

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д.ф. Стефан Рачев Рибаров, д.б.н. върху документите представени от доц. Петьо Г. Бочев, д.б. във връзка с конкурс за академичната длъжност „Професор“ по научната специалност „Биофизика“ (01.06.08) в катедра „Химия и биохимия, физика и биофизика“ при МУ-Плевен, обявен в ДВ бр.14/12.02.2013 г.

За участие в споменатият конкурс е подал документи само един кандидат, а именно доц. Петьо Г. Бочев, д.б. Структурираната ми рецензия на неговите приноси и слабости е както следва:

1. Биографични данни за доц. Петьо Г. Бочев.

Доц. Бочев е роден на 12.03.1948 г. в гр. София. Завършва висше образование по физика в Софийския Университет, със специалност "Радиофизика и електроника". През 1975 г. е избран за асистент в катедра „Физика и биофизика“ на новосъздадения Плевенски Медицински факултет на Медицинска академия. До 1986 г. последователно е асистент, старши и главен асистент. През 1986 г. е избран за доцент. След тригодишна специализация в СУ, през 1978 г. придобива втора специалност "Биофизика", а през 1983 г. - специалност "Медицинска и санитарна физика" в Медицинска академия, София. През 1983 г., след успешно защитена дисертация, му е присъдена научната и образователна степен „доктор по биология“. От 1987 г. насам е ръководител на Катедрата по физика и биофизика. Член е на Академичния съвет на Университета от 1989 г. В периода 1993 - 1996 г. е Зам. Ректор по учебната работа на ВМИ - Плевен, а от 2004 до 2013 г. за още два последователни мандата е Зам. Ректор по учебната дейност на МУ - Плевен.

38 години е трудовият стаж на доц. Бочев като преподавател във висшето училище. Владее руски и английски език.

2. Учебно-преподавателски и административни активи на Петьо Г. Бочев.

Учебно-преподавателската му дейност започва почти от създаването на Плевенския Медицински факултет на Медицинската академия. Тя обхваща обучение по "Медицинска физика" и "Биофизика" на български и английски език на студенти от специалностите "Медицина", "Медицинска рехабилитация и ерготерапия", "Медицинска сестра", "Акушерка" и "Рентгенов лаборант" и на български език на студенти от специалността "Биомеханика", "Медицинска апаратура" и "Радиационна физика". Във връзка с това той е разработил съответните учебни програми, лекционни курсове и тестове.

Доц. Бочев е автор и съавтор на ръководства за практическите упражнения по Медицинска физика и Биофизика. Разработил е материали за тестово изпитване на студенти по „Биомеханика“ и „Медицинска апаратура“.

Участва в изпитни комисии за специалност, конкурсни изпити за асистенти и изпити на докторанти. Като Заместник Ректор по учебната дейност през 1996 г. разработва концепцията и подготвя въвеждането на обучение на чуждестранни студенти на английски език във ВМИ - Плевен. Има съществен личен принос за въвеждането на нови специалности за обучение в МУ-Плевен. Работи активно по създаването на компютърна информационна система в учебната дейност, разработването на учебни планове и програми, нормативни актове, квалификационни характеристики, концепции, стратегии, становища и други, свързани с учебната работа на висшето училище.

Бил е научен ръководител на трима успешно защитили докторанти.

В допълнение към направеното формално изброяване на административните и преподавателски активи на доц. Бочев си позволявам най-отговорно да отбележа следното. През 1974 г. след конкурс бях избран за доцент по Медицинска физика и ръководител на Катедрата по медицинска физика и биофизика към новосъздадения Плевенски медицински факултет. Тук аз заварих двама вече избрани асистенти: Петьо Бочев и Ваня Маркова. Те бяха един от големите ми шансове които съм имал през дългия си житейски път. Благодарение на интусиизма и самоотвержеността им, както и огромното им трудолюбие, ние за кратко време се превърнахме в една от водещите катедри в страната. Тяхната подкрепа за създаване на адекватни учебни и научни лаборатории беше безкомпромисна и в голяма степен решаваща.

