

РЕЦЕНЗИЯ

Относно: Конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ в област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт; професионално направление: 7.1. Медицина; научна специалност: Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия), за нуждите на направление „Биологични ефекти на природни и синтетични вещества“ при Институт по Невробиология, БАН, обявен в ДВ брой 94/29.11.2011г.

Рецензент: доц. д-р Диана Димитрова, Национална Спортна Академия «Васил Левски»

За участие в конкурса се явява единствен кандидат д-р Албена Владимирова Александрова, главен асистент от направление „Биологични ефекти на природни и синтетични вещества“ при Институт по Невробиология, БАН.

ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ

Албена Владимирова Александрова е родена на 25.08.1969 г. в гр. София. Веднага след завършването на средното си образование, тя постъпва като технически сътрудник към лаборатория „Бионегетика“ в Институт по физиология (по настоящем Институт по невробиология) на БАН. През 1995 г. завършва с отличен успех СУ „Св. Климент Охридски“, София, със специалност биология и образователно-квалификационна степен магистър, защитавайки дипломна работа на тема „Свободно-радикални процеси, индуцирани от алоксан и ванадий“ в катедра „Биохимия“. Албена Александрова продължава работата си в Института като специалист и впоследствие като научен сътрудник III ст. (1997-2001), II ст. (2001–2006) и I степен, приравнено на главен асистент (от 2006 до сега).

През 2003 г. тя е зачислена за задочен аспирант в Коменския университет в Братислава, където през 2010 г. успешно защитава дисертация на тема „Роля на протеазомите и белтъчното окисление при увреждане на черния дроб, индуцирано от медна интоксикация и исхемия“ и получва образователната и научна степен „доктор“. Експерименталната работата по докторската дисертация е извършена както в лаборатория „Перфузия на органи“ към Словашкия център по органни трансплантации, така и в лаборатория „Свободно радикални процеси“ на ИНБ-БАН.

НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ НА КАНДИДАТА

Гл. ас. Албена Александрова е представила 22 публикации (без включените в дисертационния ѝ труд, които са 6 на брой). Те се разделят както следва:

- Научни статии в списания с ИФ – 16
- Научни статии в списания без ИФ – 6

Всички статии са написани на английски език и са в съавторство. Кандидатката е водещ автор (*corresponding author*) в 13 от тях, в 7 е втори автор, в 9 е трети или последващ автор. Общийт ИФ на представените научни трудове е 14.112, а личният ИФ на А. Александрова е 2.748.

Представени в отделен списък са забелязаните цитирания на 12 публикации (извън тези, включени в дисертационния труд). Броят на цитиранията досега е общо 33, 32 от които са от чуждестранни автори.

Представен е и списък на участията в конгреси, работни срещи и симпозиуми, който включва 20 научни мероприятия (6 в чужбина и 14 в България), на които кандидатката е представяла резултати от своята работа. На Източноевропейския симпозиум „Централна и периферална синаптична трансмисия”, гр. Варна, 2005 г на Албена Александрова е била присъдена Награда за млад учен, Първо място.

Д-р Александрова е член на Българското токсикологично дружество към EUROTOX и активно е участвала в провежданите от дружеството дейности.

В тематично отношение научно-изследователската работа на гл. асистент А. Александрова е свързана с изучаване на ролята на активните форми на кислорода (АФК) и свободно-радикалните процеси, в които те участват. АФК имат голямо значение за поддържане на клетъчната хомеостаза като участват в редица процеси като обновяване на мембранныте клетъчни структури; осъществяване на процеса на апоптоза; осъществяване на неспецифичния имунен отговор срещу инфекции; клетъчна сигнализация и генна експресия; поддържане на окислително-редукционния клетъчен капацитет. Нарушаването на окислително-редукционния баланс на клетъчно ниво, вследствие на процеси с различна етиология, е причина за свръхгенерация на реактивни форми и натрупване на разнообразни токсични продукти. Поради високата си реактивоспособност свободните радикали могат да засегнат всички клетъчни макромолекули – липиди, белъци, нуклеинови киселини и да предизвикат трайни изменения в клетъчните структури и функции. Патогенезата на редица широко разпространени и социално важни заболявания като остри и хронични възпаления; атеросклероза, невродегенеративни заболявания; искемично-реперфузионни състояния; диабет; канцерогенеза и др. се свързва с оксидативния стрес. Затова за нуждите както на терапията, така и на профилактиката на заболяванията, включващи и свободнорадикален механизъм, а също и за оценка на

ефективността от лечението е необходимо подробно изучаване на свободнорадикалните механизми и определянето на специфични биомаркери за регистриране и характеризиране на окислителния стрес в организма.

