

РЕЦЕНЗИЯ

на представените трудове за участие в конкурс
за академичната длъжност ДОЦЕНТ, обявен от
ЮЗУ „Неофит Рилски” в ДВ, бр. 37/07.05.2021г.

Рецензент: проф. д-р Христо Стефанов Гагов, Биологически
факултет на СУ „Св. Климент Охридски”

Кандидат: Петя Павлова Маркова, единствен кандидат

I. Кратки биографични данни за кандидата

Петя Павлова Маркова завършва магистърска степен в Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ със специализация „Биофизика и радиобиология“ през 1984 г. От същата година тя започва работа като специалист-биолог последователно в „Биотехпром“ - гр. Стара Загора (до 1986 г.), в Института по физиология на БАН (1986 – 1988 г.) и в катедрата по „Физиология“ към Медицинския факултет на Медицинския Университет (МУ) – София (от 1990 – досега). През 2015 г. ѝ е присъдена ОНС „доктор“ в професионално направление 4.3. „Биологически науки”, научна специалност „Физиология на животните и човека” за дисертационен труд на тема: „Влияние на нервни и хуморални фактори върху бързите колебания на артериалното налягане и сърдечната честота у нормотензивни и спонтанно-хипертензивни плъхове“. В последствие Петя Маркова допълнително се е квалифицирала с курсовете „Защита и хуманно отношение към опитните животни, използвани за научни и образователни цели” и „Методология на научното изследване – обект на дисертационна теза и медицинска статистика”.

II. Характеристика на научната и научно-приложната продукция на кандидата.

Приемам за рецензиране всички представени трудове на Петя

Маркова, които са научни публикации в областта на конкурса. Петя Маркова има общо 63 научни публикации. От тях 38 са в списания реферирани в Scopus и Web of Science като 26 от публикациите имат импакт фактор (ИФ). Общият ИФ на тези научни статии е 38.085, а индивидуалният - 9.682. Петя Маркова участва в този конкурс с 20 публикации. От тях в списания в списания с Q1 са 2, с Q2 – 15, с Q3 – 1 и с Q4 – 2. Седем от тези публикации са в български списания на английски език, а останалите – в авторитетни реферирани списания в чужбина. Всички те са в областта на конкурса. Забелязани са 96 цитирания на публикации на Петя Маркова в системата Scopus след елиминиране на автоцитиранията като 56 от тях тя е включила в този конкурс. Личният ѝ h-индекс в Scopus е 5. Представен е и автореферат на докторския ѝ труд. Петя Маркова е участвала в над 60 конференции и конгреси, от които 32 международни и 34 национални.

III. Основни приноси в научната, научно-приложната и преподавателска дейност на кандидата.

Представените от Петя Маркова приноси са на 14 страници и са в областта на конкурса. Те включват две основни тематики:

- А) нервна, хуморална и хормонална регулация на бъбречната функция и
- Б) невро-хуморални взаимодействия при епилепсия.

Освен това е разгледана връзката бъбрек – сърдечно-съдова система (ССС) при модел на вроден безвкусен диабет и нефректомия на плъх.

III.1. Получени са нови данни за ролята на медиаторите азотен оксид (NO), ендотелини и аденозин при регулацията на артериалната хипертония, както и такива за взаимодействието им с бъбречните нерви при спонтанно хипертензивни (SHR) и нормотензивни (Wistar) плъхове. Установено е, че:

- ролята на бъбречните нерви е незначителна за пресорния ефект, получен в резултат на инхибирането на NO синтаза, т.е. при елиминиране на NO и неговата сигнализация. Обратното, обаче не е в сила – влиянието на NO върху екскрецията на йони и в по-малка степен на вода зависи от бъбречните

нерви (цитати от приносите 11, 12// публикация 11 отговаря на 10 от списъка на публикации за участие в конкурса, другата липсва в него);