В резултат на направения преглед си позволявам да дам най-висока оценка на административните и преподавателски активи на доц. Бочев.

3. Научно-изследователска дейност на доц. Петьо Г. Бочев

Научното творчество на доц. Бочев е значително. То е главно в областта на свободнорадикалната биология и медицина. Считаю, че той успешно е продължил и успешно доразвил традициите на научната школа, създадена от проф. Рибаров и колектива му включващ Петьо Бочев, Людмил Бенев, Илия Бенчев, Ваня Маркова, Оприета Монович и др.

За настоящият конкурс, доц. Бочев е представил 103 отпечатани труда, разпределящи се както следва: 28 статии, публикувани в чуждестранни научни списания; 36 научно-изследователски работи, публикувани в България; 1 книга и глава на книга, частично съдържащи данни от собствени научни изследвания; 1 книга с обзореи характер; 15 статии или доклади от научни прояви, публикувани в пълен текст в рецензирани научни сборници; 3 изобретения; 5 рационализации; 13 учебно-методични статии.

Извън тези, наречени от кандидата „реални“ трудове, в конкурса той е представил 98 резюмета от конгреси, симпозиуми и конференции. 52 от тях са в резултат на участия в международни конгреси, а 46- в национални научни мероприятия.

В 31 от работите подлежащи на рецензиране („реалните“ трудове без 13-тях методични статии) той е първи автор. Не за пренебрегване е челното авторство в 12 от методичните статии, както и в 44 от резюметата на материалите изнесени на научни мероприятия у нас и в чужбина.

На 5 от статиите публикувани в научни списания, на 3 от методичните статии, както и на една от представените книги Бочев е единствен автор. Единствен автор е и на 2 резюмета на материали изнесени на научни форуми.

Работа 13 представлява Автореферат на Дисертацията на доц. Бочев за получаване на научно-образователната степен "Доктор" и е на тема „Хемилуминесцентни изследвания върху иницирането на липидна пероксидация в еритроцитни мембрани от някои тежки метали“.

Доцентската хабилитация на колегата Бочев е била осъществена на базата на 8 публикации в чужди и 9 работи в наши научни списания, 3 изобретения, 3 рационализации и 9 методични разработки за учебните практикуми.

След хабилитацията си като доцент, Бочев има 23 публикации в чужди списания; 24 работи в наши списания, 3 рационализации и разбира се многобройни участия в научни мероприятия, изготвяне на учебно-методични пособия и т.н.

От изброените до тук факти се вижда, че доц. Бочев е един продуктивен научен работник с ясно дефинирана област на научното дирене и впечатляващ обем на постигнатите резултати. Научно-публицистичната му активност е равномерно разпределена преди и след доцентската му хабилитация.

По отношение на качеството на научната продукция на доц. Бочев може да се каже, че тя отговаря на стандартите дори на доста по-ведущи в научно отношение страни. Показателни в това отношение са следните факти: 72 от трудовете на Бочев представени ми за рецензиране са цитирани 414 пъти от чужди автори. Някои от публикациите са с много високо ниво на цитиране: работа №1 – 67 пъти; №65 - 61 пъти; №67 - 95 пъти. Общият импакт фактор на списанията в които са отпечатани статиите е около 28, а индекса на Hirsch е със стойност 10.

За качеството на научно-изследователските активи на доц. Бочев говорят и признатите 3 изобретения, успешното ръководство на 3 докторски дисертации и успешното интегриране на резултатите от научните му изследвания в обучението.

