

РЕЦЕНЗИЯ

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“, научна специалност „Биофизика“ за нуждите на Института по биофизика и биомедицинско инженерство, Българска Академия на Науките, секция „Фотовъзбудими мембрани“ обявен в ДВ бр. 63/30.07.2021 г.

с кандидат в конкурса **доц. д-р Биляна Панчева Николова-Лефтерова**

от проф. Стефка Германова Танева, дбн, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство - БАН, София

Образование и кариерно развитие

Доц. Биляна Николова има магистърска степен по биохимия и микробиология, придобита през 1992 г. в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“.

Научната ѝ кариера започва през 1992 г. като специалист в Института по биофизика-БАН. През периода 1994-2001 г. е докторант, защитава дисертационен труд на тема "Електропренос на ДНК. Роля на адсорбцията и механизъм на електропореция при нискочестотни нискоамплитудни импулси". От 2001 г. до 2005 г. е научен сътрудник II степен, от 2005 г. до 2013 г. главен асистент, а през 2013 г. е хабилитирана като доцент в Института по биофизика и биомедицинско инженерство-БАН.

Представяне на получените за рецензия материали

Доц. д-р Биляна Николова е единствен кандидат в конкурса за професор към секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства“, ИБФБМИ-БАН. Представените от кандидата материали са в съответствие с Правилника за научното развитие на академичния състав на ИБФБМИ-БАН и критериите за заемане на академичната длъжност „професор“. Всички трудове са в научната област на обявения конкурс и не са представяни в предходни за кандидата конкурси за придобиване на образователната и научна степен "доктор", и за заемане на академичната длъжност "доцент".

Според представената от кандидата справка общият брой точки по наукометричните показатели е 983 (показател А - 50, показател В - 115, показател Г - 247, показател Д - 326 и показател Е - 245) при изискване 640 т. от справката за минималните национални изисквания и според правилника на ЗРАС - ИБФБМИ-БАН за заемане на академичната длъжност „професор“.

Наукометрични данни

Общият брой публикации според представената от доц. Николова справка е 47, от които 27 са в списания с импакт фактор и Q ранг (9 с Q1, 11 с Q2,

6 с Q3 и 1 с Q4) и 5 с SJR (ранг Q3). 5 от публикациите са включени в дисертационния труд на доц. Николова и 16 в конкурса за академичната длъжност доцент.

В справката за минимални изисквания е представен списък от 163 цитирания (показател Д). Според базата данни Scopus независимите цитирания в реферирани и индексирани издания на публикациите на доц. Николова е 260; h-индекс 8 (24.11.2021г.).

Доц. Николова има много активно участие в научни форуми (43), от които 28 международни и 15 национални.

В конкурса за академичната длъжност професор доц. Биляна Николова участва с 25 научни труда, 21 от които са в реферирани специализирани списания с Q ранг (Q1 – 3, Q2 – 9, Q3 – 6, Q4 – 3).

6 от публикациите са включени в хабилитационен труд (Показател В), с ранг Q1 -1, Q2 – 4 и Q3 – 1.

Публикациите извън хабилитационния труд (Показател Г) са 19 (2 са с ранг Q1, 5 с Q2, 4 с Q3 и 4 с Q4).

Доц. Николова е първи автор на 9 от рецензираните публикации и кореспондиращ автор на 5 от работите, което показва, че кандидатката има съществен принос в публикуваните трудове.

Доц. Николова е била ръководител на 1 проект и 1 COST-Action към ФНИ, научен консултант на 3 проекта, и участник в 17 проекта: 9 международни, от които 3 COST-Action, и 8 проекта към ФНИ. 22

Специализирала е в IPBS, SNRS, Toulouse, France (21 ноември-21 декември 2005; 1-30 юни 2006; 1-30 юни 2007) и в MIG, NIRS, Chiba, Japan (юли – октомври 2014; 17 Януари – 17 февруари, 2018), и участвала в курс по теория и практика на "Молекулна генетика на дрождите", ICGEB, Trieste, Italy, 3-20 May, 1993.

Член е на Съюза на учените в България.

