

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
ИНСТИТУТ ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ С ЦЕНТЪР ПО ФИТОХИМИЯ

РЕЦЕНЗИЯ

от

проф. д-р инж. Весела Денева Кънчева

Институт по органична химия с Център по фитохимия – БАН

по конкурс: за заемане на академичната длъжност „професор“ в област 7. „Здравеопазване и спорт“, Професионално направление 7.1. „Медицина“ по научната специалност „Фармакология“ за нуждите на научно направление „Поведенческа невробиология“ в Институт по невробиология при Българска академия на науките и решение на НС на ИНБ, Протокол N 4/28.03.2019, обявен в ДВ, бр. 10/01.02.2019 г.

С Решение на Научното жури Протокол No 1/24.04.2019г. и Заповед на Директора на ИНБ-БАН No 274/ 24.04.2019г. съм избрана за член на научното жури и за изготвяне на рецензия.

1. Лични и професионални данни за кандидата

Доц. д-р Любка Павлова Танчева от Институт по невробиология – БАН, София е единствен кандидат в конкурса. Тя е родена на 26.05.1952г. Завършва висше образование през 1975г., Фармацевтичен факултет, Медицинска Академия, София с мн. добър успех. През 1982г. получава образователната и научна степен „Доктор“ след успешно защитен дисертационен труд на тема „Влияние на хидрокортизона и дезоксикортикостерона върху активността на някои лекарство-метаболизиращи ензимни системи“. От 1987г. досега работи в Институт по невробиология, Българска Академия на науките последователно като, научен сътрудник (асистент, главен асистент) и доцент от 2007г. досега. През периода на своето академично развитие доц. Любка Танчева непрекъснато е повишавала своята квалификация. Провела е

специализации в: Институт по фармакология на Словашката академия на науките, Братислава, Словакия, 1988г. (1 месец); Университет „Фридрих Шилер“, гр. Йена, Германия, 1989г. (1 месец); Институт Фарадей на Кембриджския Университет, Кеймбридж, Великобритания 2009г. (1 месец) и е работила като гостуващ изследовател във Вайцман Институт за наука, Реховот, Израел през 2015г. – 2016г.

Доц. Любка Танчева има богат опит в разработването, управлението и реализирането на проекти. Координатор от страна на България е била на 3 договора и участник в 1 договор по линия на ЕБР за двустранно сътрудничество с Израел (за периодите 2004г. – 2010г., 2018г. – 2020г.). Координатор от страна на ИНБ-БАН е била на 2 проекта с Фонд Научни Изследвания – ДН 03/13/2016 и ДН 03/08/2016 и на работен пакет 4, КД 01-217/30.11.2018г., МОН, 2018г. – 2021г.; участник е от ИНБ-БАН в договор FFNNIPO_12_01230 2014г. – 2017г. Участвала е също така в 3 проекта с МУ-София, МУ-Варна и СУ „Св. Кл.Охридски“ – София, в 9 проекта с ХТМУ и Югозападен Университет „Неофит Рилски“-Благоевград.

Член е на Съюза на учените в България, Българското токсикологично Дружество, Европейското дружество по токсикология, Международното токсикологично дружество, Българското пептидно дружество и World Christian Doctors Network.

2. Общо описание на наукометричните показатели в представените материали

Доц. Любка Танчева представя общо 90 публикации с общ импакт фактор 55.3, които са цитирани 130 пъти и H index 5 (Web of Science). В конкурса за „професор“ участва с 36 публикации, като в 9 от тях е първи автор. От представените за конкурса публикации 25 са в списания с импакт фактор по справка от Web of Science-Thomson Reuters със сумарен IF = 21.1, които не повтарят представените за длъжността „доцент“.

Резултатите от научноизследователската дейност са публикувани в авторитетни международни списания с висок импакт фактор като: *BBA – Molecular Basis of Disease*, (IF=5.725); *Molecules* (IF=3.098);

Journal of Molecular Neuroscience, (IF=2.454); *Phytotherapy Research* (IF=2.397); *Termochimica Acta*, (IF=2.236); *J Therm Anal Calorim*, (IF =1.781).

