

## РЕЦЕНЗИЯ

По документите от конкурс за академична длъжност „Професор“ в област на висше образование 4. *Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологични науки, научна специалност Биофизика*

Рецензент: Проф. дбн Светла Трифонова Данова – Институт по микробиология „Стефан Ангелов” – БАН, член на Научно Жури, сформирано със Заповед № 541 /29.09.2021 г. на Директора на Институт по Биофизика и биомедицинско инженерство

**Кандидат:** доц. **БИЛЯНА ПАНЧЕВА НИКОЛОВА-ЛЕФТЕРОВА**

### 1. ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНКУРСА

Конкурсът за заемане на академичната длъжност “Професор” в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.3. Биологични науки, научна специалност *Биофизика* е обявен за нуждите на Секция „*Електроиндуцирани и адхезивни свойства*“ на Институт по Биофизика и биомедицинско инженерство (ИБФБМИ) –БАН, в ДВ бр. 63 от 30.07.2021 г. В регламентирания от закона срок, като единствен кандидат по този конкурс е подала документи доц. **БИЛЯНА ПАНЧЕВА НИКОЛОВА-ЛЕФТЕРОВА**, която е на основен трудов договор в гореспоменатата секция.

Процедурата по разкриване и обявяване на конкурса, на основание чл. 6.8 и чл. 6.9 от Правилника на ИБФБМИ за приложение на на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) е спазена, провежда се съгласно Заповед № 544 /29.09.2021 и в съответствие с епидемичната обстановка. На основание Заповед № 568 /06.10.2021 е проведено дистанционно първото заседание на Научното жури в платформата ZOOM на 11.10.2021 г. Представени са пълния комплект документи по конкурса, указани в т. 6.5 от същия Правилник, достъпни на [https://drive.google.com/file/d/14\\_HL4zhK-8B\\_35qjMgN7jxv6g2FlgpiC/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/14_HL4zhK-8B_35qjMgN7jxv6g2FlgpiC/view?usp=sharing) в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагането му и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в

ИБФБМИ – БАН. Документацията по конкурса е изготвена прецизно и точно. Тя е структурирана по начин, който точно отразява в качествен и количествен аспект многостранната научна и научно-приложна дейност на кандидата.

В качеството ми на рецензент, от състава на научното жури декларирам, че нямам конфликт на интереси по смисъла на ал.1 т. 3 и 5 от ЗРАСРБ, нямам общи публикации и проекти с кандидата в конкурса.

## **2. КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ И ПРОФЕСИОНАЛНИ КАЧЕСТВА НА КАНДИДАТА**

Доцент д-р Биляна Николова-Лефтерова, е дипломиран молекулярен биолог (магистратура *Биохимия и микробиология*) от Биологически факултет на Софийски Университет „Св. Климент Охридски“. Защитила е докторска дисертация на тема „*Електропренос на ДНК. Роля на адсорбцията и механизъм на електропорация при нискочестотни нискоамплитудни импулси*“ в Институт по Биофизика – БАН, под ръководството на ст. н.с. II ст. Д-р Яна Цонева и придобила научна и образователна степен «Доктор» (диплома № 27610/12.12.2001 г. издадена от ВАК). Същата година е назначена като *научен сътрудник II степен* звеното на БАН. Академичната кариера на кандидатката -28 г. стаж по специалността, е изцяло в Института по Биофизика и биомедицинско инженерство – БАН. Започва от позицията на млад специалист веднага след дипломирането в Университета, преминавайки последователно през н.с. II ст. и главен асистент през 2005 г. През 2013 г. печели конкурс за „Доцент“ и понастоящем е завеждащ секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства“- ИБФБМИ, БАН.

За професионално развитие на доц. Б. Николова-Лефтерова са допринесли 13 курса и специализации, 12 от които в чужбина: в Япония, Франция, Англия, Италия, Словения, Чехия, Румъния. За периода 1993 - 2018 г. е провела кратко- и средносрочни стажове/ специализации в чуждестранни научни центрове като *Bucharest-Magurele, Romania, Center of Excellence of European Commission - National Institute of Physics and Nuclear Engineering, Toulouse, France, IPBS, CNRS u Chiba, Japan - MIG, NIRS*. Получените знания и опит в рамките на тези международни специализации са от съществено значение за утвърждаването на кандидатката като учен, стремящ се към нови аспекти на съвременната биофизика, в решаване на научните предизвикателства в областта на тераностиката. Те спомагат и за утвърждаването ѝ като международно разпознат учен.