Обща характеристика на научно-изследователската дейност на кандидата

Научните интереси на доц. Биляна Николова, отразени в представените научни трудове, са насочени в следните направления: (1) приложение на метода електрохимиотерапия, основаващ се на образуване на временни пори в клетъчната мембрана при прилагане на електрически импулси (електропорация), за насочена доставка на терапевтични агенти, и приложение на електропорация за лечение на кожни тумори; (2) разработване на ефективни терапевтични стратегии и нови наноматериали за тераностика - полимерзоми и нанохидрогели, носители на терапевтици за насочен пренос и интернализирани в тумори; синтез и характеризирани на нови противотуморни субстанции, и изследване на противотуморния им ефект. Обект на изследване също е оптимизацията на електрическите параметри и локалното доставяне на антитуморни агенти (визуализиране на проникването, локализирането и фармакокинетиката на дългоциркулиращи флуоресцентно маркирани наночастици в тумори).

Основни научни приноси

Хабилитационният труд включва 6 публикации в актуална научна област: разработване на нови фармацевтични агенти - нетоксични биологично

активни вещества с потенциал за противоракови лекарства, и изследване на действието им самостоятелно и комбинирано с електропорация, която е обект на активни изследвания в областта на насочена доставка на лекарства.

Установени са доза и време зависими промени в морфологията, адхезията, жизнеспособността, миграцията и възможността за образуване на колонии в клетъчни линии на рак на гърдата с нисък и високо метастатичен потенциал, индуцирани след третиране с трехалоза, изолиран от щама *Rhodococcus wratislaviensis*. Предложен е механизъм на действие трехалозния липид, свързано с асиметрията между външния и вътрешния монослой на мембрания бислой, водещ до образуването на ендозома.

Установени са противотуморни свойства на полизахариди (вторични метаболити), изолирани от червени микроводорасли, *Porphyridium sordidum* и *Rhodella reticulata* - намаляване на жизнеспособността на туморни клетки на рак на гърдата и промени в морфологията на клетките, докато морфологията и жизнеността на нетуморни контролни клетки се запазва нормална. Приложен с помощта на електропорация, хетерополизахаридът, изолиран от *Rhodella reticulata*, понижава драстично специфичната жизнеспособност на ракова клетъчна линия по доза зависим начин. Тези резултати предполагат потенциал на изследваните полизахариди като противотуморни лекарства.

Комбинираното действие на алкилфосфолипида (ALP) милтефозин и електропорация индуцира разрушаване на цитоскелета и увеличава пропускливостта на клетъчните мембрани поради прекъсване на клетъчно-клетъчните контакти, и намаляване на жизнеспособността на кератиноцитни клетки.

Научни публикации извън хабилитационния труд

Публикациите извън хабилитационния труд обобщават резултати от приложението на метода електрохимиотерапия, основаващ се на образуване на временни пори в клетъчната мембрана при прилагане на електрически импулси, за лечение на пациенти с кожни тумори; разработване на наночастици (полимерзоми и нанохидрогели, маркирани с наноточки) за доставка на терапевтици; комбинирано действие на химиотерапевтици и електропорация; а също синтез на нови биологично активни лекарствени агенти и изследване на възможни странични ефекти.

Комбинираното приложение на химиотерапевтика SN38 и електропорация увеличава чувствителността на раковите клетки към конвенционалната противоракова терапия със SN38, повлиява жизнеспособността на клетките и целостта на цитоскелета, води до промени в редокс-хомеостазата на раковите клетки и в резултат до клетъчна смърт чрез апоптоза и / или фероптоза. Този ефект е съпроводен от увеличено увреждане на ДНК, производство на вътреклетъчен супероксид и хидропероксида, и промени в експресията на мембранни ABC транспортери и задържане на химиотерапевтика в клетките. Изследването доказва увеличаване на чувствителността на раковите клетки към противоракова терапия с SN38 при комбинирането ѝ с електропорация.

Анализ на въздействието на комбинацията на двете химиотерапевтични лекарства SN38 / EF24 и комбинацията им с мелатонин, SN38 / EF24 / мелатонин, върху съотношението „онкогенени“ / „онкосупресивни“ реактивни кислородни видове (ROS), които са фактор за задействане на канцерогенезата, показва, че и двете комбинации значително потискат растежа на тумор на дебелото черво при експериментални модели, като противораковият ефект на тройната комбинация EF24 / SN38 / мелатонин е придружен от намаляване на „онкогенните“ и увеличаване на „онкосупресивните“ ROS и почти пълно унищожаване на тумора.

