

## СТАНОВИЩЕ

от доцент д-р Полина Петкова-Кирова, Институт по невробиология, БАН, София

по конкурс за заемане на академичната длъжност "Доцент" по научна специалност "Физиология на животните и човека" за нуждите на Направление "Синаптична сигнализация" към Институт по Невробиология, БАН, обявен в ДВ. бр. 107 от 16.12.2021г.

За участие в конкурса са подадени документи от единствен кандидат, гл.ас. д-р Мария Лазарова

Д-р Мария Лазарова е родена на 18 януари 1975г. в град Пазарджик. Завършва математическа гимназия в Пазарджик, профил „Биология“ през 1993, а през 1998-Биологически факултет на СУ “Св. Кл. Охридски“, специалност „Молекулярна биология“ с магистърска степен по физиология на животните и човека. През 1998 д-р Мария Лазарова постъпва като специалист-биолог в Институт по физиология при БАН, понастоящем Институт по невробиология, а през 1999, 2001 и 2008 година заема последователно длъжностите научен сътрудник III, II и I степен. От 2015 година е асистент, като след успешна защита на дисертационен труд на тема “Невромодулаторни и протективни ефекти на вазоактивния интестинален пептид“ през 2018 година ѝ е присъдена образователната и научна степен „доктор“ по научната специалност „Физиология на животните“. От 2019 година кандидатката е главен асистент в Институт по невробиология, БАН.

Д-р Лазарова има 23 години трудов стаж по специалността, придобит в Институт по невробиология, БАН и по време на две специализации: през 2004 за месец в Институт по експериментална медицина, Унгарска академия на науките и през 2018 за седмица в Тракийски университет, Одрин, Турция. Научните ѝ резултати са представени в 26 публикации с общ импакт фактор 42.49 и цитирани над 60 пъти, като хирш индексът на кандидатката е 6. Д-р Лазарова е участвала в 8 проекта, един от които, международен, по договор за двустранно сътрудничество между Българска академия на науките и Университета на Тел Авив, Израел и 7 национални, финансирани от Фонд „Научни изследвания“, Министерство на образованието и науката и Югозападен университет „Неофит Рилски“, като за проект на тема „Ефекти на вазоактивния интестинален пептид (ВИП) при модели на болестта на Паркинсон: Ефекти върху допаминергичната невротрансмитерна система и върху антиоксидантната защитна система в стриатум“, на който тя е ръководител, през 2005 година получава първа награда за младежки проект. Д-р

Лазарова е член на Българското дружество по физиологични науки и Българското пептидно дружество. Има над 80 участия в научни форуми в страната и чужбина и, заедно с колеги от Югозападния университет, Благоевград и Институт по невробиология, БАН-регистриран патент (№ 67301 В1/15.04.2021) за адамантаново производно с противовирусна и антипаркинсонова активност. В конкурса за доцент д-р Лазарова участва с регистрирания патент и с 16 от горните статии (4 публикации в международни списания с импакт ранк Q1, 6- в международни списания с импакт ранк Q2, 1 - в международно списание с импакт ранк Q3, 1- в българско списание с импакт ранк Q3 и 4- в български списания с импакт ранк Q4), някои от които в списания с много висок импакт фактор (като Journal of Alzheimer's Disease, IF=4.472 и Antioxidants, IF =6.313) и според базата данни Scopus, цитирани 50 пъти в издания, реферирани и индексирани в международни бази данни. На 4 от публикациите кандидатката е първи автор. Приносният характер на трудовете, представени за участие в конкурса за заемане на академичната длъжност „Доцент“, могат да се обобщят в следните три основни научни направления:

1. Ин виво проучвания върху пептидергичната регулация на холинергичната невротрансмисия в мозък на плъх
2. Ин витро проучвания върху пептидергичната регулация на гладкомускулната съкратителна активност
3. Невробиологични изследвания на молекули с природен или синтетичен характер върху експериментални модели на социално значими заболявания

От особен интерес и значимост са невробиологичните изследвания на кандидатката на вещества с природен произход върху експериментални модели на социално значими заболявания като болест на Паркинсон и деменция от Алцхаймеров тип. Безспорно, разработването и изследването на нови нискотоксични биологично активни средства и системи, съдържащи екстракти от природни източници, за превенция и подпомагане на терапията на невродегенеративни заболявания и прилагането им в персонализираната и превантивна медицина, е изключително актуално. В тази връзка внимание заслужават изследванията на д-р Лазарова на естествени биооксиданти като елагова киселина, липоева киселина и миртенал, както и на екстракт от градински охлюв *Helix aspersa* в

експериментални модели на болестта на Паркинсон и деменция от Алцхаймеров тип и получените интересни резултати с научен и научно-приложен характер, а именно

