

СТАНОВИЩЕ

по конкурс за академичната длъжност „професор“, научна специалност “Биофизика”, професионално направление 4.3. „Биологически науки“, област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, обявен в ДВ бр. 109/21.12.2021 год. за нуждите на секция “Електроиндуцирани и адхезивни свойства” към ИБФБМИ-БАН

от проф. Албена Момчилова, дбн, от ИБФБМИ, член на Научното жури съгласно заповед № 98/21.02.2022г. на Директора на ИБФБМИ – БАН.

На обявения конкурс, единствен кандидат, подал документи е доцент д-р Наталия Александрова Кръстева. Представените от кандидата материали са коректно изготвени и окомплектовани в съответствие със законовите изисквания.

Декларирам, че нямам общи публикации с кандидатката.

Кратки биографични данни за кандидата

Доцент Наталия Кръстева е завършила висшето си образование в Биологически факултет на Софийски университет. През 1996 год. постъпва като специалист в тогавашния Институт по биофизика. От 2004 до сега работи последователно като научен сътрудник и доцент в ИБФБМИ-БАН. През 2003г защитава дисертационен труд на тема „Взаимодействие на хепатоцити със синтетични мембрани- перспективи за създаването на изкуствен черен дроб”

Анализ на научната продукция и наукометрични данни

Научната продукция, представена от доц. Кръстева включва 49 публикации, от които 36 са в издания с ИФ. 18 от публикациите са в квартал Q1, 5- в Q2, 4 –в Q3 и 9 в Q4.

Документирани са 43 участия с доклади и постери в национални и международни научни форуми.

В справката за цитатите са посочени 630 заглавия без автоцитирания. Съгласно данните от Scopus, индексът на Хирш на доц. Кръстева е 15. В конкурса за академичната длъжност „Професор“ доц. Кръстева се представя с 20 публикации. Приложената справка за научна продукция и постигнатите наукометрични данни показва, че данните на кандидатката напълно покриват, а по много от показателите и надхвърлят съществено минималните изисквания за присъждане на академичната длъжност „професор”, определени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в БАН. Представени са данни за покриване на изискванията по показатели от група В при изискуеми 100 т., постигнати 135 т., от група Г при изискуеми 220 т. – постигнати 259 т., от група Д при изискуеми 120 т. – 486т. и от група Е при изискуеми 150 – документирани са 440.82т.

Анализ на научните приноси

Научните интереси на доц. Кръстева са съсредоточени в областта на клетъчната биология и взаимодействията между клетките и определени биоматериални повърхности.

Приносите от представените по конкурса научни трудове могат да бъдат систематизирани в следните насоки:

- Разработки, насочени към нанотерапии за приложение при онкологични заболявания на базата на графенов оксид
- Разработки, свързани с биологично охарактеризиране на материали с потенциал за приложение в тъканното инженерство
- Разработки, имащи отношение към промени в организацията на хроматина, свързани с клетъчното стареене

Една значителна част от представените по конкурса публикации на доц. Кръстева е насочена към анализ на биологичните ефекти на графеновия оксид (ГО) и неговото влияние върху ракови клетки. В тази насока са получени интересни резултати както в чисто теоретичен, така и в практически аспект. Разработен е протокол за аминиране на графенов оксид, което намалява размера на наночастиците и улеснява тяхното проникване в клетките. Установен е концентрационно-зависим цито- и мито-токсичен ефект графеновия оксид, както и липса на генотоксичност на аминиран с хидроксиламин графенов оксид. Авторите са предложили наличието на механизъм на цитотоксичност на аминиран графенов оксид, който включва индуциране на оксидативен стрес и митохондриална дисфункция. Установените свойства на аминирания ГО са предпоставка за неговото потенциално участие в комплексни антитуморни терапии.

Част от изследванията свързани с ГО са посветени на ПЕГилиран ГО, като ролята на ПЕГ е намаляване на цитотоксичността спрямо нормалните тъкани и удължаване времето на освобождаване на лекарствените препарати. Установено е, че ПЕГилирането променя физико-химичните свойства на графеновия оксид, както и че има цитостатичен ефект, повишава ДНК-увреждащия ефект на ГО и индуцира апоптоза при определени ракови клетки. Показано е, че експресията на тумор-супресорния фактор се увеличава след ДНК увреждане, но се понижава в HT29, като не се повлиява от третирането с наночастиците в Colon26 клетките.

