

СТАНОВИЩЕ

на доц. д-р Петя Николова Купенова-Шербанова, дм, Медицински Университет-София, резервен външен член на научното жури, назначено със заповед № 20/28.02.2022 на Директора на ИНБ-БАН, във връзка с в конкурс за заемане на академичната длъжност "Доцент", обявен в бр. 107 на Държавен вестник от 16.12.2021г., в Професионално направление 4.3 Биологически науки по научната специалност „Физиология на животните и човека” за нуждите на научно направление „Синаптична сигнализация” в Институт по невробиология при Българска академия на науките.

Становището е изготвено съгласно Закона и Правилника за развитие на академичния състав в Република България и Правилниците за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Българската академия на науките и в Института по невробиология към Българската академия на науките.

За участие в конкурса са подадени документи от един кандидат – **главен асистент Мария Иванова Лазарова, дб.**

БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

Гл. ас. Мария Лазарова е родена през 1975 в гр. Пазарджик. През 1993 г. завършва Математическата гимназия в Пазарджик. Висшето си образование завършва през 1998 г. в Биологическия факултет на СУ “Св. Климент Охридски” - специалност “Молекулярна биология”. Специализира “Физиология на животните и човека” и получава степента магистър. През 2018 г. придобива научната и учебна степен „доктор“ с тема на докторската дисертация “Невромодулаторни и протективни ефекти на вазоактивния интестинален пептид“. През 2018 г. е постдокторант в Института по невробиология към БАН.

Научната кариера на Мария Лазарова протича изцяло в Института по физиология, понастоящем Институт по невробиология на БАН, като от 1998 до 1999 г. е специалист-биолог, от 1999 до 2001 г. е научен сътрудник III степен, от 2001 до 2008 г. е научен сътрудник II степен, от 2008 до 2015 г. е научен сътрудник I степен, от 2015 до 2019 г. е асистент, а от 2019 г. и досега е главен асистент. Има две специализации - в Института по експериментална медицина на Унгарската академия на науките и в Тракийския университет в Одрин, Турция.

НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Научно направление и резултати. Най-голямата част от научните изследвания на Мария Лазарова засягат синаптичното предаване в стриатума и хипокампа в норма и при модели на невродегенеративни заболявания. Две от работите са основно теоретични и в тях се изясняват взаимодействия между глутаматергичното и холинергичното предаване в стриатума и хипокампа, както и модулиращото влияние на соматостатина върху освобождаването на ацетилхолин в тези структури, като е предложена хипотеза за връзките между невроните, видовете и местоположението на рецепторите за посочените медиатори.

Много по-голяма част от изследванията са не само с научен, но и научно-приложен характер. При тях на основата на животински модели на заболявания с голяма социална значимост, като болестта на Паркинсон и болестта на Алцхаймер, се тестват възможните протективни ефекти на редица ендогенни и екзогенни вещества, като се проследяват влиянията им върху развитието и протичането на тези невродегенеративни заболявания. Синтезирани са и са тествани аналози на невромедиатори, като невротензин, или на лекарства с известен механизъм на действие, като галантамин и амантадин, в търсене на

продукти с голяма ефективност и по-малка токсичност, които да бъдат евентуално използвани в клиничната практика.

По отношение на болестта на Паркинсон са тествани два аналога на невротензин с по-силно протективно действие от невротензина, както и четири аналога на амантадин. Голям успех е синтезирането на аналога Tyrosinyl-amantadine (Tyr-Am), чийто невропротективен и терапевтичен ефект се проявява в 2.5 пъти по-малка доза от тази на амантадина и който показва по-ниска токсичност. Tyr-Am има и антивирусна активност по отношение на грипния вирус А, като показва ниска цитотоксичност. Тези качества са защитени пред Патентното ведомство на Република България и препаратът е патентован с възможност за използването му като антивирусно средство и средство за превенция и лечение на заболявания, свързани с нарушение на биосинтезата и екскрецията на допамина. Освен ефектите на посочените аналози са изследвани и протективните ефекти на някои естествени биооксиданти: елагова киселина, липоева киселина и миртенал, като са проучени както ефектите им върху симптомите на болестта на Паркинсон, така и ефектите им върху допаминовите нива. Показана е хемисферна латерализация на ефектите им. Установен е протективният ефект от претретиране с мелатонин по отношение развитието на болестта на Паркинсон, а при вече развито заболяване са показани благоприятни ефекти на мелатонина върху паметта и двигателните смущения. Показани са ефектите на мелатонина върху нивата на допамина и ацетилхолина в мозъка.

При експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип са тествани четири новосинтезирани аналози на галантамина. Показани са ефектите им по отношение симптомите и биохимичните промени при този вид деменция. Като съединения с по-малка токсичност, аналозите на галантамина могат да бъдат обмисляни като средства за лечение на болестта на Алцхаймер. Проучен е ефектът от прилагане на природния антиоксидант липоева киселина при експериментален модел на болестта на Алцхаймер, като е показано, че благоприятните ефекти от прилагането ѝ не се дължат само на антиоксидантното ѝ действие, но и на антихолинестеразната ѝ активност и на повлияването на нивата на моноамините. Получени са данни за благоприятния ефект от перорално приложение на екстракт от охлюви върху паметта при гризачи с експериментален модел на деменция. Изследвани са и други ефекти на екстракта от охлюви – в комбинация с различни фитодобавки той ускорява зарастването на рани на кожата.

Освен изследванията, проведени „ин vivo“, има и такива, проведени „ин vitro“, каквото е изследването на ефекта на грелина върху съкращенията на гладката мускулатура на пикочния мехур. Показано е, че грелинът самостоятелно няма ефект върху тези съкращения, но модулира съкращенията, предизвикани от ангиотензин II. Направено е предположение за наличие в пикочния мехур на рецептори за грелин, които имат трансдукционен механизъм, различен от този на рецепторите в храносмилателния тракт.

Кандидатката Мария Лазарова е приложила концепция за бъдещото развитие на експерименталната работа в научното звено, в което работи, от която си личи, че тя има идеи за по-нататъшно методично обновяване и концептуално развитие на научното направление.

Публикации и цитирания. За удостоверяване на научната активност са представени 26 статии, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световни бази данни. Според данните от автобиографията, кандидатката има и над 82 участия в научни форуми в страната и чужбина и над 60 цитирания. Кандидатката участва в конкурса с 16 публикации извън тези, свързани с дисертационния труд, и 35 цитирания, както и с един официално признат патент. Много от работите са публикувани в списания с висок импакт фактор, напр. Antioxidants - IF 6.31, Journal of Alzheimer's Disease - IF 4.47, Neurochemistry International - IF

3.92, Journal of Molecular Neuroscience - IF 3.44, Brain Sciences - IF 3.39. От представените за участие в конкурса публикации, 4 бр. са публикувани в списания, попадащи в първия квартил Q1 на JCR, или SJR, 6 бр. - в Q2, 3 бр. - в Q3 и 4 бр. – в Q4. Работите са многократно цитирани - *h index* = 6. Броят точки за оценка на публикациите покрива минималните национални изисквания и тези на ИНБ-БАН за заемане на академичната длъжност „доцент“, пресметнато както за група показатели В (публикации, посочени като хабилитационен труд, необходими 100 т., реално постигнати 100 т.), така и за група показатели Г (публикации извън хабилитационния труд, необходими 220 т., постигнати 223 т.). Точките за цитиранията на публикациите също покриват изискванията, съответно по показателя в група Д (цитирания в научни издания, необходими 60 т., постигнати 70 т.).

Проекти. Въпреки че участието в проекти не е задължително изискване за покриването на минималните национални изисквания, бих искала да посоча активната дейност на Мария Лазарова по редица проекти – 5 проекта, финансирани от Националния фонд „Научни изследвания“, един проект, финансиран от Югозападния Университет „Неофит Рилски“, един проект, финансиран от Министерството на образованието и науката, както и един съвместен международен проект между БАН и Университета на Тел Авив, Израел. За проекта, финансиран от Министерството на образованието и науката, през 2005 г. Мария Лазарова е получила първа награда за младежки проект.

Членство в професионални организации: Гл. ас. Мария Лазарова е член на следните научни организации: от 2016 г. - член на Българското дружество по физиологични науки, от 2018 г. - член на Българското пептидно дружество.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

От представените документи е видно, че гл. ас. Мария Лазарова е изграден научен работник със значими постижения в областта, в която работи, доказала се със своите публикации, цитирания и признат патент за продукт с терапевтичен потенциал. Тя има ясна визия за бъдещото развитие на научната и научно-приложна дейност на звеното, в което работи и потенциал да ръководи колектив от по-млади научни работници. Наукометричните ѝ показатели покриват напълно минималните национални изисквания и тези на ИНБ-БАН към научната и преподавателската дейност на кандидатите за заемане на академичната длъжност „доцент“.