Научните, приложни и методични приноси на доц. Бочев могат да бъдат групирани в четири основни направления:

- А.** Изследвания върху молекулните механизми на токсичност на някои тежки метали (желязо, мед, кобалт; олово, живак, сребро), проведени *in vitro* с еритроцити, с помоща на флуоресцентни, спектрофотометрични, хемилуминесцентни и други адекватни методи.
- Б.** Създаване на оригинални методи и апаратура за хемилуминесцентни изследвания и прилагането им за регистриране на активни форми на кислорода в биологични проби, за мониториране и анализ на оксидативната активност на полиморфонуклеарни левкоцити (изолирани и в цяла кръв).
- В.** *In vitro* изследвания върху прооксидантната активност на периферни фагоцити.
- Г.** Клинични изследвания на прооксидантния и антиоксидантен статус на кръвта при физиологично стареене и някои болестни състояния като диабет, хематологични заболявания (желязодефицитна анемия, таласемия майор, рефрактерна анемия, пернициозна анемия), невродегенеративни заболявания (исхемичен и хеморагичен инсулт), някои бъбречни и белодробни заболявания.

Първото научно направление (А) обхваща материали [1, 6, 7, 12 - 17, 24, 26, 33, 35, 36, 39, 51, 72 - 74], залегнали в докторската дисертация на доц. Бочев на която бях научен ръководител, както и в моята дисертация за доктор на биологичните науки. Те вече са рецензирана, получили са висока оценка и са успешно защитени. Ето защо, аз няма да се спирам в детайли на това направление, само ще отбележа че се касае за един принципно нов подход за изследване на взаимодействието на йони на тежките метали с еритроцити и клетъчните мембрани, даващ възможност за изясняване на механизмите на токсичността им.

Резултатите получени по второто направление (Б) на изследователската активност на доц. Бочев се свеждат до:

- Б1.** Разработка на оригинална апаратура за регистриране на свръхслаба биохемилуминесценция от биологични течности [18, 20];
- Б2.** Създаден е оригинален компютърен шест-канален хемилуминометър [56, 9, 100], работещ в квантометричен режим. Притежава висока чувствителност и температурна стабилност и дава възможност за получаване, обработка и анализ на данни под компютърно управление.
- Б3.** Разработка на софтуер апроксимиращ експерименталните данни със сплайн функции и даващ възможност за последващ математически анализ с приложни програми [59, 108, 105].
- Б4.** Софтуера и апаратурата са приложени за откриване на компоненти, съставляващи общата хемилуминесцентна крива, зад които стоят реални процеси [60]. Показано е, че от кинетиката на

регистрираната хемилуминесценция могат да бъдат идентифицирани различни функционални състояния на фагоцитиращите кръвни клетки в изследваните образци.

Б5. Конструирано е устройство за спектрални луминесцентни измервания [101] и е тествано със заснемане на хемилуминесцентен спектър от активирани неутрофили в цяла кръв.

Б6. Предложен е оригинален подход за непрекъснато регистриране генерацията на супероксидни радикали в екстракорпорална циркулация [102].

Б7. Създаден е хемилуминесцентен метод за регистриране на супероксидни радикали и водороден перексид в биологични обекти [19] и е приложен за изследване катализирано от моноаминоксидаза генериране на супероксидни радикали в митохондриите [49, 50].

Б8. Разработени са методи за хемилуминесцентно мониториране и анализ на оксидативната активност на полиморфонуклеарни левкоцити (изолирани и в цяла кръв) [58, 52, 80], за фагоцитарната активност на белите кръвни клетки и за изследване опsono-фагоцитарния капацитет на кръв [22].

Б9. Показана е възможността за приложение на хемилуминесцентни методи в имунодиагностиката [38, 54,]

По-важните резултати получени в третото направление (**В**) на изследователската дейност на доц. Бочев са както следва:

В1. Оптимизирани са условията за хемилуминесцентно мониториране и анализ на оксидативната активност на периферни фагоцити (изолирани и в цяла кръв) [56].

В2. Разработена е компютърна корекция за симултанност на регистрираните хемилуминесцентни кинетични криви в режим на многокюветната работа [175].

В3. Количествено е оценен ефекта на различни фактори на експеримента върху параметрите на луминоловата и нативна хемилуминесцентна кинетична крива. Това позволява адекватна статистическа интерпретация на получените резултати [109, 114, 106].

В4. Изведен е корекционен фактор за нормиране на луминоловата хемилуминесценция, регистрирана от разреждана цяла кръв по отношение на броя фагоцити и абсорбционната способност на еритроцитите в кръвната проба. [58, 125].

