

РЕЦЕНЗИЯ

от професор Диана Георгиева Иванова, доктор на биологическите науки,
професор по биохимия
при Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов” – Варна

Относно: конкурс за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ в област на висше образование **4. Природни науки, математика и информатика**, професионално направление **4.3. Биологически науки** и научна специалност „**Биохимия**“, за нуждите на Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“, Факултет „Фармация“ при Медицински университет – Варна, по обявен конкурс в ДВ бр. 59/26.07.2022 г.

1. Кратки сведения за конкурса

На основание решение на Факултетния съвет на Факултета по фармация (Протокол № 41/19.09.2022 г.) и заповед на Ректора на Медицински университет – Варна (№ Р-109-359 от 21.09.2022 г.), съм избрана за член на Научното жури, а с протокол № 1/05.10.2022 г. съм определена да изготвя рецензия във връзка с процедура за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ за нуждите на катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“ в МУ Варна, в област на висше образование **4. Природни науки, математика и информатика**, професионално направление **4.3. Биологически науки** и научна специалност „**Биохимия**“

Единствен кандидат в конкурса е Йоана Димитрова Киселова-Кънева, доцент в същата катедра. Прегледът на документите показва, че те са изготвени прецизно и напълно отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ и Правилника за неговото приложение.

2. Кратки биографични данни

Доц. Йоана Димитрова Киселова-Кънева е родена на 03.01.1976 г. в гр. Габрово. Висшето си образование завършва през 1999 г. в Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ и придобива ОКС „Магистър“ по специалност „*Биология*“ със специализация „*Генетика и клетъчна биология*“. В периода 2004-2009 е специализант към МЗ в Медицински Университет „Проф. Д-р П. Стоянов“, гр. Варна, свидетелство за призната специалност по биохимия № 2742 от 20.02.2009 г..

В периода 2004–2006 г. е редовен докторант към Катедрата по предклинична и клинична фармакология, химия и биохимия на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, а от 2006 г. се прехвърля като докторант на самостоятелна подготовка към вече самостоятелно обособената Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика. През 2012 г. защитава дисертационен труд за присъждане на ОНС „ДОКТОР“ по научна специалност „*Биохимия*“ на тема „*Проучване на антиоксидантната активност на български лечебни растения*“.

В своя дисертационният труд доц. Йоана Киселова изследва *in vitro* антиоксидантната активност и съдържанието на полифеноли на екстракти и фракции от 54 лечебни растения,

които се прилагат в българската народна медицина. На база анализа на получените резултати е селектирано растението камшик (*Agrimonia eupatoria* L.), чийто екстракт е подробно проучен в експерименти с клетъчни култури и модели с опитни животни. В модел на индуциран оксидативен стрес на преадипоцитна (3T3-L1) и макрофжна (J774A.1) клетъчни култури е доказан антиоксидантният потенциал на *A. eupatoria* при изследване ефектите върху клетъчната жизнестойност и експресията на гени, свързани с антиоксидантната защита и възпалението. В експериментален модел с обременяване с фруктоза с цел предизвикване на метаболитни нарушения при плъхове, е установен протективен ефект от приема на воден екстракт от *A. eupatoria* по отношение на оксидативния статус в серум и тъканни хомогенати, а също така и върху експресията на гени в мастна тъкан.

След дипломирането си през 1999 г. Й. Киселова постъпва в Института по генетика „Акад. Дончо Костов“ към Българската академия на науките, гр. София, където от 2000 г. до 2004 г. вкл. заема длъжността научен сътрудник III степен. От 2006 г. постъпва в Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна като „асистент“ по специалност „Биохимия“ към Катедрата по предклинична и клинична фармакология, химия и биохимия. От 2009 г. до 2011 г. е „старши асистент“, а от 2011 г. до 2013 г. – „главен асистент“ към новосформираната Катедра по биохимия, молекулярна медицина и нутригеномика. През 2013 г. се хабилитира като „Доцент“ към същата катедра и от 2016 г. и до момента е ръководител Катедра по биохимия, молекулярна медицина и нутригеномика. От 2017 г. е определена за ръководител на направление „Хранене и качество на живот“ към новосформирания Научноизследователски Институт при Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна, като същевременно е и ръководител на научна група „Нутригеномика и персонализирано хранене“ към това направление.

Като част от професионално й обучение в областта доц. Киселова участва в девет различни обучителни курса, за които има представени сертификати.

