

Югозападен университет „Неофит Рилски“

РЕЦЕНЗИЯ

на представените трудове за участие в конкурс за академичната длъжност ПРОФЕСОР, обявен от ЮЗУ „Неофит Рилски“ в ДВ., бр. 33/27 април 2012, професионално направление 4.3. Биологически науки (физиология на животните и човека – обща физиология и физиология на физическото натоварване)

Рецензент: проф. д-р Доротеа Стефанова, дпн

Кандидат: доц. д-р Невена Пенчева

Доц. Невена Пенчева, родена през 1952 г, е завършила през 1977 г. Биологическия факултет на Софийски Университет „Климент Охридски“ със специалност Биохимия и микробиология.

След 5 години работа като биохимик в клинична лаборатория към Републикански базов санаториум за рехабилитация на сърдечно-съдови заболявания в гр. Баня, през 1983 г. постъпва като специалист биолог в Института по физиология на растенията, БАН. През 1987 г. Преминва на същата длъжност в Института по физиология на БАН, Лаборатория „Периферни синапси“, където след защитена докторска дисертация през 1991 г., е повишена в длъжност Научен сътрудник I степен и работи като такава до 2005 г. В същото време, през 2002 г. Пенчева започва преподавателска дейност като хоноруван асистент в ЮЗУ «Неофит Рилски» в областта на биоинформатиката. В периода 2006-2007, вече като Ст.н.с. II ст. работи в Института по Биофизика на БАН с научна насоченост биомеханика и електромиография. Преминала е специализации в Италия (1996) и Чехия (1997). През 2002 г. Н.Пенчева е удостоена с научното звание Доцент в конкурс, обявен от ЮЗУ «Неофит Рилски» за Факултет «Обществено здраве и спорт», Катедра Спорт и кинезитерапия. До момента работи там, развивайки учебна, научноизследователска и административна дейности.

Много важен раздел от научно-изследователската дейност на Пенчева е посветен на фармакофизиологията на рецепторните взаимодействия, лигандната селективност и синаптичните предавки. Обект на изучаване представляват главно болковите рецептори (ноцицептори), както и антиноцицепторите – различните опиоидни рецептори (δ -, μ -, κ -), както и техните биологични (ендогенни, енкефалинови) лиганди, както и серия от фармацевтични лиганди – техни аналози.

При опити върху плъхове (статия 2.1) се показва, че антиноцицептивният ефект на аргинин-⁶-енкефалина (даларгин) и на неговите производни е сравним с този на ендегенния мет-енкефалин, докато ефектът на [N-метил-Phe⁴]-даларгинамид е доказано по-мощен. Става ясно, че ефектът на даларгина и производните му се медитира не чрез δ - рецептори, а чрез μ -рецептори.

В друга статия (2.7), чрез изследване на кривите „доза-ефект” се доказва, че след амидиране полученият даларгинамид е съществено по-ефикасен от даларгина. Обаче ако към амидирането се прибави и метилиране на фенилаланина, то полученият препарат е с рязко увеличен антиноцицептивен ефект. Тъй като, внесени като медикаменти, енкефалините бързо се разграждат, а и едва ли преминават през кръвно-мозъчната бариера, е направен опит (2.17) за получаване на удължен антиноцицептивен ефект чрез куплиране на метионин- и левцин-енкефалините с дезоктапептид-инсулин който, както е известно, също има слаб обезболяващ ефект. Оказва се, че подобни препарати могат да имат пролонгирано антиноцицептивно действие. (Понастоящем за тази цел се използват комплекси с наночастици с различен състав).

За оценка на връзката лиганд (медикамент)-рецептор, респективно ефекта от антиноцицепцията, се използват данни, получени при експерименти *in vitro* (като по-точни) и теоретичен хиперболичен модел (2.23). Доказва се, че 50% - та ефикасна доза (EC_{50}) не може да характеризира напълно взаимодействието от лекарството (агонист)-рецептор. Дава се, за първи път у нас, пълно описание на използвания теоретичен модел.

В публикация (2.24) се изследва лиганд-рецепторното взаимодействие при 8 синтезирани от екипа енкефалинови аналози, както и на ендегенните мет- и

лев-енкефалини. Оказва се, че всички лиганди имат добро взаимодействие с δ -опиоидните рецептори.

В много обстойна публикация (3.1) голяма серия от даларгинови аналози се изследва за тяхната ефективност в потискането на електрически предизвиканата контракция на мускулни препарати от различни опитни животни с оглед установяване на оптималното взаимодействие на препаратите с трите типа (δ -, μ -, κ -) опиоидни рецептори. В този задълбочен труд се доказва, че [D-Ala²]-конфигурацията на даларгиновия изомер осъществява многократно по-добро взаимодействие с рецепторите и е по-устойчив на пептидазите от L-изомера. Освен това, амидираната карбоксилна група в съчетание с N-метиране на L-Фенилаланина води до най-силно свързване с μ -опиоидните рецептори и от тук – до най-мощен фармакологичен (антиноцицептивен) ефект.

