

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Анелия Георгиева Добрикова

Институт по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН,  
член на Научното жури, назначено със заповед № 98/21.02.2022 г.  
на Директора на ИБФБМИ-БАН

по конкурс за заемане на академичната длъжност „професор”  
в професионално направление 4.3. „Биологически науки” и научна специалност  
„Биофизика”, обявен в ДВ бр.109/21.12.2021 г., за нуждите на секция  
„Електроиндуцирани и адхезивни свойства” към Института по биофизика и  
биомедицинско инженерство при БАН

На конкурса за академичната длъжност „професор” се е явил само един кандидат от същата секция: **доц. д-р Наталия Александрова Кръстева**. Подадените от кандидата материали за участие в конкурса са представени подробно в съответствие с всички изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение в ИБФБМИ-БАН.

### **Кратки биографични данни за кандидата:**

Доц. д-р Наталия Кръстева е завършила магистратура по клетъчна биология и ембриология в Биологическия факултет на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ през 1994 г. През 2003 г. защитава докторската си дисертация на тема: „Взаимодействие на хепатоцити със синтетични мембрани - перспективи за създаване на био-хибриден черен дроб”, за получаване на ОНС „доктор” по научна специалност „Биофизика” в Института по биофизика, сега ИБФБМИ-БАН. От 2004 до 2010 г., д-р Наталия Кръстева е била научен сътрудник (главен асистент) в същия институт, работила е и в Банката за Клетъчни и Тъкани Култури „Цитонет”, София (2004-2005г.). През 2005-2006 г. е била пост-докторант за 1 година в Institute für Polymer-Forschung, Teltow, Германия (пост-докторска стипендия в рамките на Helmholtz-DAAD стипендии). През 2010 г. спечелва конкурс за академичната длъжност „доцент” в секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства” към ИБФБМИ-БАН като за периода 2015-2019 г. е била ръководител на същата секция.

Д-р Наталия Кръстева е била гостуващ учен в редица престижни университети и институти като: Медицинския университет в ХанOVER (Cytonet GmbH), Германия; Института за Фармацевтична Технология и Биофармация, Мартин Лутер Университет, Хале, Германия; Института по Биоинженерство на Каталуня (IBEC), Барселона, Испания; Медицински университет, Инсбрук, Тирол, Австрия; Катедра по цитология, Биологически факултет, Варшавски университет, Варшава, Полша; Факултет по Електроинженерство, Люблянски Университет, Любляна, Словения, и други.

### **Научно-изследователска дейност на кандидата и наукометрични данни:**

Доц. д-р Наталия Кръстева има общо **49** научни публикации, като **45** от тях са реферирани в Scopus (от тях **36** са в издания с импакт-фактор) и **3** са глави от книги (Elsevier, Springer и IntechOpen). Според справка в Scopus (април 2022 г.), те са цитирани над 410 пъти с *h-index*: 13 (без самоцитирания). Представена е и справка за **43** участия в научни форуми. За настоящия конкурс кандидатката е представила **20**

научни публикации за периода 2015-2021 г., от които 15 са в реномирани списания с импакт фактор (с общ ИФ: 63,98), 4 са с SJR и 1 е глава от книга (Elsevier); от тях 11 са в списания с ранг Q1, 1 с Q2, 2 с Q3 и 4 с Q4 (съгласно [www.scimagojr.com](http://www.scimagojr.com)). Доц. Наталия Кръстева е първи или последен автор в 12 от публикациите. По конкурса е представена и справка за 243 цитата в Scopus след 2011 г. Всичко това показва високото качество на проведените научни изследвания и на представените публикации.

Всички публикации, представени за конкурса, отразят значими научни изследвания в областите: биохимия, молекулярна биология, биофизика, тъканно инженерство, наноматериали, фармакология и медицина (справка Scopus), които са свързани с нуждите и тематиките, развивани в секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства“, обявила конкурса. Те също показват, че доц. д-р Наталия Кръстева владее голям набор от **методи** за физико-химично и биологично характеризирани на био- и наноматериали, в това число за изследване на тяхната цитотоксичност, хемотоксичност, генотоксичност, митотоксичност, също за изследване механизмите на клетъчните взаимодействия с био- и наноматериалите *in vitro* и *in vivo*. Използвани са ефективно компетентността и инфраструктурата както на национални научни групи, така и на редица международни партньорски организации, което определя кандидатката като предприемчив и комуникативен учен.