В хода на своето образование и професионално развитие доц. Николова придобива знания, умения и компетентност на учен и изследовател търсец нови научни предизвикателства. Професионалната реализация до настоящия момент е свързана изцяло с темата на конкурса и отразява актуални и перспективни направления на биомедицината.

### **3. ОЦЕНКА НА НАУЧНАТА ПРОДУКЦИЯ И НАУКОМЕТРИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ НА КАНДИДАТА**

#### **3.1. Характеристика и оценка на научно-публикационната дейност**

Доц. Николова – Лефтерова е представила списък с **47 труда**, като обща научна продукция, от които **27** в реферирани и индексирани международни списания, (с **IF/Импакт ранг – Q-JCF**), **5** в издания със **SJR** (SCImago Journal Rankings), **8** в сборници от международни и национални конференции и **7** в други издания. Включените в дисертацията за ОНС „доктор“- 5 публикации и тези участвали в конкурса за акад. длъжност „доцент“- 16 броя няма да оценявам, съгласно указанията на ЗРАСРБ и Правилниците към него;

Кандидатката представя в конкурса за академична длъжност „*професор*“ **25 труда**, публикувани в периода 2013 - 2021 г., 21 от които в престижни международни списания с висок импакт фактор. Три от работите обобщават резултатите от научноизследователската дейност, докладвани на международни и национални научни форуми, сборници с материали в пълен текст. Представен е подробен списък с 43 участия в научни форуми у нас и в чужбина, от които след хабилитацията на доц. Б. Николова са 15 участия в международни и 14 в национални научни конференции/конгреси. Научната продукция е с **общ IF 65.518** и разпределени както следва:

- **3 статии** в международни реферирани списания - Q1
- **9 статии** в международни реферирани списания - Q2
- **6 статии** в международни реферирани списания - Q3
- **3 статии** в международни реферирани списания - Q4

Като цяло, публикационната дейност е интензивна и системна. Представените трудове, след доцент свидетелстват за усилена изследователска работа. Пет от публикациите са от 2020 г. Прави впечатление широкия спектър в научната тематика, засягащ различни актуални проблеми на биомедицината и особено статиите по

охарактеризиране на антитуморните ефекти на различни природни източници и проблемите на тераностиката. Работите на кандидатката допринасят за развитието на тази нова концепция, основа за персонализирана диагностика и прицелна терапия на болестта при онкоболни.

Част от публикациите, приложени за участие в конкурса са отпечатани в престижни научни списания като *Redox Biology* с *IF:7.793, (Q1)*; *Anal. Bioanal. Chem.*; *Appl. Biochem. Biotechnol.*; *Anticancer Res.*. Този факт предполага и значителен брой на цитиранията в последващи публикуването години.

В 7 от представените 25 труда доц. Б. Николова – Лефтерова е първи автор, а в 2 е кореспондиращ.

В тематичен план научните разработки са насочени към решаването на научни предизвикателства, с импакт за намирането на нови подходи в битката с онкологичните заболявания.

### **3.2 Оценка на цитиранията на научните трудове**

Кандидатката има 340 цитата на научните трудове, като представя подробна справка от 161 цитата, открити в базите данни на Scopus, *ISI Web of Knowledge*, към свързаните с публикациите в конкурса за „професор“ за периода 2013-2020 г., Тази цитируемост в престижни международни списания е обективна оценка за качеството на научната продукция на доц. д-р Биляна Николова и доказва сериозния международен отзвук на разработените и публикувани трудове. Потвърждение за последното е **h фактора - 8** ( по Scopus) и фактът, че дори и статиите публикувани 2020 г вече са цитирани.

### **3.3. Оценка за изпълнение на минималните национални изисквания на ЗРАСРБ за съответната научна област и допълнителните изисквания на ИБФБМИ-БАН**

По отношение на минималните национални критерии съгласно ЗРАСРБ доц. Биляна Николова участва в конкурса със следните наукометрични показатели:

- **По Показател В:** Кандидатката се явява с **6 научни публикации** в реферирани издания, които са индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus) с общ **ИФ -12,087** и **115 т. вместо 100 т.**

- **по Показател Г** са представени доказателства за **247 т.** от изискваните **200** минимални точки. Те са формирани от **15 статии с общ ИФ - 25.492**

- Многократно по-високи са точките и за **показател Д - 326 т. за** „Цитирания в научни издания, монографии, колективни томове и патенти, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация“ при необходими **100 т.** Те са формирани от 163 на брой цитата. В подробната справка са представени само цитати от базите данни *Web of Science* и *Scopus*. Тази цитируемост на трудовете в престижни научни издания с висок ИФ, са най-доброто доказателство за тяхната значимост.