В5. Адаптирани са биохимични методи за разграничаване и оценка на извънклетъчната и вътреклетъчна фагоцитна оксидативна активност въз основа на регистрираната извънклетъчната и вътреклетъчна хемилуминесценция [146, 143, 148, 187, 114].

B6. Предложен е хемилуминесцентен подход за оценка на вътреклетъчната оксидативна активност на стимулирани фагоцити в цяла кръв въз основа регистрацията на общата хемилуминесценция [94].

B7. Доказано е, че концентрацията на стимуланта (опсонизиран зимозан) значимо променя съотношението между извън- и вътреклетъчната продукция на светлина в рамките на общия хемилуминесцентен отговор [94]. Уточнена е концентрацията на зимозана, при която общият хемилуминесцентен отговор може да се разглежда практически за вътреклетъчен без добавка на агенти-модификатори.

B8. Разработен е оригинален аналитичен компонентен модел на хемилуминесцентния отговор на стимулирани фагоцити [59, 88, 107].

B9. Дефинирани са редица основни понятия на моделното компонентно представяне на хемилуминесцентната кинетика: еднотипни светещи центрове, индивидуален отговор на еднотипни центрове, време до пика на индивидуалния отговор, абсолютен и относителен хемилуминесцентен капацитет на дадена компонента [60, 183, 185, 88, 129, 134]. Компонентите на аналитичния модел са верифицирани чрез биохимични клетъчни системи, генериращи екстра- и интрацелуларна хемилуминесценция.

B10. Представен е нов начин на класифициране на функционалното състояние на фагоцитите по отношение на тяхната оксидативна активност [113]. Предложена е класификация на функционалните състояния на фагоцитите въз основа на аналитичния компонентен модел, включваща осем основни състояния, характеризирани с различна хемилуминесцентна кинетика. Освен известните функционални състояния е обосновано съществуването на две нови [62, 144, 158, 159].

B11. Моделирано е праймираното състояние на периферни фагоцити *in vitro* чрез предварително инкубиране на кръвната проба при стайна температура с различни подпратови концентрации на опсонин-независимия стимулант fMLP. Дефинирани са експерименталните условия за разграничаване на праймирани от непраймирани фагоцити в цяла кръв [190, 111]. Обоснована е необходимостта от използването на ниска концентрация зимозан (0,25 mg/ml) за надеждно изучаване на фагоцитната оксидативна активност при клинични нарушения, съпроводени с наличието на праймирани фагоцити в циркулацията.

Четвъртото направление (Г) в което е работил доц. Бочев има научно-практически характер. Общо казано, тук са изследвани измененията на про/антиоксидантния статус на кръвта при стареене, диабет, някои хематологични, бъбречни, белодробни и невродегенеративни заболявания.

По-значими и доказани чрез публикуване в научни списания резултати тук са:

Г1. Показано е, че стареенето модулира не целия fMLP и Fc-рецептор медиран оксидативен отговор на периферните фагоцити, както се смяташе досега. Редуцира се само екстрацелуларната компонента на отговора и по-специално, извънклетъчната продукция на супероксидни радикали [69].

Г2. Потвърдено е наличието на увеличен вътреклетъчен оксидативен стрес в митохондриите и увеличено ниво на оксидативно увреждане в циркулацията на възрастните хора [97, 98].

Г3. При едновременно изследване на възрастово-обусловените промени в компоненти на антиоксидантната защитна система, фагоцитната оксидативна активност и продуктите на оксидативното увреждане в циркулацията са намерени статистически значими корелации [69, 97, 98].

Г4. При болни със захарен диабет е понижен антиоксидантния потенциал на кръвта и увеличена прооксидантната активност [128]. Доказана е повишена спонтанна и непроменена стимулирана оксидативна активност на фагоцитите [81].

Г5. Показано е, че едновременното изследване на редица възпалителни и оксидативни маркери в циркулацията е важно за изясняване на патофизиологичните промени при артериална хипертония и диабет [154]. Нарушаването на про/антиоксидантния баланс на кръвта на хипертензивните диабетици модулира и уврежда макромолекули и инициира липидна пероксидация в кръвта [81].