В друга публикация (3.9) се изследват, с оглед на афинитета (константата на дисоциация) им към δ -опиоидните рецептори, три вида тирозин-цистеинови дипептиди с различна химична модификация на цистеиновия остатък, както и на редица левцинови и метионинови енкефалини, също с модифицирани цистеинови остатъци на втора позиция. Получените резултати са от значение за лекарствения дизайн в тази специализирана област.

Опиоидният рецепторен профил, ефикасността и пептидазната резистентност на [цистеин-²]-енкефалиновите аналози се изследват в различни опитни постановки с органични препарати от различни животински видове. Чрез хиперболичните криви „концентрация – ефект“ се доказва, че изследваните съединения са селективни δ -рецепторни агонисти (3.11).

В друго изследване (3.12) се установява, че ендогенните енкефалини, както и редица техни химични аналози проявяват двуфазен ефект, медитиран както от неврогенни (μ -зависими), така и от миогенни (в гладкомускулните клетки, δ -зависими) рецептори. При това, δ -селективните лиганди потенцират контрактилния отговор.

Математичният анализ на фармакологичния агонизъм е проведен върху енкефалинови аналози с използването на дву- и трипараметрични хиперболични функции за оценка на кривите „доза-ефект“. В зависимост от

наклона на кривата се очертават предимствата от използването на съответната функция (3.13). С помощта на друг тип математичен анализ – математично моделиране на изкуствени нервни мрежи – се прави първият известен у нас опит да се поставят основите на дизайн на бъдещи енкефалинови аналози с оглед връзката им със съответните рецептори (2.8).

В няколко статии се изследва еволюционната стабилност на енкефалиновите олигонуклеотиди с оглед оценката на устойчивостта на генетичния код към мутации. Използва се математично моделиране, като се показва, че при низшите видове кодът на метионин-енкефалинът има високи стойности на средната потенциална енергия, докато ниските стойности са типични за човека и бозайниците (2.20). Все пак нивото на устойчивост на енкефалиновия ген и при човека допуска възможност за еволюционни промени (2.12).

Резюмирайки направения по-горе подробен анализ можем да кажем, че се касае за оригинални приноси в областта на фармакофизиологията, които съществено разширяват нашите познания относно дизайна и механизма на действие както на досегашни, така и на редица нови антиноцицептивни средства. В редица статии с помощта на биоинформатиката и математичното моделиране са постигнати очевидни резултати, заслужаващи задълбочен професионален анализ.

С изучаването на влиянието на ендогенната опиатна система (ЕОС) при изпълнение на физическо натоварване доц. Пенчева поставя началото на нова за България научна тематика. Това обяснява публикуването на 3 обзора (2.9, 2.3, 2.10), характеризиращи четирите вида опиоидни пептиди с морфин-подобно действие, биологичната роля на ЕОС и участието ѝ при различните видове двигателна дейност и медиаторните механизми на аналгезия и еуфория при физически натоварвания. Представени са данни за наличие на по-високи нива на енкефалини при тренирани спортисти, особено при представители на спортове с предимно аеробно енергоосигуряване. Посочени са сферите в областта на спорта, в които данните за ролята на ЕОС са оскъдни или противоречиви, като по този начин се дават насоки за бъдещи научни търсения.

Във връзка с горното, слабо изучен у нас проблем в областта на физическата активност е този за болковия праг и толеранс. Експериментално (2.11., 2.21.) Пенчева доказва хипоалгезичния ефект на аеробно физическо усилие: повишаване на болковия праг при тренирани лица в сравнение с нетренирани – до 43.9%. Заедно с това се търсят и информативни маркери за степен на нарушение на хомеостазата чрез изследване на показатели на алкално-киселинното равновесие на кръвта, серумни концентрации на лактатдехидрогеназа и креатинкиназа, кръвен лактат, но доказателствата в това отношение не са убедителни поради недостатъчните разлики в степента на тренираност на двете групи лица.

От методична гледна точка прецизното определяне на болковия праг и толеранс е свързано с трудности поради наличие на субективни оценки. Кандидатката използва много модерна техника при решаването на проблема с физиологичната оценка на болката. Така, с компютризиран алгометър се доказва, че получените стойности за отношението „налягане-болка” добре се описват с експоненциална функция (2.18.). Прилагана е също модерна техника за пневматична пресорна алгометрия (2.19.) И двете публикации са оригинални и единствени в нашата литература. Пенчева внедрява метод за компютризирана турникетова пресорна алгометрия за регистриране на болката при механична стимулация на скелетните мускули, както и за визуализиране на кривата стимул-отговор (2.21).