- **По Показател Е:** кандидатката **формира 245 т.** при минимални необходими **150** т. както следва:

(1) от Ръководство на успешно защитил докторант (в периода 2014 – 2017 г.) – редовен докторант Северина Йорданова Атанасова (Семкова), съвместно с проф. Румяна Бакалова.

(2) Участие в международен (**60 т.**) и в национален (**40 т.**) научен или образователен проект.

(3) Ръководство на национален (**40 т.**) и на екип в международен (**50 т.**) научен или образователен проект.

(4) Привлечени **150 000 лева** проектно финансиране за периода **2017-2022 г.** Това показва успеваемост не само в научните търсения, но и в намирането на средства за обезпечаване на изследванията, което е необходимост за нови постижения.

Участието ѝ в международни проекти, по Програма - COST, финансирани от ЕС, допринася за професионалното развитие на кандидата, а така също и за международното разпознаване и издигане на престижа на Института и на БАН.

Данните от представената подробна Справка доказват, че доц. Б. Николова - Лефтерова покрива както минималните изискванията по ЗРАСРБ, така и допълнителните изисквания съгласно Правилника на ИБФБМИ – БАН.

В контекста на направеното обобщение е очевидно, че научната и научно-приложната активност на доц. д-р Б. Николова изпълнява и надхвърля значително наукометричните показатели, необходими за заемане на академична длъжност „професор“.

#### 4. ОЦЕНКА НА ОРИГИНАЛНИТЕ НАУЧНИ ПРИНОСИ НА КАНДИДАТА

Основните приноси на научните изследвания на доц. Б. Николова са в областта на модерната биофизика и клетъчната биология със значение за развитие на новите подходи в борбата с онкозаболяванията. Оценявайки клетъчната преживяемост, различни клетъчни параметри след третиране с класически противотуморни средства и/или такива новосинтезирани и с природен произход, кандидатката способства за развитие на нови методични подходи за изследване на клетъчните процеси като основа за диагностика и терапия. В тематично отношение те са следствие от взаимосвързани и допълващи се помежду си обемни научни изследвания. Приносите са научни, методични и научно-приложни, с оригинален и потвърдителен характер (част от тях) и могат да бъдат обобщени както следва:

- 1 *Приноси свързани с оценката и синтез на нови противотуморни субстанции*
- 2 *Приноси свързани с прилагане на електропорация за лечение на кожни тумори при хора.*
- 3 *Приноси, свързани с тераностика, с нови миши модели и клетъчни линии на изследване.*
- 4 *Приноси свързани с изследване на редокс статуса и други клетъчни параметри и отношението към лечение на ракови заболявания.*
- 5 *Приноси свързани с изследване на изометрични контракции на мезентериални артерии.*

От началото на професионалната кариера досега, научноизследователската дейност на доц. д-р Николова - Лефтерова е насочена върху решаване на фундаментални и научно-приложни проблеми с фокус борбата със социално -значимото заболяване рак, което взема все повече жертви по цял свят и в България. Изолирането и характеризирането на нови биологично-активни вещества, действащи върху раковите клетки, е важен въпрос на биомедицинските фундаментални изследвания. Кандидатката се насочва към проучване възможностите за използване на някои новосинтезирани тиенопиримидинови производни на 1,3-дизаместени бензимидазоли, както и оценката на тяхната

цитотоксичност спрямо MDA-MB-231, MCF-7 и 3T3 клетъчни линии (т. Г. Статия 18). Оценявайки антитуморния потенциал на тестваните съединения тя обективно заключава необходимостта от по-нататъшно изследване за оценка на точния път на инхибиране в клетъчните процеси (т. Г статия 18).

В тази връзка оценявам като иновативни и разработките по оценка приложимостта на различни новоизолирани и/или непроучени биосърфактанти: (i) гликолипидни (рамнолипиден тип), продуцирани от новоизолиран *Pseudomonas aeruginosa* щам BN10, (ii) на лиофилизиран хетерополизахарид, изолиран и пречистен от *Rhodella reticulata* и новоизолиран екстрацелуларен полизахарид от *Porphyridium sordidum* (от червени микроводорасли), (iii) изолиран и пречистен трехалозен липид продуциран от щам *Rhodococcus wratislaviensis* и (iv) на моно- и ди-Rhamnolipids (RL-1 и RL-2) като средство срещу рак на гърдата при човека (т.В статии 1-5). Кандидатката не се ограничава само с оценката на техния биологичен и цитотоксичен ефект върху панел от различни типове клетки – туморни и нетуморни ракови клетъчни линии. Тя търси начини за постигане на по-добър ефект посредством комбинираното им прилагане (с електропорация, с цисплатина). За да има синергичен ефект, е доказана необходимостта от комбинация на цисплатина и RL-2, тъй като RL-2 е молекула, предизвикваща положително изкривяване на мембраната.

