РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Диана Георгиева Иванова, д.б.н.,

Декан на Факултета по Фармация,

Професор в Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика" при Факултет по фармация на Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов", Варна

Относно: конкурс за заемане на академична длъжност „професор" по научна специалност ***Биохимия***, професионално направление ***4.3. Биологични науки***, област на висшето образование ***4. Природни науки, математика и информатика,***
обявен за нуждите на Катедрата по химия и биохимия, физика и биофизика при Факултета по фармация на Медицински университет – Плевен, ДВ бр. 87 от 31.10.2017г.

Със заповед № 193/30.01.2018 г. на Ректора на МУ – Плевен съм избрана за член на Научното жури във връзка с обявения конкурс за професор по научна специалност „Биохимия".

Рецензирането на материалите, представени за конкурса, се основава на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение, както и на Правилника за развитието на академичния състав в МУ-Плевен и препоръчителните критерии и показатели за оценяване при провеждане на конкурс от научно жури за присъждане на академични длъжности в МУ - Плевен.

В конкурса за заемане на академичната длъжност „професор" по научна специалност „Биохимия", участва само един кандидат: д-р Регина Семьоновна Комса-Пенкова, д.б.н., доцент към Катедрата по химия и биохимия, физика и биофизика при Факултета по фармация на Медицински университет – Плевен. По процедурата за конкурса доц. д-р Регина Комса-Пенкова е представила всички изискуеми материали.

I. Биографични данни на кандидата

Доц. Регина Комса-Пенкова е завършила Вилнюския Държавен университет „В. Капсукас", гр. Вилнюс, Литва - специалност „Химия" (химия на природните съединения)

през 1975 г. Професионалната и кариера преимуществено е свързана с МУ-Плевен, където започва работа като асистент в катедра „Химия и биохимия" през 1984. Има специалност „Биохимия" от 1989 г. През 1995 г. получава ОНС „Доктор" след защита на дисертация на тема „Термостабилност на фибриларните колагени, влияние на различни фактори" и през 1997 г. се хабилитира като доцент. През 2017 г. защитава успешно дисертационен труд на тема: „Нов поглед върху ролята на генетичните и негенетични рискови фактори в патогенезата на тромботични инциденти при пациенти с венозен тромбемболизъм и репродуктивни проблеми" за присъждане на научната степен „Доктор на науките" по научна специалност „Биохимия". Ръководител е на сектор „Биохимия" към Катедрата по „Химия и биохимия, физика и биофизика" при Фармацевтичен факултет на Медицински университет – Плевен.

Общият трудов стаж на доц. Комса-Пенкова е повече от 40 години, от които почти 38 към този момент са като преподавател по биохимия. През годините доц. Комса-Пенкова е заемала следните длъжности: ръководител сектор „Биохимия"; ръководител катедра „Химия, биохимия, физика и биофизика", Заместник декан на Факултета по медицина, председател на МУС на Факултета по медицина, председател на Акредитационна комисия на Факултета по медицина.

По направление Програми на Европейския съюз тя създала отдел „Международно сътрудничество" и е регистрира ВМИ-Плевен в програмата на Европейския съюз "Сократ" от 2000-2004 г. Разработила е Институционален проект за включване на ВМИ-Плевен в Европейската кредитна система и е издала първия ECTS справочник на ВМИ за специалността „Медицина" на български, английски и немски език. Ръководила е разработването на четири пилотни проекта по програмата на Европейския съюз за развитие и подобряване на професионалното обучение, като три от тях са наградени с отличие.

По настоящем води пълния лекционен курс по биохимия за студенти по медицина на български и английски език, участва в преподаването по биохимия в бакалавърски програми на МУ Плевен, води курс по патобиохимия.

II. Научно - изследователска дейност

1. ***Основните научни постижения*** на доц. Комса-Пенкова са в областта на биохимията и молекулярната биология.

Тя работи по следните **научни направления**: в областта на наследствена тромбофилия при рискови пациенти с венозни тромбози и венозен тромбоемболизъм и жени с репродуктивни неудачи; в областта на клиничното хранене и качество на живот; в областта на свойствата на съединително-тъканни белтъци – колаген - промяна в структурата и свойствата им при патологични процеси, като атеросклероза и диабет.