Член е на Съюза на учените в България.

3. Учебно-преподавателска дейност

Доц. Киселова има над 20 години стаж като преподавател. Владее добре английски език и води обучение по биохимия и молекулярна биология на български и английски език за студенти по медицина и дентална медицина, участва в преподаването по фармация и трансфер на технологии и иновации във фармацията и в преподаването по биохимия и патобиохимия към медицински колеж на МУ- Варна. Доц. Киселова води лекции, семинарни занятия и упражнения по дисциплините „Биохимия“, „Научно-изследователски технологии“; СИД „Молекулярна биология в медицината“, СИД „Молекулярна биология във фармацията“, СИД „Биологична роля, механизъм на действие и фармакологично приложение на макроелементи и техните соли“, изнася единични лекции по „Фармакогнозия“.

Средната годишна аудиторна натовареност на доц. Киселова за последните 4 години съгласно предоставената ми справка от Дирекция „Учебна дейност“ възлиза на 155 часа и надхвърля значително изискуемите 126 часа за длъжността ръководител катедра. Тя води и периодично осъвременява лекционните курсове по биохимия за студенти по дентална медицина, а също така разработи и провежда самостоятелно СИД „Биологична роля, механизъм на действие и фармакологично приложение на макроелементи и техните соли“.

Доц. Киселова е съавтор в общо 4 издадени от колективи от катедрата университетски учебни пособия - сборници с въпроси и задачи за студенти по медицина, на български и английски език, за студенти по дентална медицина, на английски език, и за студенти по фармация, с общ обем от 574 стр.

Ръководител е на двама успешно защитили докторанти: Неше Ферахова Назифова-Тасинова, с тема на дисертационния труд «Идентифициране на биомаркери за оценка на фенотипната пластичност с приложение в науката за хранене» (2015 г.) и на Миглена Николаева Тодорова, с тема на дисертационния труд «Получаване на богат на антоцианини екстракт от плодове на бязак (*Sambucus ebulus*) и охарактеризиране на биологичната му активност с оглед използването му като суровина при производството на храни и лечебни средства» (2019 г.), което ѝ носи 100 точки в показател E13.

4. Представена научна продукция и наукометрични данни

В настоящия конкурс за професор доц. Йоана Киселова-Кънева участва с 27 научни труда, подредени по образец, доказващ изпълнение на минималните изисквания за заемане на академична длъжност „професор“:

A1: Дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“ – 50 т.;

B4: Научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация, еквивалентни на хабилитационен труд – 6 броя, които ѝ носят **101 т.** при необходими 100 т. по показател B;

Г7: Научни публикации, публикувани в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация – 18 броя, които носят **287 т.** и Г8: 2 публикувани глави от книга на английски език – **30 т.**, т.е. общо **317 т.** при задължителен минимум от 200 т. по показател Г.

Научните трудове, в които кандидатката е съавтор, са с комплексен характер и някои са изпълнени от по-големи колективи. Независимо от това, тя е първи, втори или водещ последен автор в 1/3 от тях, което показва нейния активен принос при изработването и популяризирането им. В академичната справка доц. Киселова посочва и други четири пълнотекстови научни публикации в научни списания, които не са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация и са извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „професор“. Те не носят допълнителни точки на кандидата, но са в същата област на научните изследвания, със съществен принос от методологична гледна точка, поради което са включени в рецензията. Както докторският труд, така и публикациите на доц. Киселова са в научната област на обявения конкурс. Научните публикации на кандидата за периода от 2001 г. до момента възлизат на: 68 статии и 1 монография, участия в над 60 научни форума и множество (повече от 20) научни проекта. Цялата научна продукция на кандидатката е взета под внимание при изготвяне на окончателното становище в рецензията.

Общият брой цитирания в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни (показател Д11), представени в Академичната справка на доц. Киселова, е 86, които носят **172 т.** и значително надхвърлят минималните изисквания за АД „професор“ в професионалното направление на конкурса.

От всички представени за участие в конкурса публикации **14** са с **общ реален импакт фактор (IF) 45.838**.

Доц. Киселова активно работи като изследовател и експерт по 7 национални (70 т. по E14) и един международен (20 т. по E15) научни проекта, а в последните години тя е автор и ръководител на други два проекта (общо 40 т. по показател E16). Така в показатели от група E (ръководство на успешно защитили докторанти, участия и ръководство на проекти и привлечени средства по проекти, ръководени от кандидата, 24 т., както и участия в университетски учебни пособия 13,83 т., доц. Киселова събира общо **267, 83** т., при минимум от 100 т.