В това тематично направление оригинален научен принос е доказаният за биологично-активните молекули възможен механизъм на ремоделиране на мембраната чрез образуване на ендозоми (т. В, статия 6). Дискутирана е мембранната асиметрия между външния и вътрешния монослой на бислоя, водещ до образуването на ендозома, като механизъм при третиране на псориазис или тумори (т. В, статия 6).

Значим дял от научните търсения заемат подходите за третирането на различни ракови клетъчни линии, в търсенето на нови подходи за облекчено вмъкване на изследваните субстанции с помощта на електрично поле. Електропорацията е доказана като един биофизичен подход за третиране на почти всички видове клетки. Изследванията по прилагането на подходящи по интензитет импулси по повърхността на клетъчните мембрани е част от намирането на условията, които благоприятстват навлизането на различни молекули със значение в прилагането им в нови терапевтични схеми. В последните години усилено се търсят техники за лечение на рак, базирани на

електропорация, с цел доставката на лекарства, оптимизиране на електрическите параметри и изясняване на точните механизми на молекулярно ниво. Проведените изследвания на миши модели (по т. Г- статии 3, 4, 5, 6) позволяват правилна научно-обоснована оценка приложимостта на триизмерни електроди с цел прилагане за нуждите на електрохимиотерапията - един щадящ метод, много подходящ за пациенти с диабет, с рак на кожата на трудни за операция локации или след рецидиви на лезии (по т. Г статия 10). Ефективността на метода е оценена на пациенти с помощта на метода оптична биопсия. Високо оценявам кохезията между научните изследвания и клинично приложение, което е съществен принос, първо методичен – относно протоколите за прилагане на електропорация и второ приложен - за лечение на кожни тумори, реализирано успешно при хора (т. Г. статии 1 и 10). Прилагането на научните открития за здраве на хората в практиката е най-големият атестат за качествата на изследванията. Това ми дава основание да заключа, че доц. Николова- Лефтерова има ясно очертан профил на научноизследователската работа, с международна известност в областта на тераностиката, разработването на нови подходи, които да послужат за развитие на т.нар интегративна медицина. В тази връзка значими методични приноси откривам в работите, свързани с прилагане на електропорация за лечение на кожни тумори при хора ( т. Г статии 1 и 10).

В работите си кандидатката обективно оценява необходимостта от разширяване на изследванията върху противораковия ефект на комбинираното лечение на веществата от групата на химиотерапевтичното лекарство SN38 и електропорацията. Всички изследвания на електропорацията еа свързани с промени в редокс-хомеостазата на раковите клетки, водещи до клетъчна смърт чрез апоптоза и/или ферроптоза. По този начин електропорацията има потенциал да увеличи чувствителността на раковите клетки към конвенционалната противоракова терапия със SN38 (т. Г, статия12). Изследвана е и възможността за сенсibiliзиране на раковите клетки (при модел на дебело черво) към химиотерапевтичното лекарство SN38, както и доуточняване на неговия механизъм на действие след комбинирано третиране с електропорация. За първи път експериментално е доказано увеличаването на SLC01B1 (MDR) транспортера след електротретиране, отговорен за вътреклетъчното доставяне на лекарството. По този начин е доказано, че електропорацията има потенциал да увеличи чувствителността на раковите клетки към конвенционалната противоракова терапия със SN38 (т. Г., статия 17).



Своеобразно тематично продължение и оригинални научни приноси откривам и в последващите изследвания свързани с тераностика, осъществени на миши модели и клетъчни линии (т. Г. Статии 3, 4, 5, 6). Изследвани са поли-йонните везикули (полимерзоми), базирани на химически модифициран хитозан, като подходящи носители на лекарства, които чрез пасивно насочване могат да бъдат интернализирани в тумори. Екипът в който кандидатката работи с водещи световни учени доказва, (i) че те са многообещаващи носители на контрастни вещества при картографиране на лимфни възли и носители на лекарства за лечение на метастази и (ii) че те са полезна матрица за разработване на нано-формулировки с тераностични възможности.