Макар че не се рецензира по настоящия конкурс, считам за важен етап от нейния професионален път защитата на **дисертационен труд** за присъждане на научна степен „Доктор на науките“ по специалност „Биохимия“. В него са засегнати актуални проблеми, които до този момент не са били обект на задълбочени научни проучвания в България. Накратко, в него се проучва ролята на генетичните и негенетични рискови фактори в патогенезата на тромботични инциденти при пациенти с венозен тромбоемболизъм и репродуктивни проблеми. Съществен научен принос е разглеждането на генетични варианти на тромбофиличните фактори и взаимовръзките им с времето на поява на инцидент на ДВТ, с негенетичните рискови фактори свързани с пол, възраст, затлъстяване и тютюнопушене, обвързано включително и с наблюдаваните особености в морфологията, наномеханичните и физиологични промени в тромбоцитите, свойствата на техните мембрани, с флоу-цитометрична оценка на тромбоцитната активност.

Доц. Комса-Пенкова **членува в следните организации**: Съюз на учените в България и Международна Асоциация за Медицинско Образование AMEE, в борда е на директорите на Образователната програма на Европейско сдружение по клинично хранене и метаболизъм (ESPEN) и е заместник председател на Българското сдружение по клинично хранене и метаболизъм (БУЛСПЕН).

Член е на **редакционни колегии** на *Nutrition, Clinical Nutrition Journal, e-SPEN Journal*. Рецензира научни статии за списанията *Clinical Nutrition Journal, e-SPEN Journal, Nutrition, Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, JBCR (Journal of Biomedical and Clinical Research), Клинично хранене*. Представена е справка от Комисията по финансиране на научно-изследователски проекти към Медицински университет в Плевен за участието на доц. Комса-Пенкова в **24 научно-изследователски проекта**.

Доц. Комса-Пенкова е **ръководител на 5 докторанти**, двама от които към момента успешно защитили. Представен за защита е и третият дисертационният труд, подготвен под

ръководството на доц. Комса-Пенкова – този на д-р Милка Михайлова на тема: "Биохимични изследвания на фруктозамин – маркер на неензимно гликирани белтъци при хипергликемични състояния", за чиято процедура по защитата съм определена за член на научно жури и съм представила своето становище в Научен отдел на МУ Плевен.

2. *Научни публикации*

Доц. Регина Комса-Пенкова е представила за рецензия в конкурса за „професор" общо **108 пълнотекстови труда**, в т.ч. **два автореферата** на дисертации за присъждане на ОНС „Доктор" и на научна степен „Доктор на науките". Част от публикациите, представени от кандидатката, представляват глави от учебници и студии (**14** на брой) с обучителен характер и могат да бъдат причислени по-скоро към учебно-преподавателския принос на доц. Комса-Пенкова, отколкото към научно-изследователската и дейност в областта на биохимията. Има и публикувани **2** глави от книги, издадени от международното издателство *Nova Science Publishers Inc*. Останалите **90** публикации в чуждестранни и български научни издания са структурирани както следва: **5** публикации (с номера 27, 28, 45, 52, 111 и 112 от представения списък на публикациите) са разширени абстракти, публикувани в притурки на реномирани списания с ИФ=22.591; **13** са свързани с дисертационния труд за присъждане на ОНС „Доктор" (**4** в чуждестранни списания с ИФ и **9** - в български научни списания); **45** публикации са свързани с дисертационния труд на кандидатката за присъждане на НС „Доктор на науките" (**8** в чуждестранни реферирани списания, от които **7** с ИФ и **37** в български научни издания). Несвързаните с дисертационни трудове публикации са **30**, от които **9** с ИФ.

По голямата част от трудовете на доц. Комса-Пенкова са отпечатани след хабилитирането й за доцент през 1997 г., което показва, че тя е продължила още по-интензивно да работи. Една значителна част от научните трудове са публикувани през последните 10 години, което е един отличен атестат за научната активност на доц. Комса Пенкова. Много от статиите са публикувани във водещи международни списания като *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, American Journal of Reproductive Immunology* и др. с висок импакт фактор.

Приложен е и списък със заглавията на 120 доклади и постери, които доц. Комса-Пенкова и нейни сътрудници са представили на различни национални и международни

конгреси и конференции. Те показват, че научните постижения на доц. Комса-Пенкова са получили широка публичност. От тях **59** са участията в международни конгреси с публикувани резюмета, **55** от които са след хабилитацията и. Осем от абстрактите са публикувани в притурки на списания с ИФ.

Представена е и справка за открити **405** цитата от независими автори в чуждестранни списания, част от тях с импакт фактор. Публикациите с участието на доц. Комса-Пенкова са получили широк отзвук и сред българска научна общност – намерени са други **31** цитирания в български източници. Определеният и **h-index** със свързани и автоцитати **е 8**.