Ръководството на утвърдена научна група, работеща по съвременни проблеми на науката и технологиите (доц. Киселова е ръководител на направление „Хранене и качество на живот“ към НИ при Медицински университет – Варна), както и ръководството на научна група “Нутригеномика и персонализирано хранене“ към това направление, отнасям заслужено към развитието, изявата и признанието за кандидатката като утвърден учен в областта на нутригеномиката.

Доц. Киселова има активни научни профили в:

- Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=Bp6X84gAAAAJ>
- Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9692-6227>
- ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/Yoana-Kiselova-Kaneva>

5. Оценка на научната продукция и научните приноси

Представените от доц. д-р Киселова-Кънева публикации тематично се групират в следните три основни тематични направления в областта на медико-биологичните науки:

1. Биологична активност, състав, метаболизъм и безопасност на природни суровини, хранителни добавки и синтетични молекули (B4.1, B4.2, B4.3, B4.4, B4.5, B4.6, Г7.1, Г7.2, Г7.3, Г8.1, Г8.2)

1.1. Изследване на плодове от лечебното растение бъзак (*Sambucus ebulus* L.) с оглед използването им като суровина при производство на храни и терапевтични средства

Значителен брой от представените за рецензиране в конкурса публикации на доц. Киселова са посветени на изследване на плодове от лечебното растение бъзак (*Sambucus ebulus* L.) с оглед използването им като суровина при производство на храни и терапевтични средства. Научните трудове в това направление (B4.1, B4.2, B4.3, B4.4, B4.5 и B4. 6) са представени като еквивалент на монографичен/хабилитационен труд. Вдъхновено от дългата история на употреба на бъзака в традиционната медицина на Балканите и приготвянето на домашни лечебни препарати и храни от плодовете му от населението в България, а същевременно слабо проучени химично съдържание и биологична активност, в катедрата се разработват редица научни проекти по темата, инициирани от доц. Киселова. Търсят се научните доказателства за потенциалните противовъзпалителни и/или имуномодулиращите свойства на плодовете от бъзак. Извършено е подробно фитохимично охарактеризиране на екстракти от плодове на *S. ebulus* (B4.1, B4.2, B4.3, B4.4). Направени са първи научни съобщения за съдържащи се в плодовете: 3 вида антоцианини - преобладаващо цианидин-3-О-галактозид, цианидин-3-О-арабинозид и цианидин-3-О-ксилозид (B4.2); 9 вида свободни

и конюгирани хидроксиканелени киселини; флавонолите кверцетин и кемпферол (B4.3); изорамнетин (7-хидоксифлавонол) (B4.4); 12 вида флавонолови глюкозиди (B4.1, B4.2, B4.4); транс-ресвератрол (B4.1, B4.2) и агликон (B4.4); 3 вида есенциални аминокиселини: изолевцин, фенилаланин и лизин (B4.2); 7 вида органични киселини (B4.2); 17 вида захарни алкохоли и техни производни, от които с най-висока концентрация сорбитол (B4.2); 12 вида захарни киселини и техни производни (B4.2); 23 вида моно-, ди- и три-захариди и техни производни (B4.2); 2 вида естери на мастни киселини¹ (B4.2); β -ситостерол. Потвърдено е наличието на: цианидин-3-О-глюкозид (антоцианин) (B4.2); 3-О-кафеоилхининова киселина (хлорогенова киселина) (хидроксиканелена киселина), като за първи път са получени данни за количественото и съдържание (B4.1, B4.2); катехин и епикатехин (проантоцианидинови мономери), а също така и на проантоцианидинови моно-, ди- и тримери (B4.1, B4.2); 3 есенциални аминокиселини: валин, левцин и треонин (B4.2); фумарат, малат и сукцинат (B4.2); глюкоза и захароза (B4.2). Сравнени с данните от наличната литература, екстракти от плодове на бъзак са с по-високо съдържание/g сухо тегло на повечето от изследваните съединения, в сравнение със *S. nigra* или други дребни плодове и са оценени като подходящи като съставки в храни, хранителни добавки, лечебни средства и др. Предвид факта, че установената концентрация в чай (6,54 mg/g DW) и воден екстракт (студен извлек) (5,19 mg/g DW) на trans-ресвератрол (гликозидна форма) е многократно по-висока от съобщенията за съдържанието му в ципата на гроздето (средно 0.169 mg/g DW), плодовете на бъзака представляват интерес по отношение на промишления добив на това съединение или на богати на ресвератрол екстракти.