От представените публикации се вижда, че кандидатката има задълбочени изследвания (работка в чисти системи, *in vitro* и *in vivo*) и сериозни постижения в следните области:

1. Изясняване ролята на металите в патогенезата на диабета.

Установено е, че ванадиевите йони намаляват диабетогенния ефект на алоксана. Получените резултати дават основание да се оправдае терапевтичното използване на ванадия като антидиабетен препарат поради липса на адитивен ефект на комбинацията алоксан/ванадиеви йони върху липидната пероксидация и активността на антиоксидантните ензими, както и намаленото образуване на хидроксилни ($\cdot\text{OH}$) радикали от комбинацията ванадиеви йони/диалурова киселина (статия № 1).

В *in vivo* изследвания за ефекта на алоксана при желязо- и мед-обременени плъхове е установено, че обременяването с мед има положителен ефект (намаляване нивото на кръвната захар). Развива се идеята за наличие на инсулин-подобно действие на медта (статия № 7).

Направени са обхватни проучвания *in vitro* и в чисти системи, генериращи свободни радикали, в присъствие на преходни метали (Fe, Cu), хелатор (EDTA) и редуктор (аскорбат) и техните комбинации, които показват възможните конкуриращи се реакции и изясняват ролята на проучваните метали по отношение на АФК, генериирани в редокс системата алоксан/диалурова киселина (статии № 3, 4, 7, 14).

Изследванията по този проблем са направени във връзка с изпълнение на договор, възложен от НФ „Научни изследвания“. Д-р Александрова е водещ автор на публикациите свързани с патогенезата на диабета (6 бр).

2. Изясняване на ефекта на известни лекарствени средства и новосинтезирани съединения върху антиоксидантния статус на тъкани и органи при различни патологични състояния, свързани с генериране на активни форми на кислорода.

Изследван е антиоксидантния капацитет на впечатляващ брой антихистаминови средства, антидепресанти и редица други лекарствени средства: дезипрамин, пентоксикин, флуоксицин, симетидин, ранитидин, рокстидин, фамотодин, дифенил хидрамин.

За първи път са проучени ефектите на пентоксикилина (статия № 18) и дезипрамина (статия № 20) върху ендогенните нива на неензимните антиоксиданти и

активността на клетъчните антиоксидантни ензими. При модел на карагананово възпаление на лапа на плъх (един от най-често използваните модели за тестване на антиоксидантния капацитет на различни субстанции, включително на лекарства) е установено, че пентоксифилинът има противовъзпалителен ефект и добра антиоксидантна активност, което е в основата на протективното му действие по отношение на предизвиканите от възпалението уреждания на черния дроб. За първи път в направено сравнение между дезипрамина и флуоксетина и е установено, че в системи генериращи АФК флуоксетинът има много по-голям антиоксидантен капацитет (*статия № 20*). Тези изследвания са проведени във връзка с изпълнение на проект по ЕБР с Институт по фармакология, Краков, Полша в рамките на междуакадемично и междуинститутско сътрудничество на тема: „Участие на активни форми на кислорода в ефектите на противовъзпалителни и антидепресантни лекарства” с ръководител ст.н.с. II ст. Маргарита Киркова от НИЗ „Свободно-радикални процеси” към ИНБ.