- За първи път сравнително са оценени някои общи и специфични механизми на невропротективното действие на три естествени биоантиоксиданта с различна химична структура като елагова киселина, липоева киселина и миртенал в експериментален модел на болест на Паркинсон, индуциран в плъхове с 6-хидроксидопамин (6-OHDA).
- За първи път са показани данни за наличие на невропротективен ефект на миртенал при модел на болест на Паркинсон
- И елаговата киселина, и липоевата киселина и миртеналът подобряват нарушенията в паметта и невромускулната координация, предизвикани от невротоксина 6-OHDA. По отношение на моторните нарушения, ефектът на трите изследвани вещества е съизмерим, докато за подобряване на паметта най-добър ефект е наблюдаван при миртенала.
- Много интересен е установеният диференциран ефект на изследваните вещества върху допаминовите нива в мозък и хемисферната латерализация. Докато и трите вещества повишават изчерпаните от невротоксина допаминови нива в мозък, то за елаговата и липоева киселина ефектът е преференциално ипсилатерален (сравнителното повишаване на нивото на допамин е по-голямо в увредената, лезирана мозъчна страна), докато за миртенала ефектът е контралатерален (повишаването на нивото на допамин в присъствие на миртенал е в здравата мозъчна страна). Отново най-силен ефект е наблюдаван при миртенала.
- Изследван е и антиоксидантният ефект на трите природни вещества чрез проследяване нивата на липидна пероксидация и глутатион и промяната в активността на ензими като каталаза, супероксид дисмутаза (SOD) и глутатион пероксидаза (GPx). Хемисферна латерализация е установена и при антиоксидантният ефект на трите вещества. Елаговата киселина, липоевата киселина и миртеналът възстановяват в различна степен променените в експерименталния модел на болестта на Паркинсон нива на липидна пероксидация, глутатион и активността на антиоксидантният ензим каталаза. Ефектът на елаговата киселина и миртенала е

изразено ипсилатерален, докато на липоевата киселина - контралатерален. С най-силно изразен антиоксидантен ефект отново е миртеналът.

- Ефектът на  $\alpha$ -липоевата киселина е изследван и в скополамин-индуциран експериментален модел на деменция от Алцхаймеров тип в плъхове. Потвърден е антиоксидантния ефект на липоевата киселина, която е показано, че увеличава нивата на глутатион и възстановява променените от скополамина активности на ензимите каталаза и супероксид дисмутаза в три мозъчни структури: префронтален кортекс, хипокамп и стриатум. Демонстриран е невропротективния ефект на липоевата киселина, като е показано за първи път, че тя подобрява когнитивните функции и чрез инхибиращ ефект върху активността на ацетилхолинестеразата, по-силно изразен в хипокамп. Оригинални данни са получени за липоевата киселина и по отношение на ефекта и върху мозъчните моноамини.
- Изследван е и невропротективният ефект на слуз от градински охлюв *Helix aspersa*, като за първи път е демонстрирано подобряване на паметовите функции при пероралното и приложение в плъх в експериментален модел на деменция.

В заключение, от представените документи се вижда , че д-р Лазарова има дългогодишен изследователски опит, притежава необходимата методическа и експериментална подготовка, компютърна грамотност и езикови умения и се е изградила като научен работник със съществени научни и научно-приложни приноси в областта, намерили своето място както в нашата, така и в чуждестранната научна литература. Допълнително, научният актив и наукометричните показатели на д-р Лазарова, обобщени в сравнителната таблица по-долу, напълно покриват задължителните национални изисквания за академичната длъжност „доцент“ по научна специалност "Физиология на животните и човека" (кандидатката притежава образователната и научна степен „доктор“, отговаря на минималните национални изисквания на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в БАН за съответното професионално направление, както и на изискванията, приети от Научния съвет на Институт по невробиология, БАН и определени в Приложение № 1 от Правилника за условията и реда за

придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в Институт по невробиология, БАН ), което ми дава пълно основание убедено да препоръчам на членовете на научното жури да гласуват положително за избирането на гл.ас. д-р Мария Лазарова на академичната длъжност „доцент“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, по научна специалност "Физиология на животните и човека" за нуждите на направление "Синаптична сигнализация" на Институт по невробиология, БАН.

| Група показатели | Показател   | Задължителни количествени критерии за заемане на АД Доцент (минимален брой точки) | Наукометрични показатели на гл. ас. Мария Лазарова |
|------------------|---|---|--|
| А                | 1. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“   | 50  | 50   |
| В                | 4. Хабилизационен труд – научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus)   | 100   | 100  |
| Г                | 7. Научна публикация в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus), извън хабилизационния труд<br>9. Изобретение, патент или полезен модел, за което е издаден защитен документ по надлежния ред | 220   | 223  |
| Д                | 11. Цитирания в научни издания, монографии, колективни томове и патенти, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus)   | 60  | 70   |
| Общ брой         |   | 430   | 443  |