- ендогенните ендотелини (ЕТ) участват в дълготрайната регулация на артериалното налягане при SHR плъхове въпреки увредената (редуцираната) ЕТ сигнализация при тях. Това се потвърждава от понижената транскрипция на иРНК за препро-ЕТ1 и понижената трансляция на ЕТ1, поради което са понижени натриевата и водната екскреция при SHR плъхове. Този принос се потвърждава от нови данни от животни с денервирани бъбреци, които реагират с понижен функционален отговор при блокиране на ЕТ рецептори (цитати от приносите 7-9//11,14,15 от публикациите за участие в конкурса);

- реналната NO синтаза регулира диурезата и електролитната екскреция чрез активиране ЕТ рецептори от фактор на сигналната ѝ верига. NO сигнализацията и ЕТ рецептори или само вторите са основната мишена на симпатиковата регулация (цитати от приносите 24, 25//12, другата не е включена към публикациите за участие в конкурса).

- аденозинът чрез аденозиновите A1 рецептори регулират натриевата и хлорна екскреция по механизъм, който зависи от NO и бъбречната симпатикова инервация при Wistar плъхове (публикация 38//16)

- при плъхове от линията Brattleboro, които са модел на безвкусен (незахарен) диабет с вроден дефицит на антидиуретичен хормон (АДХ), са получени нови данни за липсата на ефект на ЕТ чрез ЕТА рецепторите върху пропускливостта за вода на бъбречните тубули. Обратното се наблюдава при здрави контроли (Long Evans плъхове), при които действието на АДХ се антагонизира от ЕТ чрез ЕТА рецепторите (цитати от приносите 34-36//17, 18, 20).

III.2. При едностранна нефректомия е установено, че: i) се запазват различията между нормо- и хипертензивни плъхове, ii) е редуцирана NO регулация при SHR плъхове и iii) при нормотензивни плъхове има

компенсаторни промени в нервната регулация на транспортните процеси в тубулната система на нефрона (публикации 42-44//6-9).

III.3. Невро-хуморални взаимодействия при епилепсия. При каинатен модел на темпорална епилепсия при SHR и Wistar плъхове е установено, че селективният AT1 рецепторен антагонист лозартан редуцира стрес-индуцираните промени в поведението, възстановява нормалната денонощната ритмика и понижава артериалното налягане при SHR плъхове. При контролни животни (Wistar) с каинат-предизвикан епилептичен статус прилагането на лозартан има антиепилептогенен ефект. И при двете изследвани групи животни той понижава оксидативния стрес (публикации 30, 31//1, 4, тук добавям и 3).

III.4. Петя Маркова има научно-приложни приноси, свързани с:

- внедряване на микрохирургични техники за имплантиране на катетри в артериални и венозни съдове за директна регистрация на артериалното налягане на неанестезирани плъхове;
- внедряване на хирургична техника за двустранна бъбречна денервация;
- внедряване на модифициран метод за едностранна нефректомия;
- усъвършенстване на алгоритми за регистрация и обработка на сигнали;
- усъвършенстване на анализ на вълната на артериалното налягане за оценка на бързите механизми за регулация на ССС. Тези приноси засягат почти всички публикации.

Отбелязвам трудността и значимостта на проведените комплексни изследвания за отчитане взаимните повлиявания на NO, ET, аденозин, АДХ и нервната регулация върху бъбречните функции, което функционално е най-адекватния подход за изследване значението на всяка от тези регулации в норма и при хипертония предвид едновременното им действие в организма.

IV. Критични бележки и препоръки. Някои технически забележки към приносите:

1. От гледна точка на засегнатите тематики би било по-удачно приносите, засягащи експерименталния модел на епилепсия да са накрая, след пространните приноси, свързани с бъбречната функция, хипертонията и функцията на ССС.

2. Някои от публикациите на Петя Маркова по този конкурс, които са в подкрепа на приносите, не са включени към тях (такива са 2, 3 и 5). Вместо тях са дадени други нейни статии с подобно съдържание (цитати 11 и 24). Под цитат 42 фигурират две публикации.

3. Предпоследният параграф на стр. 9 от Приноси е излишен.

Направените забележки по същество са препоръки.