Представени са общо 120 участия в международни и национални научни форуми.

Обобщената таблица на всички показатели за наукометричните данни на доц. Любка Танчева показва, че тя покрива критериите за група А (Дисертационен труд за ОНС „доктор“ – 50т.) и група В (10 реферирани статии – 100т.) и многократно надвишава критериите за група Г (Публикации в конкурса за „професор“- 354 т. при изискуеми 220т.), група Д (Цитирания – 540т. при изискуеми 120т.) и група Е (Участие/ръководство на научни проекти и защитили докторанти – 605т. при изискуеми 150т.).

От представените документи и справки е видно, че в обявения конкурс доц. Любка Танчева участва с научен актив, който напълно отговаря на изискванията за заемане на академичната длъжност „професор“ според ЗРАСРБ и на Правилника на ИНБ-БАН.

3. Преценка на преподавателската дейност на кандидата.

Давам висока оценка на преподавателската дейност на доц. Любка Танчева. Впечатляващо е желанието ѝ да предаде опита си на по-младите колеги. Научен ръководител е на 5 задочни докторанта всички по „Фармакология“ при ИНБ-БАН, един от които е защитил успешно през 2015г. Обучила е четирима магистри при СУ „Св. Климент Охридски“, защитили отлично дипломните си работи, както и четирима студенти-кръжочници от МУ-София и СУ „Св. Кл. Охридски“. Участвала е и в Менторска програма през 2016г., по която са обучени трима студенти по медицина, МУ-София. Доц. Любка Танчева е провеждала курс лекции и упражнения по „Лекарствена токсикология“ за студенти по фармация, лекции за следдипломна квалификация на магистър-фармацевти върху „Странични и токсични ефекти на лекарствата“ при Фармацевтичен Факултет на МА - София в периода 11.05.1976г. - 01.04.1987г. и в Природо-математическия Факултет на Югозападен Университет „Неофит

Рилски”, Благоевград 2018г. – 2019г.

Издадени са учебници от доц. Л. Танчева, които се ползват от студенти на Медицински Университет - София, Софийски Университет Св. „Кл. Охридски” и Югозападен Университет „Неофит Рилски” – Благоевград.

4. Преценка на научноизследователската дейност на кандидата.

Научноизследователската дейност на доц. Любка Танчева прави впечатление, че е провеждана целенасочено по научна тематика в изключително актуална област, поради което я считам за значима за медицинската наука и практика.

През последните години се обръща специално внимание на социално значими и трудно лечими заболявания на хората, предизвикани от протичането на свободно-радикалови процеси в организма и прилагането на антиоксидантна терапия, която включва укрепване на антиоксидантната защита на организма от вредното влияние на свободните радикали. В същия аспект се дискутира и ролята на оксидативния стрес. Получените резултати от доц. Любка Танчева могат да бъдат използвани за обогатяване на познанието за кислородния и лекарствен метаболизъм в биологичните среди. В научно-приложен аспект могат да улеснят изграждането на ефективни превантивни режими срещу инициране и развитие на болести, свързани с вредното действие на свободните радикали.

Научните и научноприложните приноси от разработките на доц. Л. Танчева могат да бъдат обобщени в следните основни направления:

1. Насочен синтез и лекарствен дизайн за селектиране на биологично активни вещества – *ин витро* и *ин-виво* (статии: 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 25);
2. Невробиологични и психофармакологични изследвания на новосинтезирани аналози върху експериментални модели на социално значими заболявания (статии: 6, 7, 9, 14, 21);
3. Експериментални подходи за протекция и терапия на невродегенеративните заболявания с новосинтезирани вещества

(статии: 11, 14, 15, 18, 21);

4. Мултитаргетни стратегии в третирането на неврогенеративните заболявания с вещества от природен произход (статии: 1, 4, 16, 17, 19, 20, 22, 23);
5. Нови механизми на невродегенеративни процеси и социална изолация (статии: 6, 7, 9, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 23).