Анализиран е и синергичния ефект на ПЕГилиран ГО в комбинация с NIR облъчване върху колоректални ракови клетки. Установен е силен синергичен ефект на ПЕГилиран ГО след облъчване с лазер в близката ИЧ област по отношение на намаляване на миграционния капацитет на ракови клетки. Показано е, че ПЕГилирането съчетано с NIR облъчване има диференциален време-зависим и клетъчно-специфичен ефект върху увреждането на ДНК, и върху фазите на клетъчния цикъл.

Проведени са анализи и върху хемосъвместимостта на наночастиците от графенов оксид и ПЕГилиран графенов оксид. Установено е, че ПЕГилирането намалява хемолитичната активност на ГО и забавя промяната в морфологията на еритроцитите. При изследване на плазмената коагулация е установен положителен ефект на наночастиците върху нивата на плазмен фибриноген, което е благоприятно за третираните пациенти.

Интерес представляват и изследванията за токсичност на чист и ПЕГилиран ГО, както и на полистиренови наночастици върху нематоди като ин виво модел. Идентифицирани са директните таргетни протеини на пословните микро-РНК и

протеини, участващи в сигналните пътища на контрола на токсичността на ГО. При изследване ефекта на ПЕГилиран ГО върху пропускливостта на епидермалната бариера при нематоди е установено, че третирането на див тип нематоди с ГО-ПЕГ не повлиява експресията на *mlt-7* (хем-пероксидаза, отговорна за подмяната на кутикулата), обаче третирането на нематоди с мутация в гена *mlt-7* води до засилена токсичност и транслокация на наночастиците. Проведените в тази насока изследвания са полезни при изясняването на механизмите на токсичност на прилаганите наноматериали, като така получената информация бимогла да намери своето приложение в клиничната практика.

Една значителна част от научно-изследователската работа на доц. Кръстева е посветена на разработване и характеризирание на биоматериали насочени към приложение в тъканното инженерство. Като по-съществени приноси в тази област бих открила изследванията относно влиянието на метода за инкорпориране на DND частиците в силиконовия полимер при плазмена полимеризация върху повърхностните свойства на композитите и поведението на МСК от костен мозък на плъх. Публикувани са и нови данни за ефекта на еластичността на субстрата върху миогенната диференциация на миобластни клетки и миши първични миоласти, изолирани от сателитни клетки. Към тези изследвания може да се причисли и разработването на хибридни нановлакна с различни конфигурации за насърчаване на остеогенната диференциация на мезенхимни стволови клетки. В резултат на проведените изследвания е показано, че ролята на поддръждането на влакната в скелетите е важен фактор за диференциацията на стволовите клетки.

Една съвременна и актуална тематика, разработвана от кандидатката е посветена на измененията в организацията на хроматина във връзка с процесите на стареене. На базата на създаден щам на дрожди без линкерен хистон е показано, че променената структура на хроматина с мутация в *ARP4* (актин-подобен протеин 4) и без гена *HHO1* за линкерния хистон води до силни промени в профила на генната експресия на подгрупа от гени, участващи във възстановяването на ДНК. Съгласно хипотезата, която авторите са формулирали, структурата на хроматина и взаимодействията между хроматиновите белтъци са много съществени фактори за поддръжането на организацията на хроматина в процесите на стареене.

Доц. Кръстева е била научен ръководител на двама докторанти и на трима дипломанти. Участвала е в 12 международни проекта, както и в 11 национални проекта. Била е на голям брой специализации, между които бих посочила Институт по химия, Изследователски център GKSS, Телтов, Германия, Фармацевтична Технология и Биофармация, Мартин Лутер Университет, Хале, Германия, Института по Биоинженерство на Каталуня, Барселона, Испания и др.

Заключение:

На базата на всичко изложено дотук, считам, че доц. Наталия Кръстева е утвърден специалист с ясно обособен научно-изследователски профил в областта на клетъчната биология и взаимодействието на клетките с биоматериали. Научната ѝ продукция е значителна по обем и качество и надхвърля изискванията за присъждане на академичната длъжност „професор“, определени в нормативните документи. Тя има значителен опит за ръководство и работа в екип, компетентности и умения за оформяне на концепции и реализация на научни публикации и проекти. Това ми дава основание

убедено да препоръчам на Научното жури да гласува за присъждане на академичната длъжност „професор“ по професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „Биофизика“ на доц. Наталия Александрова Кръстева.

София, 07/04/2022г.

Проф. Албена Момчилова, дбн