След определяне на фитохимичен състав на различни видове екстракти и извлеци от плодове, са установени антиоксидантният, противовъзпалителният и имуномоделиращият им капацитет в модели на индуцирано възпаление или оксидативен стрес на клетъчни култури. Прилаган е богат набор от модели, върху различни видове клетки (3T3- L1 преадипоцити и макрофаги (J774A.1), изследван е ефектът на плодовете върху транскрипцията на ензими от антиоксидантната защита, на фактори, участващи във възпалението, NF- κ B, ензими, свързани с фагоцитозата и др. Установено е, че екстракти от плодове на *S. ebulus* повлияват експресията на гени, свързани с възпалителния отговор, антиоксидантната защита и стресът в ендоплазмен ретикулум. (B4.2, B4.4, B4.5 и B4.6). Установено е, че прилагани *in vitro* в клетъчни култури, екстрактите от плодове на бъзак имат различно действие върху експресията на гени, свързани с възпалителния отговор, антиоксидантната защита и стреса в ендоплазмен ретикулум, в зависимост от това дали се прилагат при „нестимулирани“ клетки или такива, при които има оксидативна/провъзпалителна провокация – „стимулирани клетки“ (B4.2, B4.4, B4.5 и B4.6). За първи път е установено цитопротективно действие на екстракти от плодове на *S. ebulus* в клетъчни култури. (B4.4, B4.5). Резултатите от изследване на биологичната активност на плодовете са в подкрепа на употребата му в народната медицина като показват имуномодулиращ ефект и потенциал за предотвратяване на клетъчната смърт, оксидативния стрес и за овладяване на възпалените процеси.

1.2. Изследване на метаболитните ефекти на сярна-съдържащи минерални води от Варненския басейн (Г7.1)

Счита се, че минералните водите от Варненския басейн, които са достъпни за обществено ползване, имат благотворно действие върху храносмилателната и отделителната

система. Липсват, обаче, системни научни изследвания, относно състава и действието на минералните води от Варненския басейн. В проектно проучване с участието на доц. Киселова са определени основните физикохимични характеристики на сярасъдържащите минерални води от два извора в гр. Варна. Интервенционално проучване установява благотворно повлияване на антиоксидантния капацитет след осемседмичен прием на минерална вода от здрави доброволци: установено е увеличение на пламените нива на общи тиоли, на плазмените нива на глутатион и на експресията (иРНК) на GCL и sICAM-1 в периферни мононуклеарни клетки.

1.3. Токсичност на цианотоксини и води, замърсени с цианотоксини (Г7.2, Г7.3, Г8.1)

Получени са данни за видов състав и цитотоксично действие във водни проби по време на цъфтеж на водоеми със стопанско предназначение и рекреация в *in vitro* експерименти на кожни фибробласти (HS-27). Данните за цитотоксичност кореспондират с данните за наличието на токсигенни видове цианопрокариоти и за наличието на цианотоксини в тези води. Докладвани са нови данни за различни аспекти на токсичност/безопасност на токсин цилиндроспермопсин: върху АТФ-азната и диаминооксидазната активност на пречистен ензим и в изолирани чернодробни клетки на плъхове, порода Wistar; върху честотата на сърдечната контракция в отпрепарирано сърце на жаба; инотропния ефект на обестатин (Г7.2). Доказана е неговата токсичност в клетъчна култура (човешки чревни HIEC-6 клетки) (Г7.3). В обзорна статия са обобщени литературни данни за токсичност канцерогенност на цианотоксините и са разгледани възможностите за използването на някои като молекули с антитуморно и други терапевтични действия. (Г8.1).

1.4. Гастропротективно действие на мелатонин (Г7.4)

Докладвани са нови данни за повлияването от мелатонин на експресията на гени от антиоксидантната защита в стомашната мукоза в модел на изгаряне при плъхове, порода Wistar: увеличаване на количеството на Cu/Zn супероксид дисмутаза в стомашна лигавица; двукратно в сравнение с нетретираната контрола с изгаряне; намаляване на стимулиращия ефект на изгарянето върху транскрипцията (иРНК) на ензими, участващи в антиоксидантната защита – GPx, Cat и Gsr.