Прави впечатление най-големия брой трудовете (12) от първото направление, в които е представен насочен синтез и лекарствен дизайн на L-валинови пептидомиметици (P-6 и M-6), канаванинови и невротензинови аналози, както и нови производни на галантамина и амантадина. Получени са значими по-добри ефекти на новосинтезираните P-6 и M-6 върху паметовите функции при гризачи и са дискутирани свързаните с тях нива на невромедиатите серотонин и ацетилхолин в мозъка. Представени са оригинални данни, показващи значимо аналгетично действие и повлияване паметта и обучението от канаванинови и невротензинови аналози върху експериментални гризачи, както и способността им да преминават по-лесно клетъчно-мозъчната бариера в сравнение с референтния невротензин. С прилагане на молекулен докинг са получени нови резултати за свързването им с три типа невротензинови рецептори. За първи път са установени токсични и когнитивни ефекти на нови производни на галантамин и амантадин при опити върху гризачи. Установени са промени в невромускулната координация и поведението върху метаболизма на моделни субстрати. Авторите успяват да установят разнопосочни ефекти на амантадина и галантамина по отношение на тяхната антиоксидантна и антихолинестеразна активност *ин витро* и *ин vivo* в мозък. Получените нови данни показват, че галантаминовите производни подобряват паметта при плъхове, което е съчетано със значимо инхибиторно действие върху мозъчната антихолинестеразна активност, докато амантадиновите производни показват умерена антиоксидантна активност.

Давам висока оценка на изследванията и получените резултати в направление 2, в което посредством експериментални модели на социално значими заболявания (агресия, социална изолация и аутизъм)

са изследвани нови производни на валина и невротензина. Върху модел на агресия, предизвикана от социална изолация за първи път е показано, че двата новосинтезирани изомерни L- валинови пептидомиметика M-6 и P-6 модулират променените паметови функции при агресивни гризачи, като ефектът им зависи от пола и социалната изолация на животните. Показано е за първи път, че M-6 повишава мозъчните нива на серотонина, а P-6 проявява противоположен ефект. Демонстрирано е за първи път, че невромодулиращите ефекти на P-6 корелират с ефектите му върху паметта на агресивни плъхове. Установени са различия при психофармакологичните и невромодулаторни ефекти на M-6 и P-6, като тези ефекти са по-силно изразени върху животни с модел на агресивно поведение.

Съвместно с колеги от Аризон Институт по невробиология на Вайцман институт за наука в Израел е установено за първи път наличието на значими ефекти на новосинтезиран аналог HT4 върху социалната активност на две линии мишки (C57BL/6 и BTBRT) посредством тестове за социално поведение и социална новост.

В направление 3 са представени нови протективни ефекти на два новосинтезирани аналога HT2 и HT4 върху нарушена моторна координация и паметта при експериментален модел на Паркинсонова болест при плъхове. Наблюдаван е техния по-силен невропротективен и невромодулаторен ефект от референта невротензин, както и увеличено съдържание на допамин в мозъка на плъхове с експериментален модел на Паркинсонова болест. Ефектът на HT4 е по-силен от този на HT2.

Установено е, че новият амантадинов аналог (Амантир) проявява невропротективен и терапевтичен ефект с подобрени невробиологични и биохимични ефекти върху токсин-индуциран модел на Паркинсонова болест при плъхове. Дискутирано е, че ефектите на новата молекула са съизмерими с тези на амантадина, но в значително по-ниски концентрации (около 2.5 пъти по-ниски от референта), която проявява и по-ниска токсичност от амантадина. Антипаркинсоновият ефект на новата молекула се свързва от авторите отчасти с нейните антиоксидантни свойства. Давам висока оценка на тези изследвания и на получените

резултати. Трябва да се отбележи, че резултатите относно новия амантадинов аналог са обобщени и е подадено съвместно предложение за патент от Института по невробиология – БАН и Югозападния Университет в Благоевград.

Направление 4 представя интересни нови резултати за третирането на невродегенеративни заболявания с вещества от природен произход. Получени са нови данни за защитните ефекти на монотерпена Миртенал върху паметовите функции на гризачи с модел на деменция от Алцхаймеров тип и способността му да забавя развитието на болестта. Антиоксидантната и антихолинестеразна активности на Миртенала са сравними с тези на използваните референти липоева киселина и галантамин, като механизмът му на действие е комплексен.