20.04.2022  
гр. София

Изготвил:  
(доц. д-р Полина Петкова-Кирова)

## ACADEMIC STATEMENT

by Associate Professor, Dr. Polina Petkova-Kirova, Institute of Neurobiology,  
Bulgarian Academy of Sciences, Sofia

regarding a competition for the academic position "Associate Professor" in the scientific specialty "Animal and Human Physiology" for the needs of Department "Synaptic Signalling" at the Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, announced in the State Newspaper, Issue 107 of 16.12.2021

Documents for participation in the competition have been submitted by a single candidate, head assistant professor Maria Lazarova, PhD

Dr. Maria Lazarova was born on January 18th, 1975 in the town of Pazardzhik. In 1993 she graduated from the Mathematical High School in Pazardzhik, majoring in Biology and in 1998 - from the Faculty of Biology at Sofia University "St. Kliment Ohridski" majoring in Molecular Biology with a Master degree (MSc) in Animal and Human Physiology. In 1998, Dr. Maria Lazarova joined the Institute of Physiology (at present Institute of Neurobiology) at Bulgarian Academy of Sciences (BAS), as a specialist biologist, and in 1999, 2001 and 2008 she successively held the positions of research associate III, II and I degree. Since 2015 she has been an assistant professor, and after a successful defense of her doctoral dissertation on "Neuromodulatory and protective effects of the vasoactive intestinal peptide" in 2018, she was awarded a PhD degree in the scientific field of physiology. Since 2019, the candidate is a head assistant professor at the Institute of Neurobiology, BAS.

Dr. Lazarova has 23 years of professional experience in physiology, acquired at the Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences and during two specializations: in 2004 for a month at the Institute of Experimental Medicine, Hungarian Academy of Sciences and in 2018 for a week at Thracian University, Edirne, Turkey. Her scientific results are presented in 26 publications with a total impact factor of 42.49 and cited more than 60 times, with a Hirsch index of 6. Dr. Lazarova has participated in 8 projects, one of which, international, under a bilateral cooperation agreement between Bulgarian Academy of Sciences and the University of Tel Aviv, Israel and 7 national, funded by the Bulgarian National Science Fund, the Ministry of Education and Science and the South-West University "Neofit Rilski", with project entitled "Effects of vasoactive intestinal peptide (VIP) in Parkinson's disease models: Effects on the dopaminergic neurotransmitter system and on the antioxidant defence system in the striatum", which the candidate headed, being awarded a first prize for a youth project in 2005. Dr. Lazarova is a

member of the Bulgarian Society of Physiological Sciences and the Bulgarian Peptide Society. She has more than 80 participations in scientific forums in the country and abroad and, together with colleagues from the South-West University, Blagoevgrad and the Institute of Neurobiology, BAS-a registered patent (№ 67301 B1/15.04.2021) for an adamantane derivative with antiviral and antiparkinsonian activity. In the competition for Associate Professor Maria Lazarova takes part with the registered patent and with 16 of the above publications (4 publications in international journals with impact rank Q1, 6- in international journals with impact rank Q2, 1- in an international journal with impact rank Q3, 1- in a Bulgarian journal with impact rank Q3 and 4- in Bulgarian journals with impact rank Q4), some of them in journals with a very high impact factor (such as Journal of Alzheimer's Disease, IF=4.472 and Antioxidants, IF=6.313) and according to the Scopus database, cited 50 times in journals refereed and indexed in international scientific databases. The candidate is a first author in 4 of the publications. The contributory nature of the works submitted in the competition for the academic position of Associate Professor can be summarized in the following three main scientific areas:

1. In vivo studies on the peptidergic regulation of cholinergic neurotransmission in rat brain
2. In vitro studies on the peptidergic regulation of smooth muscle contractile activity
3. Neurobiological studies of natural or synthetic molecules in experimental models of socially relevant diseases

Of particular interest and significance are the candidate's neurobiological studies on substances of natural origin in experimental models of socially relevant diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer-type dementia. Undoubtedly, the development and research on new low-toxicity biologically active agents and systems, containing extracts from natural sources, for the prevention and supportive therapy of neurodegenerative diseases and their application in personalized and preventive medicine, is extremely relevant. In this regard, attention deserves Dr. Lazarova's research on natural biooxidants such as ellagic acid, lipoic acid and myrtenal, as well as the research on the extract from the garden snail *Helix aspersa* in experimental models of Parkinson's disease and Alzheimer's-type dementia, and the interesting results obtained, of both scientific and practical value, namely :