Изказвам убедено своето ПОЛОЖИТЕЛНО становище за това гл. ас. Мария Лазарова да заеме академичната длъжност „Доцент“ по Професионално направление 4.3 Биологически науки по научната специалност „Физиология на животните и човека“ за нуждите на научно направление „Синаптична сигнализация“ в Институт по невробиология при Българска академия на науките.

24.04.2022г.

Член на Научното жури:

Гр. София

/доц. д-р Петя Николова Купенова-Шербанова, дм/

SCIENTIFIC OPINION

By Assoc. Prof. Petia Nikolova Kuppenova-Sherbanova, PhD, a reserve external member of the scientific jury, appointed by order № 20 / 28.02.2022 of the Director of INB-BAS, in connection with a competition for the academic position of "Associate Professor", announced in issue 107 of the State Gazette of 16.12.2021, in Professional field 4.3 Biological sciences in the scientific specialty "Animal and human physiology" for the needs of the scientific field "Synaptic signaling" at the Institute of Neurobiology at the Bulgarian Academy of Sciences.

The opinion is prepared in accordance with the Law and the Regulations for the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations on the terms and conditions for obtaining scientific degrees and holding academic positions at the Bulgarian Academy of Sciences and the Institute of Neurobiology at the Bulgarian Academy of Sciences.

For participation in the competition, documents have been submitted by one candidate - **Chief Assistant Maria Ivanova Lazarova, Ph.D.**

BIOGRAPHICAL DATA AND CAREER DEVELOPMENT

Ch. Assistant Professor Maria Lazarova was born in 1975 in Pazardzhik. In 1993 she graduated from the Mathematical High School in Pazardzhik. She graduated in 1998 from the Faculty of Biology at Sofia University "St. Kliment Ohridski" - specialty "Molecular Biology". She specialized in "Animal and Human Physiology" and received a master's degree. In 2018 she obtained the scientific and educational degree "Doctor" with the topic of her doctoral dissertation "Neuromodulatory and protective effects of vasoactive intestinal peptide". In 2018 she was a postdoctoral fellow at the Institute of Neurobiology at the Bulgarian Academy of Sciences.

Maria Lazarova's scientific career took place entirely at the Institute of Physiology, now the Institute of Neurobiology of the Bulgarian Academy of Sciences. From 1998 to 1999 she was a specialist-biologist, from 1999 to 2001 she was a research associate III degree, from 2001 to 2008 she was a research associate II degree, from 2008 to 2015 she was a research associate I degree, from 2015 to 2019 she was an assistant, and from 2019 until now she is a chief assistant. She has two specializations - at the Institute of Experimental Medicine of the Hungarian Academy of Sciences and at the Thracian University in Edirne, Turkey.

RESEARCH ACTIVITY

Scientific field and results. Most of Maria Lazarova's research concerns synaptic transmission in the striatum and hippocampus in the normal brain and in models of neurodegenerative diseases. Two of the studies are mainly theoretical and clarify the interactions between the glutamatergic and cholinergic transmission in the striatum and hippocampus, as well as the modulating effect of somatostatin on the release of acetylcholine in these structures. A hypothesis about the connections between neurons, types and locations of the receptors for the above-mentioned neurotransmitters has been proposed.

Most of the research is not only scientific, but scientific and applied. Based on animal models of diseases of great social significance, such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease, the possible protective effects of a number of endogenous and exogenous substances have been tested by following how these substances affect the development and course of the neurodegenerative diseases. Analogues of neurotransmitters, such as neurotensin, or drugs with a known mechanism of

action, such as galantamine and amantadine, have been synthesized and tested in search of highly effective and less toxic products to be used in clinical practice.

Regarding Parkinson's disease, two neurotensin analogues with a stronger protective effect than neurotensin were tested, as well as four amantadine analogues. A great success is the synthesis of the analogue Tyrosinyl-amantadine (Tyr-Am), whose neuroprotective and therapeutic effect is manifested in 2.5 times lower dose than that of amantadine and which shows lower toxicity. Tyr-Am also has antiviral activity against influenza A virus, showing low cytotoxicity. These characteristics have been registered with the Patent Office of the Republic of Bulgaria and the substance has been patented with the possibility of its use as an antiviral agent and for prevention and treatment of diseases associated with impaired biosynthesis and excretion of dopamine. In addition to the effects of these analogues, the protective effects of some natural biooxidants have been studied: ellagic acid, lipoic acid and mirtenal, and their effects on Parkinson's disease symptoms and dopamine levels have been studied. Hemispheric lateralization of their effects has been shown. The protective effect of melatonin pretreatment for the development of Parkinson's disease has been established, and, in a case of already developed disease - beneficial effects of melatonin on memory and motor disorders have been demonstrated. The effects of melatonin on dopamine and acetylcholine levels in the brain have been shown.