За първи път е установено подобряване на паметта от елагова киселина върху експериментална деменция, както и на инхибиращия ѝ ефект върху активността на ацетилхолинестеразата в мозъци на дементни гризачи. Показано е, че защитният ефект на елаговата киселина се засилва в условия на скополамин-предизвикан оксидативен стрес в мозъка.

Установени са и антиоксидантни механизми в невропротекторното действие на липоевата киселина при плъхове в експериментална деменция, предизвикана от скополамин. Липоевата киселина намалява оксидативните увреждания, възстановява нивата на глутатиона и активността на каталазата и супероксидисмутазата в три мозъчни структури, свързани с паметта (префортален кортекс, хипокамп и стриатум).

Давам висока оценка на направеното сравнение за първи път на ролята на 3 природни био-антиоксиданта с различна химична структура върху експериментален модел на Паркинсонова болест, индуцирана с 6-OHDA върху плъхове. Демонстрирано е, че елаговата киселина, липоевата киселина и миртеналът значително намаляват оксидативните нарушения, като миртеналът показва най-силен протективен ефект. По отношение увеличените нива на допамина в мозъка от трите био-антиоксидантна най-силен е ефекта на миртенала. Установено е, че и трите био-

антиоксиданта имат по-силно подобряващо действие върху паметта и моторната координация при плъхове с Паркинсонова болест, отколкото здрави животни.

Давам много висока оценка на направените изследвания в направление 5 върху механизмите на невродегенеративните процеси и социалната изолация. За първи път е изследваната динамиката в способността на мозъчната пластичност да се възстановява спонтанно във времето като са регистрирани ранни и късни промени в паметовата функция на животни, предизвикани от скополамин.

Установени са нови зависимости между изследваните промени в оксидативния статус, антихолинестеразна активност и нивата на невромедиаторите в мозъчните структури, свързани с паметта, пространствената ориентация и моторна координация при невродегенеративните процеси.

Съвместно с колеги от ИОХЦФ-БАН (проф. Павлина Долашка) е установена промяна на протеомната карта на хипокампа при здрави и дементни животни като корелацията между поведенчески, биохимични и протеомни параметри позволяват да се направят нови заключения относно възстановяването на мозъчната пластичност, обратимостта на уврежданията и механизмите на невродегенеративния процес.

Изключително важно е изследването, свързано с агресията и ранната социална изолация. Приносен характер имат получените данни, че социалната изолация в комбинация с лишаване от майка при подрастващи плъхове от двата пола води до влошаване на поведенческите параметри.

За първи път е доказано, че модуляцията на паметовите функции при агресивни животни е зависима от пола и социалната изолация на животните, което демонстрира сложното взаимодействие между биологични, химични и социални фактори.

В материалите по конкурса е представен и монографичен труд на тема: *"Лекарствен метаболизъм и оксидативен стрес при грипна вирусна инфекция. Експериментални подходи и антиоксидантна защита"*, издателство на Българска академия на науките, София, 2019г., 112 стр.

В монографичния труд е разгледано съвременното състояние на проблема като могат да бъдат изведени следните акценти:

- Лекарствен метаболизъм и свободно-радикалови процеси
- Биологична роля и значение на лекарствения метаболизъм
- Промени в лекарствения метаболизъм при оксидативен стрес
- Грипна вирусна инфекция и свободно-радикалови процеси
- Промени в лекарствения метаболизъм при грипна вирусна инфекция

След задълбочен анализ на състоянието на проблема, авторката обръща внимание на факта, че грипната инфекция като остро респираторно заболяване има важно значение за човешката патология и по-нови изследвания го причисляват към групата на т.нар. „свободно-радикалови“ болести. Неотслабващият интерес на изследователите към това масово заболяване е обяснено с все още неизяснените теоретични аспекти/механизми на действие и връзката между процесите, както и чисто практичното им значение за лечението на това заболяване.