Според представените документи, доц. д-р Наталия Кръстева е участвала общо в 7 национални (към ФНИ) и 4 международни научни проекти и е ръководила 3 проекта към ФНИ и 3 международни проекта с Германия, Китай и Египет. Доц. Наталия Кръстева е била научен ръководител на 1 успешно защитил докторант през 2016 г. (Милена Керемидарска) и в момента е ръководител на един задочен докторант (Траяна Каменска). Била е също научен ръководител на 3 и консултант на 1 дипломни работи на студенти от ХТМУ и СУ. Обучавала е и студенти-специализанти по програмата „Студентски практики“.

Тези наукометрични показатели напълно отговарят на изискванията за заемане на академичната длъжност „професор“ от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в ИБФБМИ-БАН и дори надвишават значително минималните изисквани точки по всички групи показатели, както следва: В – 135, Г – 259, Д – 486, Е – 440,8.

#### **Научни тематика и приноси на публикациите:**

Основните научни тематика в публикациите на доц. Наталия Кръстева, представени за конкурса за заемане на академичната длъжност „професор“, са в актуалната и перспективна научна област свързана с изследване на взаимодействията на нормални и ракови клетъчни линии с наночастици и биоматериални повърхности. Търсен е паралел с тяхната биологична съвместимост и са направени опити за нейното подобряване, което е обект на нарастващ изследователски интерес през последните години и напълно съответства на областта на обявения конкурс.

Научните резултати и **оригиналните приноси** на публикации на доц. Наталия Кръстева са много добре и подробно описани в разширената хабилитационна справка. Те представляват голям интерес както от фундаментална, така и от приложна гледна точка за разработването на терапевтични подходи за различни заболявания.

Най-съществените **научни приноси от публикациите в хабилитационния труд** (№ В1-В7) са свързани с изследвания на наночастици от графенов оксид (ГО) и негови модификации с различни функционални групи, които функционират не само като ефективни носители на лекарства, но също така имат потенциал да упражняват свой собствен инхибиторен ефект върху туморните клетки и могат да служат също като

фотосенсибилизатори. Тези изследвания са от значение за разработването на нови противоракови терапии. Основните приноси от хабилитационния труд могат да се обобщят накратко в 2 групи:

1) Изследван е цитотоксичният ефект на аминиран ГО по два различни начина върху набор от нормални и ракови клетъчни линии в зависимост от времето и дозата (№ В1-В4). Установено е, че аминираните ГО наночастици показват най-висока токсичност за клетките от рак на дебелото черво (Colon26), докато ембрионалните клетки (Lep3) и белодробните ракови клетки (A549) са по-малко чувствителни към аминирания ГО, но при тях се наблюдава по-силно увреждане на ДНК (№ В1-В3). Показан е концентрационно-зависим цито- и митотоксичен ефект, както и липса на генотоксичен ефект, на аминирани с хидроксиламин ГО частици (haGO-NH<sub>2</sub>) върху човешки хепатоцелуларни ракови клетки от линията HepG2 (№ В4). Установено е, че аминирането на ГО с хидроксиламин намалява размера и отрицателния зета потенциал на частиците, като по този начин се осигурява по-лесно проникване през клетъчната мембрана на раковите клетки, а повишената им повърхност благоприятства тяхното зареждане с лекарства и други биологично активни молекули, за да се улесни насочването им към раковите клетки.

2) Показано е, че модифицирането на ГО с полиетилен гликол (ПЕГ) увеличава размерите на наночастиците, намалява отрицателния им зета потенциал, повишава абсорбцията в NIR (near infrared) областта и подобрява стабилността на наночастиците във воден разтвор (№ В5-В7). Изследван е инхибиторният ефект на ПЕГилираните ГО наночастици върху А375 меланомни клетки, нормални бъбречни MDCK клетки (№ В6) и клетки от колоректален карцином (№ В5, В7). За първи път е изследван синергичният ефект на ПЕГилирането на ГО в комбинация с NIR лазерно облъчване върху ниско и високо инвазивни клетки от колоректален карцином, HT29 и Colon26 (№ В5, В7).