1.5. Биологични ефектите на Ferrum phosphoricum (FP) (Г7.5) Изследване на молекулярните механизми на действие на Ferrum phosphoricum (FP) D12 върху клетъчната пролиферация и транскрипцията на гени свързани с метаболизма на желязото, антиоксидантната защита и възпалението показва за първи път значимо стимулиране на транскрипцията на феритин и други белтъци от метаболизма на желязо, на антиоксидантния ензим GPx-1 и на цитокина IL-1 β при J774A.1 макрофаги.

1.6. Съдържание на желязо в хранителни добавки (Г7.7)

Изследване на съдържанието на желязо в 29 вида хранителни добавки от търговската мрежа установява, че то не отговаря на обозначеното на етикета: в 52% от анализираните проби надвишава указаното в етикета, а в останалите 48% е по-ниско от него. Установените отклонения са в рамките на +56% и -83%, а 14% от препаратите не отговарят на Европейските стандарти за отклонение. В някои формулировки препоръчаната от производителя дозировка се различава от препоръчителната дневна доза.

1.7. Новосинтезирано органофосфорно съединение – физикохимичен анализ, метаболизъм и биологична активност (Г7.6)

В колаборация с колектив от Шуменски Университет „Епископ Константин Преславски“ е новосинтезирано органофосфорно съединение (5-Ethyl-5-methyl-4-bromo-2-N-buthylamido-2,5-dihydro-1,2-oxaphosphol-2-oxide, Br-oxph-1) с цел разработване на нови биологично-активни съединения, включително лекарства. Физикохимичното охарактеризиране на Br-oxph-1 показва, че способността да преминава през мембрани е предпоставка за очаквани ефекти върху клетъчния метаболизъм.

За първи път е *in silico* моделиран метаболизмът на Br-oxph-1 и негови възможни молекулни взаимодействия. Предсказани са 37 вероятни продукта на чернодробен метаболизъм на съединението и някои молекулни взаимодействия на съответните метаболити. Установен е пролиферативен ефект на ниски концентрации на Br-oxph-1 в J774A.1 макрофажна клетъчна култура, по-силна токсичност при туморни клетки, в сравнение с нормални J774A.1 макрофаги. Ниски, нетоксични концентрации на Br-oxph-1 стимулират експресията на ензимите GCL и GPx, свързани с антиоксидантната защита.

1.8. Антиоксидантна активност и синергични ефекти на таксифолин и фукоидан (Г7.8)

Механизмите на взаимодействия между синтетични или естествени антиоксиданти като активни съставки или ексципиенти в многокомпонентни смеси е от интерес за стандартизирането и оптимизирането на фармацевтични формулировки. Изследвани са смесите от таксифолин (дихидрокверцетин) и фукоидан с оглед разработване на препарати за превенция и лечение на състояния, причинени от оксидативно увреждане. Установено е *in vitro* антиоксидантно синергично действие на таксифолин и фукоидан. С най-силно изразени антиоксидантни свойства е сместа таксифолин/фукоидан в съотношение 1:3, следвана от таксифолин/фукоидан 1:1 и таксифолин/фукоидан = 3:1. Самостоятелно таксифолинът е с по-висока антиоксидантна активност от фукоидан - предизвиква 50% ефект при почти три пъти по-ниска концентрация от тази на фукоидана и достига най-високата си антиоксидантна активност при по-ниска концентрация от фукоидан.

1.9. Антиоксидантна активност на бексаротенови производни (Г7.9)

Бексаротенът е синтетичен ретиноид от трето поколение, използван при лечението на кожен Т-клетъчен лимфом. Получени са данни за наличие на антиоксидантна активност на пет хидразонови производни на бексаротен, който е с най-висока активност според оценка чрез електрохимичен метод. DPPH обезвреждащ и ABTS радикал обезцветяващ методи не установяват антиоксидантна активност на изследваните съединения.

1.10. Общо полифенолно съдържание и антиоксидантна активност на напитки от търговската мрежа в България (Г7.10)

В сравнителен анализ са получени са данни за антиоксидантната активност и общото полифенолно съдържание в алкохолни и безалкохолни плодови напитки на българския пазар. От червените вина с най-високо съдържание на полифеноли се отличават вината от сортове Мерло, а най-нисък - Сира; най-богато на антоцианини е Малбек, а с най-висока антиоксидантна активност - виното от арония. Сокът и компотът от арония са с най-високо съдържание на полифеноли сред тестваните безалкохолни напитки.