След хабилитирането за доцент на доц. Регина Комса-Пенкова и след отпадане на свързаните с дисертациите за двете научни степени публикации, съгласно правилника на МУ-Плевен, за рецензиране в настоящия конкурс за „професор“ остават **44** научни труда в пълен текст, от които **5** са в международни списания с ИФ, **14** са учебни помагала и ръководства, **2** са глави от монографии, издадени от международни издателста и **6** са разширени абстракти, публикувани в притурки на реномирани списания с ИФ. Добро впечатление прави колективният характер на публикациите с участието на екипи от научни специалисти от България и чужбина със допълващи се научни специалности и квалификация. В **20** от представените по конкурса научни публикации (в т.ч. в **5** от публикациите в списания с ИФ), както и на **13** от учебните помагала и глави от книги доц. Комса-Пенкова е водещ - първи или последен автор, индикация за личния и принос в проектните разработки и анализа на резултатите.

3. Оценка на научните резултати и приносите

Научните интереси и публикационната активност на доц. Регина Комса-Пенкова са в различни направления на медицинските и биологични науки и те могат да бъдат обобщени както следва:

- ***Трудове, посветени на проучване свойствата на фибриларни колагени и други белтъци***

Тази част от разработките на кандидатката е свързана основно с дисертационния труд за придобиване на ОНС „Доктор“ (1) и с процедурата за хабилитация. Допълнителни резултати с оригинални приноси, включени в по-късни публикации, се отнасят до

чувствителността фибриларни колагени от телешка кожа към действието на гуанидин хидрохлорид и урея и стабилизиращото действие на глицерола и глюкоза (39 , 40).

- ***Трудове върху ролята на гликирани и окислени белтъци и ролята при патологии***

Тези проучвания са с фокус условията на гликиране и окисление на белтъци и на получените модифицирани продукти (41, 60, 77) и извеждат хипотезата за ролята на окислението за изява на различни патологии. Те свързват процесите на гликиране с повишаване стабилността на колагени, което разглеждат като предпоставка за забавен метаболизъм на колагена, и свързаните с това патологични процеси.

Изследват се продуктите на гликирането на серумните белтъци при пациенти с диабет и при пациенти след холецистектомия, както и ефектът на анестетици севофлуран и пропофол върху процеса на гликирането в периоперативния период. Проучванията установяват значението на фруктозамина като маркер за оценка на спонтанното гликозилиране (110).

- ***Трудове, които разглеждат нови методи за изследване на ДНК и белтъци***

Тези публикации включват редица учебни ръководства (3,4,8) и други материали (33,34,35.36,37,38,101) със съществен принос за научно-експерименталната работа на студенти и млади учени. Те предлагат и подобрени протоколи за изолиране на ензими от нови източници, за изследване на носителството на полиморфизми, метод за определяне на протеиназна активност; нови методи за имобилизиране на колагенолитични ензими с цел третиране на раневи повърхности; метод за имобилизиране на ензими за автоматично определяне на глюкоза в биологични течности и други. Тази група от публикации отразява и съхранява дългогодишния опит и практика на доц. Комса-Пенкова в областта на експерименталната биохимия и молекулярна биология, като гарантира приемственост на новите поколения биохимици.

- ***Публикации, разглеждащи ролята на генетични и негенетични рискови фактори при жени с репродуктивни проблеми***

Тези трудове обхващат значителен дял от публикациите на доц. Комса-Пенкова (29) и представят научните приноси на кандидатката, свързани с дисертационния труд за присъждане на научна степен „Доктор на науките". Това е група трудове с най-голям относителен дял в научните приноси на кандидатката. Интересът на доц. Комса-Пенкова