Електрохимиотерапията е успешно приложен за третиране на пациенти с кожни тумори. Показано е, че методът е ефикасен, щадящ, и подходящ за лечение на лезии и белези, ефектът на електротретирането е проследено измервайки автофлуоресцентни спектри на лезиите и околната здрава кожа.

Разработен е метод за изграждане на базирани на химически модифициран хитозан полимерзоми (поли-йонни кухи везикули), маркирани с квантови точки, и нанохидрогели, натоварени с квантови точки и/или манган, което позволява визуализацията им в кръвния поток и в солидни тумори.

Представени са доказателства, че полимерзомите (поли-йонни комплексни кухи везикули, базирани на химически модифициран хитозан) маркирани с флуоресцентни контрастни и конвенционални органични багрила, са подходящи за картографиране на лимфни възли и за разработване на наноплатформи за доставка на лекарства. Изследвано е преразпределението и стабилността на наночастиците *in vivo* в туморна тъкан на експериментални модели с присаден рак на дебелото черво след електропорация и определени подходящите условия за да се избегнат натрупване на наночастици в околните неракови тъкани и артефакти при прилагане на електропорация за лечение на солидни тумори. Установено е, че маркираните с квантови точки полимерзоми се локализируют предимно в тумора.

Показано е, че електроасистираното доставяне на контролирани по размер дълго циркулиращи полимерзоми, маркирани с квантови точки, и флуоресцентно белязани мултимодални моделни нанохидрогели, са обещаващи терапевтични стратегии за лечение на солидни тумори.

Анализ на редокс-модулиращите свойства и противораковия ефект на витамин К и на редокс системата витамин К & С, която предотвратява митохондриалната дисфункция и възстановява окислителното фосфорилиране, показва, че редокс системата витамин К & С може да сенсibiliзира раковите клетки към конвенционалната химиотерапия и се постига ефект при прилагане на по-ниска ефективна доза.

Синтезирана е нова серия от 9 биологично активни тиенопиримидини, производни на 1,3-дизаместени бензимидазоли, и оценена тяхната цитотоксичност срещу клетъчни линии на рак на гърдата с висок и нисък метастатичен потенциал; определено е съединението с най-голяма цитотоксичност.

Изследвани са възможни странични ефекти на естествения биосърфактант, трехалоза от щама *Nocardia farcinica*, и на растителни лектини от имел (*Viscum album* L., VA) с противоракова активност.

Установена е намалена жизнеспособност на раковите клетки и липса на ефект на трехалозата върху изометричните контракции на мезентериални артерии на плъхове *in vitro*, и слаб ефект на лектините върху съкратимостта на човешката васкулатура, което предполага възможност за приложението им в противоракова терапия без странични странични васкуларни ефекти.

Експертни дейности

Доцент Николова е била:

- съръководител на един успешно защитил докторант (2017 г.);
- ръководител на три успешно защитени магистърски дипломни работи;
- член на Научния съвет на ИФБМИ – БАН и ръководител на секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства“ ИФБМИ-БАН от 2019 г. до сега;
- член на научни журита за присъждане на научната и образователна степен „доктор“; за заемане на академичните длъжности „главен асистент“ и „професор“ по процедури и конкурси в Института по физика на твърдото тяло, БАН, Института по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН и СУ „Св. Климент Охридски“, МУ-София;
- гост редактор на списание “Separations”.
- ръководител на студенти по Оперативна програма „Развитие на човешки ресурси“ 2007 – 2013г. и 2016г. Инвестира във вашето бъдеще! BG051PO001 - 3.3.07-0002 „Студентски практики“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представената научна продукция по конкурса и наукометричните показатели на доц. Биляна Николова-Лефтерова напълно отговарят и надвишават препоръчителните изисквания за заемане на академичната длъжност “професор” според Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в БАН и на специфичните изисквания на ИФБМИ-БАН.

Приносът на доц. Биляна Николова-Лефтерова в областта на електрохимиотерапията и разработването на терапевтични стратегии, нови фармацевтични агенти с потенциал за противоракови лекарства и нови наноплатформи за доставка на терапевтици ми позволява да изразя положителното си становище относно кандидатурата ѝ за академичната длъжност "професор" и да препоръчам на Научното жури да гласува положително и да препоръча на Научния съвет на ИФБМИ-БАН да избере доц. д-р Биляна Панчева Николова-Лефтерова за академичната длъжност „Професор“ в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „Биофизика“.

София
24.11.2021 г.

/проф. Стефка Германова Танева, дбн/