1.11. Проучване на противодиабетния потенциал на лечебни растения (Г8.2)

Направена е подробна литературна справка за 42 вида лечебни и растения от българската флора за наличие на данни относно възможно приложение при диабет тип 2; разгледани са механизмите на хипогликемично и хиполипидемично действие за някои от растенията, прицелни молекули и процеси.

2. Изследване на молекулни маркери в търсене на нови диагностични и прогностични подходи (Г7.4, Г7.5, Г7.6, Г7.7, Г7.8, Г7.8, Г7.10, Г7, Г7.11, Г7.12, Г7.13, Г7.14, Г7.15, Г7.16, Г7.17)

2.1. Плазмени нива и експресия на матриксен Gla-протеин и витамин Д статус при пациенти със сърдечно съдови заболявания (Г7.11, Г7.12, Г7.13).

Изследвани са плазмените нива и експресиите на матриксен Gla-протеин и витамин Д статус като потенциални молекулни маркери при пациенти със сърдечно съдови заболявания (ССЗ). Установени са почти два пъти по-високи нива на некарбоксилиран MGP (ucMGP) (Г7.11) при пациенти със сърдечна недостатъчност, в сравнение с контролната група клинично здрави доброволци, в риск от ССЗ. С увеличаването на калциевият скор се увеличава и плазмената концентрация на ucMGP. Установена е обратна корелационна зависимост между плазмената концентрация на ucMGP и рисковия индекс на Castelli (TC/HDL-C), както в цялата изследвана група пациенти, така и в отделните групи на контролите и на тези с предсърдно мъждене. Показана е връзка между ниските нива на витамин К и високите нива на ucMGP, по-високи нива на ucMGP при жени, по-ниски при затлъстяване и при по-висок индекс телесна маса и при артериална хипертония.

Изследване на нивата на експресия на MGP в периферни мононуклеарни клетки (PBMC) при пациенти със ССЗ (Г7.12) установява връзка между висока експресия и висок калциев скор. Нивата на иРНК за MGP имат тенденция да са по-ниски при всички подгрупи пациенти с етиологични рискови за ССЗ фактори, но са значително (наполовина) по-ниски при ССЗ пациентите с по-високи нива на общ и LDL холестерол. По-ниски са и при индивиди с по-високи плазмени нива на ucMGP.

Данните за витамин Д статуса и нивата на експресия на CYP27B1 (1- α -хидроксилаза) в PBMC на пациенти със ССЗ (Г7.13) сочат, че серумните нива на 25ОНD при пациенти със ССЗ са по-ниски, отколкото при контролната група пациенти с риск от ССЗ, но клинично здрави, че се понижават с нарастване на тежестта на ССЗ патологията. Циркулиращия витамин Д (25ОНD), но и 1- α -хидроксилаза (CYP27B1), регулаторен ензим от синтезата на витамин Д, са с по-ниски нива при групата пациенти с по-висок калциев скор, като има значителна положителна корелация между серумните нива на 25ОНD и експресията на 1- α -хидроксилаза в PBMC и те са значително по-ниски при пациенти със ССЗ на статинова терапия.

2.2. Молекулни маркери в слюнка при деца (Г7.15, Г7.16)

Интересът към приложението на минимално инвазивни диагностични процедури е все по-голям, особено когато става въпрос за диагностика при деца. Слюнката е биологичен

субстрат, който включва повече от 3000 вида иРНК, които биха могли да служат като биомаркери по отношение на различни здравословни нарушения. Анатоомофизиологичните особености на слюнчените жлези са предпоставка за реален молекулярен обмен на биомаркери от кръвта към ацините, а от там и в слюнката. Изследвани са нивата на иРНК за IL-6, MMP-8 (матриксна металопроотеиназа-8) и GSS (глутатион синтетаза) в слюнка на деца с пиелонефрит с цел оценка приложимостта им като диагностични маркери. Установяват се по-високи нива за IL-6 в сравнение с проби от слюнка на здрави деца, корелация между нивата на иРНК за IL-6 и GSS и броя левкоцити в кръв при пациентите с пиелонефрит, увеличени слюнчени нива на декстран и IgA при деца с гингивит в сравнение с контролната група здрави деца.