Г6. При хронична бъбречна недостатъчност на консервативно и хемодиализно лечение е показано развитие на липидна пероксидация и задълбочаващ се дисбаланс на изследваните антиоксидантни системи в кръвта [61]. Промените съвпадат с разгръщането и прогресията на анемичния синдром. Активността на компоненти от антиоксидантния потенциал на кръвта намалява в съответствие с тежестта на заболяването и достига минимални стойности при лица на хемодиализно лечение. Тези резултати потвърждават тезата, че оксидативният стрес в кръвта участва в генезата на анемичния синдром при уремия. Наблюдаваните промени корелират с прогресията на анемичния синдром на пациентите и предполагат необходимостта от системна терапия с антиоксиданти.

Г7. При нелекувана рефрактерна анемия се доказва наличие на оксидативен стрес в кръвта [66, 85]. Предложена е хипотеза, че инициалното желязно обременяване е предпоставка за развитие на свободно-радикални процеси в кръвта с основен обект - еритроцитните мембрани, което вероятно участва в генезата на анемичния синдром при тази миелодисплазия. Вероятна е необходимостта от включване на десферал към системната терапия на това заболяване [66, 85].

Г8. Предложен е хемилуминесцентен подход за диференциране на плеврални изливи с различна етиология [87].

Г9. Получени са данни, полезни при отчитане на рисковете за заболяемост и рецидивирание на мозъчно-съдовата болест, в частност - наличие на значими връзки между опсонин-зависимата

оксидативна активност на фагоцитите, нивото на липидната пероксидация в кръвта и тежестта/ изхода от острия исхемичен инсулт [65].

Г10. Опсонин-зависимата екстрацелуларна оксидативна активност на периферните фагоцити е маркер за тежестта на исхемичния инсулт и нивото на постинсултна инвалидност [63].

Г11. Наблюдавано е прогресивно задълбочаване на нивото на оксидативно увреждане в кръвта през хроничния стадий на мозъчния инсулт [64].

Г12. Доказана е спонтанна оксидативна хиперреактивност на периферните левкоцити в хроничен стадий в съчетание с увеличено ниво на продукти на липидната пероксидация в циркулацията. Това може да се разглежда като маркер за улеснено и/или хронично съдово увреждане и степен на риска от възникване на последващ съдов инцидент [64, 67, 95].

Г13. Създаден е хипотетичен модел за приноса на оксидативния стрес към развитието на процеси, задълбочаващи съдовите увреждания на болните с инсулт и увеличаващи риска от повторен инсулт [67, 71].

Г14. Показано е, че патофизиологичните промени при исхемичния инсулт вероятно зависят от повишеното ниво на липидните хидропероксиди и завишения антиоксидантен потенциал на кръвта [65]. Това е указание, че първично патогенетично звено при церебрална исхемия е усиленото радикалообразуване. Нарастването на антиоксидантния капацитет на кръвта е вторичен адаптивен отговор, който не е в състояние пълноценно да компенсира радикалната свръхпродукция.

Приносите условно могат да бъдат категоризирани както следва:

Научно-приложни приноси с оригинален характер: Б1-Б7; В6; В8- В10; Г8-Г13.

Научно-приложни приноси с потвърдителен характер: Б8; В11; Г1-Г14.

Методични приноси: Б9; В1-В5; В7.

При оценка на научното творчество на доц Бочев, безспорно трябва да се имат предвид и следните факти:

Статията на Александрова и Бочев, публикувана в престижното списание Free Radical Biology and Medicine през 2005 г. е класирана сред върховите 25 статии за годината.

През 2000 г. в авторски колектив Николай Цветков и Петьо Бочев е издадена книгата „Свободно-радикални увреждания, перспективи на антиоксидантната профилактика и терапия“, която без да има монографичен характер, представлява много полезен обзор за всички практикуващи медици.