Доц. Пенчева се насочва и в друг, почти неизучен у нас проблем, в който се разкриват големи възможности за експериментална работа както в спорта, така и предимно в кинезитерапията и рехабилитацията: проблемът за тренировъчните въздействия в резултат на ексцентричните мускулни съкращения (2.14, 2.13, 2.15). Ексцентричните мускулни съкращения генерират максимална сила при нисък метаболитен разход и стимулират ефективно мускулната хипертрофия. Слабо натоварват съдечносъдовата система. Усиленият режим на удължаване на мускула обаче може да предизвика микроувреждане на влакна, дезорганизация на саркомерите, т-тубулите и натриевите и калциевите канали, резултатът от което е забавеното начало на мускулна болезненост (мускулна треска). Тук отново се поставя

въпросът за необходимостта от разработване на надеждна методика за оценка на болката при този вид натоварвания (2.13).

На тези проблеми е посветена **монография** „Ексцентрични мускулни съкращения: фундаментални и приложни аспекти”, предложена за печат. В нея авторката излага известните в световната литература теоретичните основи на мускулната дейност както и резултати от собствени изследвания. Пенчева отделя голямо внимание на малко дискутирани у нас въпроси за възможностите на плиометричната тренировка и стречинга в кинезитерапията и спорта, излагайки в детайли механизмите на тяхното действие. Определено мога да кажа, че разработка от такъв характер в нашата литература не се намира.

12 от публикациите на Пенчева са в списания с импакт фактор, общ 20,164.

Доц. Пенчева представя и списък на 32 резюмета от доклади, изнесени на международни и национални конгреси и конференции, както и подробна информация за 147 цитирания. Съавтор е на едно изобретение и 2 патента.

Има участия в 17 научни проекта, на 7 от тях е ръководител, в момента участва в три проекта.

В изпълнение на научните си търсения и резултати в областта на физическата активност доц. Пенчева инициира и реализира основаването на **Центърът за функционални изследвания в спорта и кинезитерапията към факултет „Обществено здраве и спорт”** с 6 сектора, които покриват цялостната научно-изследователска тематика на факултета. Чрез ръководен от нея научен проект „Изграждане и пробация на научен комплекс за оценка на физиологични и биомеханични параметри при физическо натоварване за нуждите на кинезитерапията и спорта” е създадена лаборатория, обзаведена с най-съвременна система за изокинетична динамометрия, както и последно поколение спироергометрична комплектация, съчетана с електрокардиограф и миограф, както и с определяне на биохимични параметри.

Доц. Пенчева е главен редактор на Университетското списания Scientific Research Journal of South-West Univerwsty.

Била е ръководител на 10 дипломни работи и ръководи 4 докторанта, единият от които е защитил успешно.

Доц. Пенчева проявява голяма активност в учебния процес.

- Участва в съавторство в: „Тестове с избирателни и свободни отговори по физиология на човека и на спорта” с разработени теми по ключови въпроси за специалности кинезитерапия и педагогика; в 3 ръководства за практическа работа за кинезитерпевти.
- Представя 6 самостоятелни on line учебни помагала по физиология на човека и спорта, функционална диагностика на дихателната и сърдечносъдовата система, ЕЕГ, ЕКГ и ЕМГ за бакалаври кинезитерапевти и педагози.
- 4 on line учебни помагала за магистри със специалност Кинезиология и спортна кинезиология.

Всички учебни помагала са разработени много професионално, подробно и прецизно и могат да служат и в подготовката на докторанти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кандидатката за професор доц. Невена Пенчева отговаря напълно на всички критерии за тази академична длъжност:

- Представя 39 научни публикации (12 от тях в списания с импакт фактор) монография и 32 резюмета от конгреси, отличаващи се с високо качество, разработени със съвременна и високотехнологична апаратура.
- Научните интереси и постижения на Пенчева излизат и извън рамките на длъжността, която заема и за която кандидатства, което я прави ценен кадър за ЮЗУ.
- Има големи заслуги в изграждането на специализирано научно звено към ЮЗУ, отлично апаратурно осигурено, с перспективи за бъдещи научни разработки и развитие на специалисти.
- Учебната работа е приоритет в дейността ѝ, който не отстъпва пред организационната и научно-изследователска активност.

- Факултетът разполага с необходимия хорариум лекции и упражнения.
- Доц. Пенчева се ползва с авторитет в средите на физиолозите и специалистите в областта на кинезитерапията и спорта у нас и в чужбина, като активен член на редица професионални организации.

Всичко казано е основание за категоричното ми мнение, че на доц. д-р Невена Стоянова Пенчева следва да бъде присъдена академичната длъжност ПРОФЕСОР.

12.07.2012 г.

(проф. Д. Стефанова)