2.3. Маркери за метаболитна адаптация (Г7.14)

В рамките на международно проучване е проследен ефектът на намаления калориен прием върху фенотипната пластичност. При интервенционално проучване с калорийна рестрикция при хора с наднормено тегло са проследявани промените в класически биохимични показатели, промяната в начина, по който отделните индивиди реагират в условията на метаболитен стрес (орален глюкозо-толерантен тест (OGTT) и са идентифицирани панели от биомаркери за метаболитен отговор при OGTT. Установено е, че постпрандиалните промени на избрани мастни киселини и комплексни липиди, жлъчни киселини, аминокиселини, ацилкарнитини и захари, като маноза, разкриват значителни разлики в отговорите, наблюдавани при индивиди, които се различават по постпрандиални нива на глюкоза, глюкозен клирънс и плазмени концентрации на гладно на повече от 20 известни биомаркера за инсулинова резистентност и диабет. Така анализ на съответния метаболитен профил в кръвна проба на гладно позволява ранно идентифициране на преддиабетни субекти с риск от инсулинова резистентност, без да е необходимо да се подлагат на OGTT.

2.4. Нива на секреция на сулфатирани глюкозаминогликани при пациенти с диабет тип 2 със затлъстяване и на метформинова терапия (Г7.17)

В патогенезата на диабета и неговите усложнения, напр. диабетна нефропатия, значителна роля играят нарушения в метаболизма на компоненти на извънклетъчния матрикс, включително протеогликановите агрегати. Промените в метаболизма на тези макромолекули могат да доведат до нарушения в структурата и функцията на екстрацелуларния матрикс и да допринесат за различни усложнения при диабет тип 2 (ДТ2). Оценено е влиянието на метформин, прилаган за лечение на пациенти с ДТ2, върху вида и количеството на глюкозаминогликаните, екскретирани с урината. Получени са данни за спектъра на уринарна екскреция на общи сулфатирани глюкозаминогликани (GAG) и техните специфични типове: хондроитин сулфат/дерматан сулфат (CS/DS) и хепаран сулфат (HS) при пациенти със затлъстяване с ДТ2, лекувани с метформин като монотерапия за период от шест месеца. Установени са значително по-високи общи нива на GAG, CS/DS и HS са при нелекувани пациенти с диабет в сравнение със здрави индивиди. Нивата им значително намаляват след шестмесечна терапия с метформин в сравнение със тези преди лечението.

3. Разработване и адаптиране на нови препаративни и аналитични методи (B4.3, Г7.18)

С принос за клиничната и лабораторна практика е публикуваният усъвършенстван комбиниран метод за екстракция на РНК от биопсична тъкан, фиксирана във формалин и вградена в парафин (FFPE), чрез прилагането на който се повишава чувствителността и качеството на последващия qPCR анализ (Г7.18).

Във връзка с провеждането на фитохимични анализи на екстракти от лечебни растения в Катедрата по биохимия, молекулярна медицина и нутригеномика, е разработен LS-MS метод за измерване на някои фенолни съединения в растителни екстракти.

Приемам всички приноси, така както са подредени по значимост и наукометрични критерии. Приносите на кандидатката в горните направления демонстрират висока професионална компетентност в областта на медико-биологичните изследвания, интердисциплинарни знания с приложение в практиката.

Наблюдавам с удовлетворение професионалното развитие на доц. Киселова - от постъпването ѝ като докторант в Катедрата по биохимия, молекулярна биология и нутригеномика до превръщането ѝ в компетентен преподавател, признат учен, институционално ангажирана и отговорна личност. В личен план доц. Киселова се отличава със скромност, коректност, деликатност, професионална почтеност и отговорност.

6. Заключение

Доц. Йоана Киселова Кънева е утвърден учен и преподавател по биохимия с богат опит и практически умения. Анализът на научната ѝ продукция, както личните впечатления от нейното професионално развитие, ми дава основание да приема, че тя отговаря на всички изисквания на ЗРАСРБ, на Правилника за неговото приложение и на ПРАС в МУ-Варна за заемане АД "Доцент". Убедено препоръчам на уважаемото жури да присъди на доц. Йоана Димитрова Киселова-Кънева академичното звание „Професор“ в област на висше образование **4. Природни науки, математика и информатика**, професионално направление **4.3. Биологически науки** и научна специалност „**Биохимия**“, за нуждите на Катедра „Биохимия, молекулярна биология и нутригеномика“, Факултет „Фармация“ при Медицински университет, гр. Варна.

30.11.2022 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:



/проф. Диана Иванова, д.б.н. /