- Some general and specific mechanisms of the neuroprotective action of three natural bioantioxidants with different chemical structures, such as ellagic acid, lipoic acid, and myrtenal, were evaluated comparatively for the first time in an experimental model of Parkinson's disease, induced in rats with 6-hydroxydopamine (6-OHDA).
- Evidence for a neuroprotective effect of myrtenal in a model of Parkinson's disease is shown for the first time
- All the three substances, ellagic acid, lipoic acid, and myrtenal, are shown to improve memory and neuromuscular coordination impairments, elicited by 6-OHDA. In terms of motor deficiencies, the effect of the three substances studied was proportionate, while for memory improvements the best effect was observed with myrtenal.
- Very interesting is the differential effect of the studied substances on brain dopamine levels and hemispheric lateralization. While all three substances increased the neurotoxin-depleted dopamine levels in the brain, for ellagic and lipoic acid the effect was preferentially ipsilateral (the relative increase in dopamine levels was greater in the injured, lesioned brain side), whereas for myrtenal the effect was contralateral (the increase in dopamine in the presence of myrtenal was in the healthy brain side). Again, the strongest effect was observed for myrtenal.
- The antioxidant effect of the three natural substances was also investigated, by monitoring the levels of lipid peroxidation and glutathione and the changes in the activities of enzymes such as catalase, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx). Hemispheric lateralization was found also in the antioxidant effect of all three substances. Ellagic acid, lipoic acid and myrtenal restored to varying degrees the altered in the Parkinson's disease model levels of lipid peroxidation, glutathione and the activity of the antioxidant enzyme catalase. The effect of ellagic acid and myrtenal was markedly ipsilateral, whereas that of lipoic acid was contralateral. The most pronounced antioxidant effect was again that of myrtenal.
- The effect  $\alpha$ -lipoic acid has been studied also in a scopolamine-induced experimental model of Alzheimer-type dementia in rats. The antioxidant effect of lipoic acid has been confirmed, as it has been shown to increase glutathione levels and restore scopolamine-altered activities of the enzymes catalase and superoxide dismutase in three brain structures: prefrontal cortex, hippocampus and striatum. The neuroprotective effect of



lipoic acid has been demonstrated, showing for the first time that lipoic acid improves cognitive functions also through an inhibitory effect on acetylcholinesterase activity, more pronounced in the hippocampus. Original data have also been obtained for lipoic acid regarding its effect on brain monoamines.

- The neuroprotective effect of *Helix aspersa* garden snail mucus has also been investigated, demonstrating for the first time an improvement in memory performance upon its oral administration in a rat experimental model of dementia.

In conclusion, from the presented documents it can be seen that Dr. Lazarova has many years of research experience, possesses the necessary methodological and experimental training, computer literacy and language skills and has established herself as a researcher with significant scientific and applied contributions in the field, that have found their place in both the national and foreign scientific literature. Additionally, the scientific assets and the scientific metrics of Dr. Lazarova, summarized in the comparative table below, fully meet the mandatory national requirements for the academic position "Associate Professor" in the scientific specialty "Animal and Human Physiology" (the candidate holds the educational and scientific degree "PhD", meets the minimum national requirements set in the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria and in the Regulations on the terms and conditions for acquiring scientific degrees and for holding academic positions at Bulgarian Academy of Sciences for the relevant professional field, as well as she meets the requirements adopted by the Scientific Council of the Institute of Neurobiology, BAS and defined in Annex No. 1 of the Regulations on the terms and conditions for acquiring scientific degrees and for holding academic positions at Institute of Neurobiology, BAS), which gives me every reason to confidently recommend to the members of the Scientific Jury to vote positively for the appointment of Dr. Lazarova at the academic position of "Associate Professor" in the field of higher education 4. Natural Sciences, Mathematics and Informatics, professional field 4.3. Biological sciences, in the scientific speciality "Animal and human physiology" for the needs of Department "Synaptic signalling" of the Institute of Neurobiology, BAS.

| <b>Group of indicators</b> | <b>Indicator</b>  | <b>Mandatory quantitative criteria for the position of Associate Professor (minimum number of points)</b> | <b>Science metrics of Dr Maria Lazarova</b> |
|----------------------------|---|---|---|
| A                          | 1. PhD thesis   | <b>50</b>   | <b>50</b>                                   |
| B                          | 4. Habilitation work- publications in peer-reviewed and indexed journals (Web of Science and Scopus)  | <b>100</b>  | <b>100</b>                                  |
| G                          | 7. Publications in peer-reviewed and indexed journals (Web of Science and Scopus), that are not included in the habilitation work<br>9. An invention, patent or utility model for which a duly protected document has been issued | <b>220</b>  | <b>223</b>                                  |
| D                          | 11. Citations in scientific journals, monographs, collective volumes and patents, refereed and indexed in world-renowned databases with scientific information (Web of Science and Scopus)  | <b>60</b>   | <b>70</b>                                   |
| Total number               |   | <b>430</b>  | <b>443</b>                                  |

Sofia, 20.04.2022

Written by:

(Associate Professor, Polina Petkova-Kirova)