Високото ниво на научно-изследователската работа в колектива ръководен от доц. Бочев е довело до публикуването през 2007 г. на главата „Oxidative Stress in Stroke“, 307-362, в поредицата на Elsevier „Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders“ с автори М. Александрова и П. Бочев. Работата има елементи на монография.

Висока оценка заслужава и книгата „Антиоксиданти и оксидативен стрес“ отпечатана тази година с единствен автор П. Бочев. Книгата реферира 1312 заглавия 7 от които са трудове с участието на доц. Бочев. Това и придава монографичен характер. По-важното е обаче, че тя е написана компетентно и е адресирана до много широк кръг специалисти работещи в областта на свободнорадикалната биология и медицина.

От направеният преглед на научното творчество на доц. Бочев се вижда, че той е един изграден специалист в областта на свободнорадикалната биология и медицина. Притежава отлична литературна осведоменост, позволяваща му да вижда интересните и все още незаети ниши и да реализира адекватни решения на твърде сложните проблеми.

Щастлив съм, че надеждите, които посях при създаването на катедрата по Мед. физика и биофизика на Медицинския факултет в гр. Плевен сега раждат такава богата и качествена реколта.

Документацията по конкурса е систематизирана отлично и създава определено удобство при използването ѝ.

Заклучение:

В настоящият конкурс за „Професор“ по научната специалност „Биофизика“ единствен кандидат е доц. Петьо Г. Бочев, д.б.. От 1975 г. до сега, той работи последователно като асистент, старши асистент, главен асистент и доцент в катедра „Химия и биохимия, физика и биофизика“ на МУ- гр. Плевен към която е обявения конкурс. Защитил е докторска дисертация. Педагогическите активи на доц. Бочев многократно превишават изискуемите за академичната длъжност „Професор“. Те включват лекционни курсове по Медицинска физика и Биофизика на български и английски език за студенти по "Медицина", "Медицинска рехабилитация и ерготерапия", "Медицинска сестра", "Акушерка" "Рентгенов лаборант", "Биомеханика", "Медицинска апаратура" и "Радиационна физика". Във връзка с това той е разработил съответните учебни програми, лекционни курсове и тестове. Участвал е в разработването на множество учебни помагала. В административно отношение има много активи като ръководител на Катедрата и като Зам. Ректор по учебната работа.

Доц. Бочев е много продуктивен научен работник. Представил е 103 отпечатани труда, от които: 28 статии, публикувани в чуждестранни научни списания; 36 научно-изследователски работи,

публикувани в България; 1 книга издадена в България имаща обзорен характер; 1 книга издадена в България и глава на книга издадена в чужбина, частично съдържащи данни от собствени научни изследвания; 15 статии или доклади от научни прояви, публикувани в пълен текст в рецензирани научни сборници; 3 изобретения; 5 рационализации; 13 учебно-методични статии.

В конкурса той е представил 98 резюмета от конгреси, симпозиуми и конференции. 52 от тях са в резултат на участия в международни конгреси, а 46- в национални научни мероприятия.

Научен ръководител е на 3 успешно защитени докторски дисертации.книга

72 от трудовете на доц. Бочев, представени ми за рецензиране, са цитирани 414 пъти от чужди автори. Някои от публикациите са с много високо ниво на цитиране: работа №1 – 67 пъти; №65 - 61 пъти; №67 - 95 пъти. Общият импакт фактор на списанията в които са отпечатани статиите е около 28, а индекса на Hirsch е със стойност 10.

На базата на високата си оценки на всички видове дейности на доц. Бочев, имащи отношение към настоящият конкурс, считам, че неговата професорска хабилизация е доста закъсняла.

Ето защо, си позволявам с пълна убеденост да препоръчам на Уважаемото Научно жури да избере доц. Петьо Г. Бочев, д.б. на академичната длъжност „Професор" по научната специалност „Биофизика" (01.06.08) в катедра „Химия и биохимия, физика и биофизика" при МУ-Плевен, обявен в ДВ бр.14/12.02.2013 г.

София, 17.05.2013 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:



проф. Стефан Р. Рибаров, д.б.н.