Получени са оригинални данни за антиоксидантната активност на дифенхидрамин (хистамин H₁-рецепторен антагонист) и фамотидин (хистамин H₂-рецепторен антагонист) като е установена способността им (особено на фамотидина) да улавят свободните радикали и/или да действат като метални хелатори (*статия № 6*). За първи път е установено, че комбинацията на H₂-антагониста с бисмут има по-добър OH – скевинджър ефект от самия антагонист във Фентонова система. Прилагането на други метали - Fe³⁺ и Cu²⁺ индуцира допълнително генерирането на хидроксилни радикали в системата (*статия № 5*).

Освен тестването на известни и прилагани в практиката лекарства, значителна част от изследванията са посветени на изследването на антиоксидантната активност на новосинтезирани субстации. По поръчка на производителя корпорация Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc., Италия, ефектите на новосинтезираното нестероидно противовъзпалително лекарство амтолметин гуацил са сравнени с добре известните препарати от същата група - неселективните индометацин и диклофенак, както и със селективния инхибитор на циклооксигеназа-2 целекоксив. Действието му е изследвано в черен дроб, стомашна и чревна мукоза на здрави животни. Получените резултати определят амтолметин гуацилът като по-толерантен към стомашно-чревния тракт (*статия № 12*), което е от изключително значение за цялостната характеристика на лекарственото средство. При модели на уреждане на стомашно-чревния тракт от индометацин, етанол или тринитробензенсуфонова киселина амтолметин гуацилът нормализира някои от засегнатите параметри, ограничавайки вредното въздействие на

индометацина и етанола. (*статия № 13*). В допълнение е установено, че амтолметин гуацилът има метал-хелиращи свойства, което може да окаже положителен ефект при състояния, свързани с повищена продукция на свободни радикали в организма (*статия № 11*).

Съществена част от работата на д-р А. Александрова е свързана с характеризирането на канабиноидните CB1 рецепторни лиганди: CB1-рецепторен агонист ACEA (арахидонил-2-хлороетил амид) и селективният CB1-рецепторен антагонист SR141716A по отношение на техните антиоксидантни свойства. Прави впечатление направеното всеобхватно проучване, включващо тестиране в чисти системи, *in vitro* и *in vivo* експериментални модели. В химически системи, генериращи хидроксилни радикали, е установено наличие на метал-хелиращи свойства и за двата лиганда, което е от съществено значение за проявата на антиоксидантните им свойства (*статия № 8*). Приложени *in vitro* в мозък на плъх те нямат прооксидантни свойства (*статия № 8*). Изследванията върху здрави животни потвърждават липсата на прооксидантна активност на тези канабиноиди в мозък и черен дроб (*статия № 9*.) При етанол-третирани животни в тези органи е установлен протективен ефект на изследваните тестваните лиганди, което би могло да даде основание за използването на тези вещества като терапевтични средства.

Проучванията на кандидатката в последните години са свързани с изучаването за първи път на възможната антиоксидантна активност на ноцицептина и негови структурни аналоги, в които лизинът на 9-та позиция в молекулата на N/OFG (1-13)NH₂ е заменен с други аминокиселини (диаминопропанова, диаминобутанова, диаминопентанова (орнитин) и канаванин). Установено е, че скъсяването на страничната верига в тази позиция намалява проявеният от N/OFG (1-13)NH₂ инхибиращ ефект по отношение на действието на АФК (супероксидните и хидроксилните радикали) върху маркерните молекули (редукция на нитроблутетразолиума и деградация на дезоксирибозата, съответно), тествано в чисти химически системи (*статия № 19*). В *in vitro* експерименти е установено, че ноцицептиновия фрагмент и орнитиновият аналог имат достоверен протективен ефект както тествани самостоятелно, така и в присъствие на кайнова киселина (*статия № 15*). Задълбочаването на проучването в *in vivo* експерименти е показало, че двата аналoga с най-къси вериги, въведени в мозък на плъх, увеличават, макар и незначително липидната пероксидация без да променят нивото на неензимния антиоксидант – глутатиона и активността на ензимните антиоксиданти – супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза, глутатион редуктаза и свързаната с тях глукозо-б-фосфат дехидрогеназа (*статия № 15, 16, 17, 19*). При модел на индуциран от кайнова

киселина оксидативен стрес всички тествани аналогии въведени един час след прооксиданта понижават липидната пероксидация, а въведени 24 часа по-късно само канаваниновият аналог има такова действие (статья № 15).