към темата датира отдавна, затова тя разработва своята втора докторска дисертация посветена на ролята на набор от полиморфизми в гените на тромбофилични фактори, Factor V Leiden (FVL) мутацията, FII 20210G>A, GP IIb/IIIa (PL A1/A2), PAI-1 (PL 4G/5G) и MTHFR 677C>T SNPs, като причина за репродуктивни неудачи през различните периоди на бременността и при жени с рекурентни загуби на бременността, при жени с вторичния инфертилитет, при жени с асистирана репродукция. Установена е сигнификантна връзка между носителството на полиморфизма FII 20210G>A и загуби на бременността в ембрионалния период и за риска от повторна загуба на плода в първи триместър; между носителството на полиморфизма (PL)A1/A2, както и на 4G/5G и риска от ранна загуба на бременността. Предложена е хипотезата за значението на PL A1/A2, като фактор имащ значение за процеса на имплантация. Носителството на два или повече вариантни тромбофилични фактора при жени с репродуктивни неудачи увеличава честота на рекурентност. С метода на атомно-силова микроскопия е показана значителна промяна в топографията на тромбоцити както и в активирането им при жени със загуби на плода носителки на полиморфизъм A1/A2. Установена е връзка между вторичен инфертилитет и честота на носителство на FVL и е потвърдена връзката между носителството на FII 20210G>A и вторичния инфертилитет. Част от проучванията се фокусират върху изследване на ролята на генетични рискови фактори за развитие на синдрома на поликистозни яйчници, както и ролята на тромбофилични генетични фактори за развитието на преeклампсия. Установен е приносът на носителството на 4G/5G PAI-1 за развитието на СПКЯ, чиято честота се свързва и с репродуктивни усложнения. Резултатите имат висока теоретична и научно-приложна стойност.

Тези изследвания остават приоритетни за кандидатката и за дълъг период от време. На тази тема са посветени трудове № 17, 18, 24, 26, 28, 29, 30, 64, 65, 66, 67, 70, 72, 74, 75, 78, 82, 83, 85, 86, 87, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 109, 112, както и редица доклади на научни форуми.

- ***Трудове, посветени на изследване на ролята на генетичните и негенетичните рискови фактори за развитието на венозни и артериални тромбози***

Тази също съществена група от публикации обхваща изследвания на приноса на носителството на тромбофилични генетични дефекти за риска от единични и рекурентни инциденти и ранна проява на дълбока венозна тромбоза. (17, 23, 25, 27, 63, 71, 73, 77, 76, 79,

80, 89, 94, 109). Изследвана е връзката между носителството на полиморфизми в гените за тромбофилични фактори и развитието на венозния тромбоемболизъм, както и с ранното възникване и рецидивиране на тромбоемболичния процес. Определен е процентът на носителството на по-често срещаните тромбофилични фактори в българската етническа група. Установена е полова разлика на значението на носителството за риска от ВТЕ. При жените, носителки на полиморфния вариант на гликопротеин GPIIb/IIIa (ITB3), тютюнопушенето и наднорменото тегло се явяват допълнителен предразполагащ фактор.

Установен е значителен принос на носителството на полиморфизъм 675 4G/5G в промотора на гена на PAI-1 - rs1799889 (-) за по-ранни ДВТ инциденти при жени, както и възрастова зависимост. Комбинираният ефект на тютнопушенето и носителството допринася за по-висок риск от рекурентност и по-малък интервал между тромботични инциденти и при двата пола. По отношение на FVL, функционално доказан рисков фактор за тромбозни инциденти и ранна проява на дълбока венозна тромбоза, както и носителството на протромботичен полиморфизъм FII20210G>A, част от резултатите имат потвърдителен характер. Установен е по-висок риск при жени с носителство на FVL и/или FII20210G>A за развитие на ДВТ. Хормонална терапия при жени пациенти, носители на FVL или на FII20210G>A, увеличава вероятността за ДВТ с по-ранна проява на събитието.

Приложен е нов подход при използването на метода на атомно-силовата микроскопия (АЦМ) за оценяване на носителство на протромботични полиморфизми като рисков фактор за развитието на инциденти (32, 97) чрез изследване на активността, морфологичните и механичните характеристики на тромбоцити и връзка с генотипа на пациентите. При използването на флоуцитометрични методи е изследван ефектът на носителство на PLA1/A2, FII20210G>A, 4G/5G PAI-1 върху активността на тромбоцитите, измерена като MFI индекс и свойства на формираните микрочастици при пациенти с ДВТ. Получените оригинални данни доказват връзката между носителството на тромбофиличните алели на GP IIb/IIIa (PLA2/C алела), на PA 1 (4G алела) и на протромбина (20210A алела) с морфологията и броя на частиците, отделяни от тромбоцитите, както и с еластичността на мембраните им.

Изследвано е значението на генетични фактори за риска от развитие на артериални оклузивни заболявания: роля на полиморфизма A1/A2 (PL A1/A2) в тромбоцитния

гликопротеин IIb/IIIa за риска от развитие на артериални оклузивни заболявания; като възможен рисков фактор за ИМИ; значението на генетичен вариант C677T в гена на ензима метилентетрахидрофолатредуктаза (МТХФР) и хиперхомоцистеинемия за развитие на ИМИ. Прави много добро впечатление добрата връзка на научните изследвания на доц. Комса-Пенкова с клиничната практика и приложния им характер.

