC), докато PGPC има двоен ефект върху sPLA2 активност в зависимост от вида на PC матрикса и протокола за смесване на липидите. 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 sPLA2. Този принос има важен фундаментален характер. **Публикации 8, 13 [Г7]**

**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.**

Известно е, че ендогенните опиоидни пептиди притежават морфиноподобни качества, свързани с ролята им в отговор на болка. За първи път е изследван биологично активния VV-хеморфин-5 (валорфин) и негови аналози върху организацията, механичните и електрични свойства на моделни липидни мембрани. Доказано е, че модифицираните валорфини повишават модула на огъване за разлика от немодифицирания валорфин и променят електричния капацитет на мембраната. V-Dар е

пептида с най-висока антиноцицептивна активност и предизвиква най-висок диполен потенциал на бислоевите. Pe-V пептидът провокира липидна дехидратация на нивото на глицероловия гръбнак в мембраните. Този принос има както фундаментален, така и фармакохимичен характер. **Публикации 9, 10 [Г7]**

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

Изследвана е реакцията към причинители на вътреболничните инфекции Грам-положителните бактерии *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus* и два щама на *Escherichia coli* (Грам-отрицателните бактерии) на наночастици (nanoparticles – NPs) като селен (Se), злато (Au), железен оксид ( $Fe_2O_3$ ), силициев диоксид ( $SiO_2$ ) и графенов оксид (GO). Доказано е, че изследваните наночастици показват активност само срещу Грам-положителни бактерии. Най-цитотоксични за бактериите са Se, следвани от Au-PVP NPs (златни наночастици с поливинилпиролidon) и Au, GO наночастици. Този принос е с практическа насоченост. **Публикация 11 [Г7]**

#### **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.**

Установено е повишаване на съотношението наситени/ненаситени мастни киселини в еритроцитните сенки и на триглицеридите в кръвния серум при пациенти с коронарна артериална болест. Доказана е по-ниска липидна подреденост, която е обратно пропорционална на по-високите нива на триглицеридите. Приносът е от значение за медицинската практика. **Публикация 12 [Г7]**

Изследванията в този раздел са проведени с подходящи физико-химични и биохимични методики, но получените резултати (респективно приноси) засега нямат икономически ефект.

**Приемам направените приноси и смятам, че са лично дело на кандидата. Те имат значение за науката, практиката и отразяват работата на кандидата в конкурса.**

**Критични забележки или препоръки по представените трудове нямам.**

### Заклучение:

След цялостен анализ на научната продукция на кандидата, академичната и професионална дейност: публикации и цитирания, доклади на международни форуми, участие в научни екипи и проекти, смятам, че д-р Хазаросова отговаря на всички изисквания в Правилника към ЗРАС-РБ, ЗРАС-БАН и на ИБФБМИ, БАН за условията и реда на заемане на академичната длъжност „Доцент”.

Представените материали по конкурса, посочените приноси и личните ми впечатления от д-р Русина Лъчезарова Хазаросова ми дават основание за положителна оценка на кандидата и убедено да препоръчам на Научното жури да изготви предложение до Научния съвет на ИБФБМИ, БАН за избора ѝ на академичната длъжност „Доцент”, професионално направление: 4.3 “Биологични науки”.

12. 11. 2024 г.

Подпис:

Проф. Яна Цонева, дбн