**Приносите на публикациите извън хабилитационния труд (№ Г1-Г13) могат да се обобщят накратко както следва:**

1) Доказана е хемосъвместимостта на новосинтезираните наночастици от чист и ПЕГилиран ГО с цел бъдещото им приложение като преносители на лекарства и интравенозното им вкарване в организма (№ Г1). Повишената хемосъвместимост на ПЕГилираните наночастици отваря нови възможности за тяхното безопасно приложение в различни медицински практики. Тези открития предоставят важна информация за механизмите, чрез които ПЕГилирането повишава съвместимостта на ГО с човешки кръвни клетки. Данните са от решаващо значение за молекулярния дизайн и медицинското приложение на ПЕГилираните наноматериали от графенов оксид в бъдеще.

2) *In vivo* са изследвани механизмите на токсичност на чисти и ПЕГилирани ГО наночастици, и на полистиренови наночастици в нематоди от вида *C. Elegans*. Установен е силен негативен ефект на ГО с концентрации над 50 mg/L върху движението на нематодите (№ Г2). Идентифицирани са четири гена, необходими за функцията на чревната бариера срещу токсичността на ГО (№ Г3). Изследван е ефектът на дефицитите в епидермалната бариера върху транслокацията и токсичността на ПЕГилирания ГО в *C. Elegans* (№ Г4). Данни показват ролята на епидермалната бариера срещу токсичността и транслокацията на наноматериалите в организмите. Идентифициран е профилът на микроРНК молекулите, които са с променена експресия, предизвикана от експозицията на ПЕГ-ГО чрез нокдаун на специфични за червата гени (№ Г5). Идентифицирана е сигналната каскада в инсулиновия сигнален път в отговор на полистиренови наночастици. Установено е, че тя действа в чревните клетки на червеите, за да регулира токсичността на частиците от нанополестирол (№ Г6). Данните от тези изследвания са от значение за изясняване молекулните механизми на

токсичност на различни наноматериали в живите организми, в частност в отговор на наночастиците от графенов оксид и от нанополистирен.

3) Получаване и биологично характеризиране на нови материали с потенциално приложение в костно-тъканното инженерство. Разработени са композитни покрития на базата на детонационни нанодиамантени частици и полидиметилсилоксан с различен модул на еластичност за контрол на клетъчната адхезия, функциите и диференциацията на клетки (№ Г7, Г8, Г13). Изследвана е биосъвместимостта на многослойни покрития от  $TiN/TiO_2$ , отложени чрез DC магнетронно разпръскване върху неръждаема стомана, с остеобластни клетки (№ Г9). Наред с подобрените механични и антибактериални свойства на субстратите покрити с  $TiN/TiO_2$  е показано, че те могат да бъдат използвани за повърхностно укрепване на костни и дентални импланти.

4) За първи път е демонстриран нов подход, базиран на зол-гел техниката, за функционализиране на многостенни въглеродни нанотръби (MWCNT) с аминокиселините L-Аргинин и L-Аспаргин. Резултатите потвърждават важната роля на тези аминокиселини за разработването на композити на базата на MWCNT за приложение в костно-тъканното инженерство (№ Г10). Разработени са хибридни нановлакна с различни конфигурации и размери за насърчаване на остеогенна диференциация на мезенхимни стволови клетки. Показано е, че ролята на подреждането на влакната в цитоскелетите е важен фактор за диференциацията на стволовите клетки (№ Г11). Установени са промените в хроматиновата организация в процесите на клетъчното стареене (№ Г12).

### **Заклучение**

Представените материали по конкурса и наукометричните показатели на доц. Наталия Кръстева отговарят на всички изисквания и дори значително надвишават минималните изисквания по всички групи показатели от Правилника за приложение на ЗРАСРБ в ИБФБМИ-БАН. Убедено считам, че тя е утвърден, международно признат учен, който със своята компетентност и научна продукция е много подходящ кандидат за заемане на академичната длъжност „професор“ в секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства“ към ИБФБМИ-БАН.

Всичко споменато по-горе ми дава основание с пълна убеденост да дам своята положителна оценка и да препоръчам на Уважаемото Научно жури да подготви предложение до Научния съвет на ИБФБМИ-БАН за избор на **доц. д-р Наталия Александрова Кръстева** на академичната длъжност „професор“ в професионално направление 4.3. „Биологични науки“ и научна специалност „Биофизика“.

05.05.2022 г.  
гр. София

Подпис:  
/проф. д-р Анелия Добрикова/