In an experimental model of Alzheimer's dementia, the effects of four newly synthesized galanthamine analogues on the symptoms and biochemical changes in dementia have been tested. As less toxic compounds, galantamine analogues may be considered as agents for the treatment of Alzheimer's disease. The effect of the natural antioxidant lipoic acid in an experimental model of Alzheimer's disease has been studied, and it has been shown that the beneficial effects of its use are due not only to its antioxidant action but also to its anticholinesterase activity and changes in monoamine levels. Data on the beneficial effect of oral administration of snail extract on memory in rodents with an experimental model of dementia have been obtained. Other effects of the snail extract have also been studied – it has been shown that, in combination with various phytonutrients, it accelerates the healing of skin wounds.

In addition to the “in vivo” studies, there are also “in vitro” studies, such as the investigation of the effect of ghrelin on bladder smooth muscle contractions. Ghrelin alone has been shown to have no effect on these contractions, but to modulate angiotensin II-induced contractions. The presence of ghrelin receptors in the bladder, which have a transduction mechanism different from that of the receptors in the digestive tract, has been suggested.

The candidate Maria Lazarova has applied a concept for the future development of the experimental work in the department where she works, which shows that she has ideas for further methodological renewal and conceptual development of the scientific field.

Publications and citations. To certify the scientific activity, 26 articles were presented, published in scientific journals, referenced and indexed in world databases. According to the data from the CV, the candidate has also more than 82 participations in scientific forums in the country and abroad and more than 60 citations. The candidate participates in the competition with 16 publications other than those related to the dissertation, and 35 citations, as well as one officially recognized patent. Many of the works have been published in journals with a high impact factor, e.g. Antioxidants - IF 6.31, Journal of Alzheimer's Disease - IF 4.47, Neurochemistry International - IF 3.92, Journal of Molecular Neuroscience - IF 3.44, Brain Sciences - IF 3.39. From the publications presented for the competition, 4 have been published in journals falling in the first quartile Q1 of JCR or SJR, 6 are falling in Q2, 3 - in Q3 and 4 - in Q4. The works are cited many times - *h index* = 6. The number of points for evaluation of publications covers the minimum national requirements and those of INB-BAS for holding the academic position "Associate

Professor", calculated for both the group of indicators „B“ (publications listed as habilitation work; required 100 points, actually achieved 100 points), and group of indicators „Г“ (publications other than the habilitation work; required 220 points, achieved 223 points). The points for citations of publications cover the requirements of the respective group of indicators „Д“ (citations in scientific journals; required 60 points, achieved 70 points).

Projects. Although participation in projects is not a mandatory requirement for meeting the minimum national requirements, I would like to point out the active work of Maria Lazarova on a number of projects - 5 projects funded by the National Research Fund, one project funded by the Southwestern University "Neofit Rilski “, one project funded by the Ministry of Education and Science, as well as a joint international project between BAS and the University of Tel Aviv, Israel. For the project, funded by the Ministry of Education and Science, in 2005 Maria Lazarova was awarded first prize for a project of a young scientist.

Membership in professional organizations: Ch. Assistant Professor Maria Lazarova is a member of the following scientific organizations: since 2016 - a member of the Bulgarian Society of Physiological Sciences, since 2018 - a member of the Bulgarian Peptide Society.

CONCLUSION:

From the presented documents it is evident that Ch. Assistant Professor Maria Lazarova is a researcher with significant achievements in her research field, proven by her publications, citations and a recognized patent for a product with therapeutic potential. She has a clear concept for the future development of the scientific and scientific-applied activity of the department where she works and the potential to lead a team of younger researchers. Its scientometric indicators fully cover the minimum national requirements and those of INB-BAS to the scientific and teaching activities of the candidates for the academic position "Associate Professor".

I declare my convinced POSITIVE opinion on this Ch. Assistant Professor Maria Lazarova to take the academic position of "Associate Professor" in Professional Field 4.3 Biological Sciences in the scientific specialty "Animal and Human Physiology" for the needs of the scientific field "Synaptic Signaling" at the Institute of Neurobiology at the Bulgarian Academy of Sciences.

24.04.2022

Member of the Scientific Jury:

Sofia

/Assoc. Prof. Petia Nikolova Kuppenova-Sherbanova, MD, PhD/