Приемам представените научни приноси като представящи и доказващи нови факти, а също и научно-приложните приноси като допринесли за получаването на такива резултати. Приносите в голяма степен са дело на Петя Маркова като, разбира се трябва да отбележа водещата роля на проф. Радослав Гърчев от МУ-София като научен ръководител и мотор на изследванията в областта на бъбречната функция.

Участие в научни проекти. Петя Маркова има голям опит в научно-проектната дейност. Тя е участвала в 26 научни проекта, финансирани от МУ – София, като в четири от тях е била водещ изследовател. Освен това е участвала в шест национални научни проекта към ФНИ - МОН. Всички тези проекти са в областта на конкурса. През 2011 г. проект, финансиран от МУ-София (Грант 2008/2009) и с участието на Петя Маркова, е отличен с наградата „Signum Laudis pro Scientiae Meritis“ за най-успешна научна разработка в научна област Медицина.

Преподавателски опит. От 2015 г. досега Петя Маркова извежда без прекъсване практически упражнения и семинари по Физиология на човека на студенти от специалностите „Медицина“, „Дентална медицина“ и

„Фармация“ на МУ – София. Освен това е участвала в изготвянето на учебната програма и в организирането на специализирания курс „Опитни животни в биомедицинските изследвания“ за студенти, докторанти и специализанти към МУ - София.

Други активности. Петя Маркова е работила с много кръжочници в *Лабораторията по хемодинамика и бъбречни функции* към Катедрата по физиология на МУ – София. Някои от тези студенти-кръжочници печелят множество награди (първи, втори и трети места) на Международния конгрес по медицински науки за студенти и млади лекари ICMS-Sofia, а през 2005 г. един от тях е отличен с първа награда на „16-тата научна студенска конференция“ в Берлин и така получава едногодишна стипендия за провеждане на експериментална работа в Клиниката по нефрология към Шарите, Берлин.

Членство в дружества. Петя Маркова членува в „Българското дружество по физиологични науки“ и „Българското пептидна дружество“.

V. Заключение

Кандидатът по този конкурс е със значимо научно творчество, много участия в научни проекти и научни форуми, има редица съществени научни и научно-приложни приноси, както и достатъчно цитирания. Тези дейности удовлетворяват критериите за „доцент“ на Закона за развитие на академичния състав на РБ и на Правилника за неговото приложение. Всичко това ми дава основание да препоръчам на уважаемото Научно жури **да гласува ЗА избирането** на Петя Павлова Маркова за “доцент“ по професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „Физиология на животните и човека“ (Физиология на физическото натоварване и спорта) за нуждите на Югозападния Университет „Неофит Рилски“ - Благоевград.

Подпис:

София, 21.07.2021 г.

(проф. д-р Христо Гагов)

REVIEW

of the submitted works for participation in a competition for the academic position of ASSOCIATE ASSISTANT announced by SWU "Neofit Rilski" in State Journal, issue 37 / 07.05.2021

Reviewer: Prof. Dr. Hristo Stefanov Gagov,
Faculty of Biology, Sofia University "St. Kliment Ohridski "
Candidate: Petya Pavlova Markova, sole candidate

I. Brief biography of the applicant

Petya Pavlova Markova graduated with a master's degree from the Faculty of Biology at Sofia University "St. Kliment Ohridski " with a specialization in "Biophysics and Radiobiology " in 1984. From the same year she started working as a biologist in "Biotechprom " - Stara Zagora (until 1986), at the Institute of Physiology of the Bulgarian Academy of Sciences (1986 - 1988) and in the Department of Physiology at the Medical Faculty of the Medical University (MU) - Sofia (from 1990 to the present). In 2015 she was awarded ONS "Doctor" in professional field 4.3. "Biological Sciences", scientific specialty "Animal and Human Physiology" for a dissertation on the topic: "Influence of nervous and humoral factors on the rapid fluctuations of blood pressure and heart rate in normotensive and spontaneous-hypertensive rats." Subsequently, Petya Markova acquired an additional qualification with the courses "Protection and welfare of experimental animals used for scientific and educational purposes" and "Methodology of scientific research - the subject of a dissertation thesis and medical statistics."