Така представени приноси от работата на кандидатката могат да бъдат характеризирани като съществени както в теоретичен, така и в приложен аспект.

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННА ДЕЙНОСТ НА КАНДИДАТА

Албена Александрова има опит в планиране на научната дейност и организиране на работни колективи по изпълнение на поставени задачи. Тя е била ръководител на 2 успешно завършили проекта, финансиирани от НФ"НИ":

- „Значение на метални замърсители на околната среда в свободно-радикални реакции, индуцирани от диабетогения агент алоксан“ Грант MU-B-1001/01. Проектът е завършил с публикуване на 4 статии, за които са забелязани цитирания общо 6 пъти досега.
- „Роля на протеазомите в чернодробни увреждания, индуцирани от оксидативен стрес“ Грант L-1522/05. Проектът е завършил с публикуване на 7 статии, за които са забелязани цитирания общо 17 пъти досега. Тези публикации са в основата на дисертационния труд на кандидатката и не подлежат на рецензиране.

УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ НА КАНДИДАТА

Независимо, че основната трудова заетост на Албена Александрова е в Институт по невробиология, БАН, от 2009 г. тя води упражнения по „Биохимия и Молекулярна биология“ в Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, а от 2010 г. и по „Биохимия“ в НСА „В. Левски“. Педагогическата й заетост е както следва:

- Учебна година 2009-2010 - 270 часа упражнения "Биохимия и Молекулярна биология" в БФ на СУ „Кл. Охридски“;;
- Учебна година 2010-2011 - 270 часа упражнения "Биохимия и Молекулярна биология" в БФ и 50 часа "Биохимия" в НСА „В. Левски“.
- През зимния семестър на учебната 2011-2012 г е провела 360 часа упражнения "Биохимия и Молекулярна биология" в БФ и 40 часа упражнения "Биохимия" в НСА „В. Левски“.

Лични впечатления

Познавам Албена Александрова от постъпването й на работа като технически сътрудник. Още в началните години на нейната трудова дейност тя се проявява като

сериозен и изпълнителен човек с висока отговорност към поставените задачи и умение за колективна работа. С течение на времето тя се разви като добър учен, владеещ обширен набор от рутинни и съвремени методи, без колебание опитващ и прилагащ нови техники и методики. Александрова е висококвалифициран специалист умеещ да извлича информация от научната литература, да организира и провежда научни експерименти, да обобщава получените в хода на работата резултати, да ги тълкува и да представя на научната общност. Тя с готовност споделя опита и знанията си с младите колеги и студентите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главен асистент д-р Албена Владимирова Александрова е изграден учен, с много добра теоретична и методична подготовка, с творчески подход при поставянето и разработването на проучваните проблеми и утвърден авторитет сред международната научна общност. Научните ѝ разработки съдържат оригинални научно-приложни приноси, разширяващи характеристиките на известни лекарствени средства и разкриващи механизмите на действие на потенциални такива, които могат да бъдат полезни като терапевтични средства при лечение на заболявания, свързани със свръхгенериране на свободни радикали. Това определя работата ѝ като актуална и перспективна. Представените статии, публикувани вrenomирани международни списания, както и активното учаие на кандидатката в научни форуми, показващи стремеж към разпространение и утвърждаване на резултатите. Признание за високата научна стойност на разработките са и множеството положителни цитирания. Това ми позволява да определя качеството на работата ѝ като много добро. Кандидатката изцяло отговаря на всички критерии за заемане на академичната длъжност „доцент“ в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника за развитие на Академичния състав на Институт по Невробиология, БАН.

Въз основа на направения анализ, препоръчвам на членовете на специализираното Научното жури да гласуват за присъждане на научното звание „ДОЦЕНТ“ по фармакология към направление „Биологични ефекти на природни и синтетични вещества“ Институт по Невробиология, БАН на главен асистент Албена Владимирова Александрова, доктор.

12.03.2012 г.

гр. София

Рецензент:

доц. д-р Д. Димитрова, доктор