- ***Трудове, посветени на изследване на имунни реакции, възпалителни и туморни процеси***

Тези изследвания са проведени с участието на колективи от МУ-Плевен, в тях доц. Комса-Пенкова участва като експерт по молекулярна биология, генетика и биохимия. Част от цитираните трудове са посветени на неспецифичната бронхиална хиперреактивност (БХР) при пациенти с алергичен ринит и влиянието на BMI, алергенна сенсибилизация, динамични белодробни обеми, IL-17, Arg16Gly полиморфизма в гена на β2-адренергичния рецептор и други фактори. Разработен е комплексен алгоритъм за диагностичен подход с модерни изследвания при болни с алергичен ринит, основан на предложената хипотеза за патогенетичната връзка между Arg16Gly полиморфизма в гена на β2-адренергичния рецептор и БХР и включващ на генетични тестове с цел персонализирана терапия. Изследвана е ролята на полиморфизми на тромбофилични фактори при пациенти с есенциална тромбоцитемия и полицитемия вера, ХОББ, псориазис, моделна белодробна деструкция.

- ***Трудове върху проблеми на метаболизма и клиничното хранене***

В една друга също не малка група публикации се изучава ролята на липиди, АК, МК, витамини, микроелементи (6, 7, 40, 44, 45, 47, 48, 102, 107, 110) върху метаболизма и се предлагат научно-обосновани препоръки за клинично хранене за нуждите на клиничната практика (6, 7, 46, 48). Изследвана е ролята на липиди при ССЗ и други заболявания (44, 45, 47, 102, 103, 104, 106). Проучване на нивата на полиненаситените мастни киселини установява по-високо ниво на арахидонова киселина (омега-6) и нейния предшественик дихомо гама линоленова киселина и по-ниско ниво на ейкозапентаенова киселина (EPA) (омега-3) в състава на еритроцитните мембрани на пациенти с артериална хипертония в сравнение с нормотензивни индивиди. Доц. Комса-Пенкова има значителни теоретични приноси свързани със значението на клиничното хранене, ролята на макро и микроелементи и витамини при различни клинични ситуации или състояния, като обезитет. Тя е лектор/обучител към международната образователната програма на LLL – ESPEN

(Европейско сдружение по клинично хранене и метаболизъм), съавтор в разработването на Виртуален портал за подготовка на обучители в областта на клиничното хранене и обмяната на веществата, ръководи задълбочени проучвания по темата и активно популяризира дейността на ESPEN. За своя принос в областта образованието по клинично хранене доц. Комса-Пенкова получава високо признание от ESPEN, като през 2017 г. и е присъдена международна награда за принос към развитието на образованието по клинично хранене.

- ***Обзорни трудове и ръководства по проблемите на зависимости към веществата***

Тази група от публикации (9, 10, 11, 46) са с голяма обществена значимост, тъй като те разглеждат зависимостите от наркотични вещества и алкохола като процес, който се категоризира като хронично рецидивиращо заболяване, което изисква лечение и последваща рехабилитация и има тежки социални последици за обществото, както и здравни за индивида. Разгледани са проблеми на зависимостите при млади хора с най-разпространени „дроги“ и превенцията, хранителни дефицити и възможностите за тяхното контролиране при алкохолната зависимост.

III. В заключение, бих обобщила, че научните трудове на доц. Регина Комса-Пенкова обхващат важни проблеми от специалността и имат множество оригинални и редица потвърдителни научно-практически приноси. Цялостният анализ на научната дейност на доц. Комса-Пенкова ми дава основание да заключа, че тя е учен с изключителен опит и ерудиция, висока научна производителност и оригинално мислене, добър ментор на младите специалисти от звеното, което ръководи и добър преподавател. Нейната научна продукция е повече от достатъчна според изискванията на Закона за академичното развитие в РБ, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – Плевен за заемане на академичната длъжност професор. Имайки предвид всичко това, без колебание препоръчвам на уважаемото Научно жури, както и на АС на МУ-Плевен да присъдят академичната длъжност „Професор” по биохимия на доц. д-р Регина Симеоновна Комса-Пенкова, д.б.н.

гр. Варна,
01.03.2018 год.

Член на научно жури:
(проф. Диана Георгиева Иванова, д.б.н.)