II. Characteristics of the scientific and scientific-applied production of the candidate.

I accept for review all submitted works of Petya Markova as scientific publications in the field of the competition. Petya Markova has a total of 63 scientific publications. 38 of them are in journals referred to in Scopus and Web of Science and 26 of the publications have impact factor (IF). The total IF of these scientific articles is 38,085, and the individual - 9,682. Petya Markova participated in this competition with 20 publications. There are 2 of them in magazines in magazines with Q1, with Q2 - 15, with Q3 - 1 and with Q4 - 2. Seven of these publications are in Bulgarian magazines in English, and the rest - in authoritative refereed magazines abroad. They are all in the field of competition. Petya Markova's publications are cited 96 times, as noticed in the Scopus system after the elimination of the auto-citations and 56 of them she included in this competition. Her personal h-index in Scopus is 5. An abstract of her doctoral dissertation is also presented. Petya Markova has participated in over 60 conferences and congresses, of which 32 international and 34 national.

III. Main contributions in the scientific, scientific-applied and teaching activity of the candidate.

The contributions presented by Petya Markova are on 14 pages and are in the field of the competition. They include two main topics - nervous, humoral and hormonal regulation of renal function and neuro-humoral interactions in epilepsy. In addition, the kidney-cardiovascular system (CCC) relationship was considered in a model of congenital diabetes insipidus and rat nephrectomy.

III.1. New data were obtained on the role of the mediators nitric oxide (NO), endothelin and adenosine in the regulation of arterial hypertension, as well as those on their interaction with the renal nerves in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats (Wistar). It was found that:

- the role of the renal nerves is insignificant for the pressor effect resulting from the inhibition of NO synthase, ie. in the elimination of NO and its

signaling. The opposite, however, is not valid - the influence of NO on the excretion of ions and to a lesser extent on water depends on the renal nerves (citations from contributions 11, 12 // corresponds to 10, the other is missing from the list of publications for participation in the competition);

- endogenous endothelin (ET) is involved in the long-term regulation of blood pressure in rats with spontaneous hypertension (SHR rats), despite impaired (reduced) ET signaling in them. This was confirmed by decreased transcription of mRNA for prepro-ET1 and decreased translation of ET1, resulting in decreased sodium and aqueous excretion in SHR rats. This contribution is confirmed by new data from animals with denervated kidneys, which react with a reduced functional response when blocking ET receptors (citations from contributions 7-9 // 11,14,15 of the publications for participation in the competition);

- Renal NO synthase regulates diuresis and electrolyte excretion by activating ET receptors by a factor in its signaling chain. NO signaling and ET receptors or only the latter are the main target of sympathetic regulation (citations from contributions 24, 25 // 12, the other is missing in the publications for participation in the competition).

- adenosine via adenosine A1 receptors regulates sodium and chlorine excretion by a mechanism that depends on NO and renal sympathetic innervation in Wistar rats (publication 38 // 16)

- in rats of the Bratteboro line, which are a model of tasteless diabetes mellitus with congenital antidiuretic hormone (ADH) deficiency, new data were obtained on the lack of effect of ET (via ETA receptors) on water permeability of the renal tubules. The opposite was observed in healthy controls (Long Evans rats), in which the action of ADH was antagonized by ET via ETA receptors (citations from contributions 34-36 // 17, 18, 20).

III.2. In unilateral nephrectomy it was found that: i) the differences between normo- and hypertensive rats are preserved, ii) NO regulation is

reduced in SHR rats and iii) in normotensive rats there are compensatory changes in the nervous regulation of transport processes in the tubular system of the nephron (publications 42-44 // 6-9).