Доц. Танчева правилно се насочва към изследване ефекта на ендогенни антиоксиданти (природни и синтетични), тъй като е известно, че те са ефективни в преодоляването на оксидативния стрес. Изследванията на авторката показват значим превентивен ефект на витамин Е, бутилхидрокситолуен (ВНТ) и флавоноиди в хода на експериментална грипна инфекция. И макар механизма им на действие да се свързва с тяхната антиоксидантна активност, авторката правилно заключава, че това не обяснява всичките аспекти на тяхната разнообразна биологична активност. Заключение на авторката е, че промененият от грипната инфекция лекарствен метаболизъм е една от главните причини за увеличената лекарствена токсичност в инфектиран организъм, регистрирана както в клинични, така и в експериментални условия.

Авторката си поставя две основни цели:

А. Да се прогнозира, избегне и коригира променения от грипната инфекция метаболизъм, респ. фармакологични и токсични ефекти на лекарства, прилагани често в хода на грипна инфекция;

Б. Да се изследва ефективността на някои природни антиоксиданти (витамини, флавоноиди и полифенолни продукти) и техни комбинации при грипна инфекция, както и възможните механизми на антиоксидантна протекция при оксидативен стрес.

Установено е, че в хода на грипната инфекция се повишава концентрацията както на първичните, така също и на вторичните продукти на пероксидното липидното окисление (ПОЛ). Най-силен е про-оксидантният ефект в черния дроб, но най-бърз и динамичен е ефекта в белия дроб. Авторката установява промени и в антиоксидантната активност (АОА) в хода на грипната инфекция. Намерена е добре дефинирана математична корелация между вирусологичните параметри и продуктите на ПОЛ и АОА между процесите в черния и белия дроб. Анализът на изследваните зависимости между параметрите на грипната вирусна инфекция – вирусологични и токсико-биохимични (ПОЛ и АОА) в белия и черния дроб, дават основание да се предположи, че натрупването на интермедиати от свободно-радикаловите процеси е отговорно за наблюдаваните увреждания в органите и смърт при животните в по-голяма степен, отколкото ефектът на грипния вирус *per se*.

Авторката заключава, че регистрираният мощен оксидативен стрес, съпровождащ грипната инфекция, очевидно е основен и ключов механизъм на увреждащото действие върху структурата и функциите на чернодробните клетки, включително и лекарствено-метаболизиращия им капацитет. И макар предизвиканото от АФК увреждане на мембраните и мембранно-свързаните ензими да е само една (не и единствена) причина, се счита, че то е важен базисен механизъм, отговорен за наблюдавания потиснат лекарствен метаболизъм в хода на грипната инфекция.

Давам висока оценка на работата на авторката по прилагане на вит. Е и вит. С самостоятелно и в комбинации. Установен е силен възстановяващ ефект на витамин Е, който е силно изразен при инфектирани с грип и липсва при здрави животни. Авторката правилно заключава, че установените от тях по-нисък вирусен титър в белия дроб на третирани с вит. Е животни не би могъл да бъде обяснен само с антиоксидантните му

свойства. Изказана е хипотезата, че е възможно той да действа до голяма степен и като имуномодулатор, намаляващ продукцията на противовъзпалителни цитокини и липидни медиатори. Наблюдаван е по-силен защитен ефект на липофилния вит. Е в сравнение с този на хидрофилния вит. С, което е в съгласие и с други изследвания.

Комбинацията на вит. Е с вит. С е показала по-силен защитен ефект върху процесите на ПОЛ и лекарствения метаболизъм в сравнение със самостоятелното им прилагане. Наблюдаваните ефекти се дължат на многократно доказан синергизъм между двата антиоксиданта.

Изследван е ефекта също така и на флавоноидите-кверцетин и рутин. С-редуктазата е инхибирана близо 3 пъти от кверцетина и 4 пъти от рутина. Наблюдаван е във всички случаи по-слаб ефект на кверцетина от този на рутина. Разликата в ефектите на изследваните флавоноиди в здрави и болни животни според авторката следва да се търси в променената фармакокинетика и фармакодинамика на изследваните монооксигеназни субстрати в инфектираното от грипния вирус тяло.