Научно –приложен и методичен принос имат изследванията по зареждането на полимерзоми с органични багрила с различни молекулни тегла (като FITC dextrans) като прост модел за визуализиране и прогнозиране на скоростта на освобождаване на малки органични молекули (например конвенционални лекарства, други контрасти, стабилизатори и добавки) от нанозомите (т. Г статия 13). Така също и с разработването на нанохидрогел, натоварен с квантум дот QD<sup>705</sup> и манган (QD<sup>705</sup> @ Nanogel и QD<sup>705</sup> @ Mn @ Nanogel) и неговото пасивно и електроиндуцирано интернализиране в миши туморни модели, визуализирано чрез флуоресцентно проследяване и ядрено-магнитен резонанс. Отново на миши модел е важно изследване върху ефекта на комбинациите (SN38/EF24; SN38/EF24/мелатонин) върху растежа на имплантиран рак на дебелото черво и тяхното въздействие върху съотношението „онкогенен“ / „онкосупресивен“ реактивен кислород (ROS) – решаващ фактор за запускане на канцерогенезата, както и за разработване на ефективни терапевтични стратегии. Експериментите са проведени върху мишки (т. Г статия 12).

Всичките 25 научни труда ( рецензирани от списъка по т. В и т. Г) притежават пряк или косвен, научен и приложен импакт за развитието на холистичния подход в лечението на онкозаболяванията. В условията на пандемия не бива да се забравя нарастването на броя други различни социално-значими неинфекциозни заболявания (диабет, псориазис, сърдечно-съдови и др.). Затова доц. Б. Николова разширява научните търсения в контекста на свързаното действие на различни биологични молекули. Безспорно оригинално е проучването върху влиянието на липидния биосърфактант трехалоза и на лектините,

екстрахирани от имел (*Viscum album* L.) върху изометричните контракции на изолирани миши или човешки мезентериални артерии. Наблюдаваната липса на ефект или слабо повлияване от страна на биосърфактанта и екстракта от имел върху контрактилитета на мезентериалните артерии *in vitro* заедно с установената намалена жизнеспособност на раковите клетки ги определят като подходящи за потенциално медицинско приложение без възможни странични васкуларни ефекти (т. Г. статии 16, 19).

В заключение, описаните оригинални научни и научно-приложни резултати са получени с използването на съвременни биомолекулярни и биофизични методи в търсене решение на сериозни медицински проблеми и свързаните с тях научни предизвикателства. Те са с висока научна стойност и потенциал за последващо приложение.

## **5. ОЦЕНКА НА ЛИЧНИЯ ПРИНОС НА КАНДИДАТА**

Обстойният преглед на представените научни трудове и съпътстващата документация ми дават основание да приема, че личният принос за експерименталното изработване, анализ, интерпретиране и публикуване на представените научни постижения е доказан. Активната публикационна дейност, цитируемост, националната и международната проектна дейност, са показателите с които доц. Николова напълно покрива както минималните изисквания на ЗРАСРБ така и тези в Правилника на ИБФБМИ за заемане длъжността „професор“. Бих искала да отправя препоръка към кандидатката - да засили работата с докторанти и млади учени, за да бъде създадена школа в това важно и необходимо биомедицинско направление. За да има приемственост на натрупаното знание и още нови научни успехи.

## **6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Давам висока оценка на научно-изследователската и преподавателска дейност на доц. Биляна Николова - Лефтерова. Считам, че с дългогодишната и всеотдайна научно-изследователска работа, доказания професионализъм и организационни качества и опит в проектните инициативи, тя ще допринесе за развитието на Секция „*Електроиндуцирани и адхезивни свойства*“ на Институт по Биофизика и биомедицинско инженерство –БАН, развивайки едно важно интердисциплинарно научно направление, извикано на дневен ред от неотложната нужда за промяна в терапевтичните подходи на онкозаболяванията и връзката на клетъчния хомеостаз и здравето.

Убедено предлагам на уважаемото научно жури и на членовете на Научния съвет към Институт по Биофизика и биомедицинско инженерство –БАН, да оценят по достойнство кандидатурата на доц. Д-р Биляна Николова- Лефтерова и да гласуват положително за заемане на научната длъжност „Професор” по професионално направление 4.3. Биологически науки, Специалност Биофизика.

**18.11.2021 г.**

София

**Рецензент ....**

(проф. Д-р Светла Данова, дбн)