III.3. Neuro-humoral interactions in epilepsy. In a kainate model of temporal lobe epilepsy in SHR and Wistar rats, the selective AT1 receptor antagonist losartan was found to reduce stress-induced behavioral changes, restore normal circadian rhythms, and lower blood pressure in SHR rats. In control animals (Wistar) with kainate-induced status epilepticus, administration of losartan has an antiepileptogenic effect, and in both study groups it reduces oxidative stress (publications 30, 31 // 1, 4, including 3).

III.4. Petya Markova has scientific and applied contributions related to:

- introduction of microsurgical techniques for implantation of catheters in arterial and venous vessels for direct registration of arterial pressure in non-anesthetized rats;
- introduction of surgical equipment for bilateral renal denervation;
- introduction of a modified method for unilateral nephrectomy;
- improvement of algorithms for registration and signal processing;
- Improving the analysis of the blood pressure wave to assess the rapid mechanisms for regulation of SSC. These contributions affect almost all publications.

I consider the difficulty of the conducted complex researches for taking into account the interrelation of the regulatory influences of NO, ET, adenosine, ADH and the nervous regulation, which is functionally the most adequate approach for studying the significance of each of these regulations in norm and in hypertension. .

IV. Critical remarks and recommendations. Some technical remarks on the contributions:

1. From the point of view of the topics covered, it would be more appropriate for the contributions affecting the experimental model of epilepsy to

be last, after the wider contributions related to renal function, hypertension and CCC function.

2. Some of Petya Markova's publications on this competition, which are in support of the contributions, are not included in them (such are 2, 3 and 5). Instead, other similar articles by Petya Markova are given (citations 11 and 24). Quote 42 includes two publications.

3. The penultimate paragraph on page 9 of the Contributions is redundant.

The remarks made are essentially recommendations.

I accept the presented scientific contributions as presenting and proving new facts, as well as the scientific-applied contributions as contributing to the receipt of these results. The contributions are largely the work of Petya Markova and, of course, I must note the leading role of Prof. Radoslav Garchev from MU-Sofia as research supervisor in the field of renal function.

Participation in research projects. Petya Markova has extensive experience in research and design. She has participated in 26 research projects funded by MU - Sofia, and in four of them she was a leading researcher. In addition, she has participated in six national research projects at the NSF - MES. All these projects are in the field of competition. In 2011, a project funded by MU-Sofia (Grant 2008/2009) and with the participation of Petya Markova, was awarded the prize "Signum Laudis pro Scientiae Meritis" for the most successful scientific development in the field of Medicine.

Teaching experience. Since 2015, Petya Markova has been giving practical exercises and seminars in Human Physiology to students from the specialties "Medicine", "Dental Medicine" and "Pharmacy" at MU - Sofia. In addition, she participated in the preparation of the curriculum and in the organization of a specialized course "Experimental animals in biomedical research" for students, PhD students and graduates at MU - Sofia.

Other activities. Petya Markova has worked with many circles in the Laboratory of Hemodynamics and Renal Functions at the Department of Physiology of MU - Sofia. Such circle students have won numerous awards (first, second and third places) at the International Congress of Medical Sciences for Students and Young Physicians ICMS-Sofia, and in 2005 one of them won first prize at the "16th Scientific Student Conference" in Berlin and thus received a one-year scholarship to conduct experimental work at the Clinic of Nephrology, Charites, Berlin.

Membership in scientific societies. Petya Markova is a member of the Bulgarian Physiological Society and the Bulgarian Peptide Society.

V. Conclusion

The candidate in this competition has significant scientific creativity, many participations in scientific projects and scientific forums, has a number of significant scientific and scientific-applied contributions, as well as enough citations. These activities meet the criteria for "Associate Professor" of the Law on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria and the Regulations for its implementation. All this gives me reason to recommend to the esteemed Scientific Jury to vote FOR the election of Petya Pavlova Markova as "Associate Professor" in the professional field 4.3. "Biological Sciences", scientific specialty "Animal and Human Physiology" (Physiology of physical activity and sports) for the needs of the Southwestern University "Neofit Rilski" - Blagoevgrad.

Signature:

Sofia, July 21, 2021

(Prof. Dr. Hristo Gagov)