Приложен е и полифенолен комплекс, изолиран от *Geranium sanguineum* L (ПФКЗ). Установен е ясно изразен протективен ефект върху инфектирани животни както в бял, така и в черен дроб. Авторката заключава, че защитният ефект може да се дължи на комбинирането на повече от една биологични активности на препарата – селективно и специфично противовирусно действие, неспецифична вирусна активизираща активност, неселективно имуномоделиращо действие и някои фармакологични и биологични свойства, известни за природните полифеноли, като белтък-свързваща и антиоксидантна активност.

Независимо от комплексните и недокрай изяснени механизми, по които ПФКЗ упражнява своето убедително защитно действие срещу грипната вирусна инфекция, авторката счита, че ПФКЗ може да е полезен при профилактиката и лечението на грипна вирусна инфекция.

Забележки и препоръки:

Искам да направя някои забележки и препоръки по представения текст в монографичния труд. Може би те идват от превода на български от

английски.

Но на български е коректно да се каже „свободно-радикалови процеси“, а не „свободно-радикални процеси“.

На стр. 29- е написано „ ...витамин Е /а-, b-, g- и d-токоферол/“, което не е коректно- трябва да бъде „ α -, β -, γ -, δ - токоферол“.

На стр. 30 – написано е за синглетен кислород и хидропероксид „ $1O_2$, H_2O_2 “ – трябва да бъде „ 1O_2 , H_2O_2 “.

На стр. 36 – е написано „Поради своята полифенолна природа, флавоноидите често проявяват силни антиоксидантни свойства, подобни на природния антиоксидант – токоферол, с когото те са структурно подобни и могат да го заместят с антиоксидантното си действие в някои моделни системи.“ Не е записано, но вероятно авторката има предвид алфа-токоферол. Флавоноидите не са структурно подобни с алфа-токоферола. Единствената прилика е, че са фенолни антиоксиданти, но алфа-токоферола има само едно фенолно ядро, хроманов пръстен и дълга странична верига от 16 въглеродни атома, докато флавоноидите имат три ядра, няколко фенолни групи и нямат странична дълга верига. Механизмът на действие също е различен, така, че това съждение според мен не е коректно. Флавоноидите могат да заместят токоферола, но не са структурно подобни.

На стр. 39- е написано „ Някои изследователи прилагат синтетичния аналог на алфа-токоферола бутилхидрокси-толуен (ВНТ) при експериментални грипни инфекции.“

Бутилхидрокситолуена е синтетичен антиоксидант, но не е аналог на алфа-токоферола. Синтетичният аналог на алфа-токоферола е Хроман С1, синтезиран от колеги от Руската академия на науките, в който дългата странична верига на алфа-токоферола е заменена с метилна група.

На стр. 58 – е написано „ ...натрупването на свободно-радикални интермедианти...“ Според мен трябва да бъде: „натрупването на интермедиати от свободно-радикалови процеси“.

На стр. 68 – „...способността на вит. С /разположен във водната фаза/ да рециклира витамин Е /разположен в мембраните...“. По-коректно е да се каже „регенерира“, а не „рециклира“, тъй като се има предвид, че се възстановява молекулата на токоферола.

На стр. 74 – „...превантивния ефект на ПФКЗ се дължи на инхибиция на репродукцията на грипни вируси...“. По-коректно е да се каже „инхибиране“, а не „инхибиция“.

Препоръчвам на доц. Танчева да използва тези термини при обучението на студенти и докторанти.

Заклучение:

Като имам предвид всичко казано до тук, цялостното ми впечатление от документите, представени по конкурса, както и личните ми впечатления съм убедена, че доц. Любка Танчева отговаря на изискванията за ЗРАСРБ и на специфичните изисквания на ИНБ-БАН за заемане на академичната длъжност „професор“. Тя е изграден и авторитетен учен с ясно изразен собствен научен облик, с достатъчна по обем научна, научноприложна и преподавателска дейност, а резултатите от научните разработки са значими за медицинската наука и практика. Въз основа на всичко това с убеденост препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на академичната длъжност „професор“ по научната специалност „Фармакология“ на доц. Любка Павлова Танчева в ИНБ-БАН.

27.05.2019 г.

Рецензент:



(проф. д-р инж. Весела Кънчева)