

РЕЦЕНЗИЯ

относно конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „Биофизика“, за нуждите на секция „Липид-белтъчни взаимодействия“ към ИБФБМИ-БАН, обявен в „Държавен вестник“, бр. 32 от 26.04.2022 г.

Рецензент: проф. д-р **Емилия Любомирова Апостолова**, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство – БАН, член на научното жури съгласно заповед №304 от 30.05.2022 г. на Директора на ИБФБМИ – БАН.

На обявения конкурс за доцент е подал документи един кандидат: **главен асистент д-р Анелия Стефанова Костадинова**. Кандидатът е приложил всички необходими документи съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИБФБМИ-БАН. Представените материали са прецизно подготвени и добре подредени.

Професионално развитие

Доктор Анелия Костадинова през 1993 г. се дипломира като магистър по специалността „Клетъчна биология и биология на развитието“ в Биологическия факултет на Софийския университет „Св. Кл. Охридски“ през 1993 г., а през 2011 г. придобива ОНС „доктор“, защитавайки дисертация на тема „Модулиране взаимодействието на клетки с полимерни повърхности и мембрани“. Научната кариера на д-р Костадинова започва в Института по биофизика – БАН (сега ИБФБМИ-БАН) през 1995 г. и преминава през специалист-биолог, асистент и главен асистент. В момента тя заема академичната длъжност главен асистент в секция „Липид-белтъчни взаимодействия“ към ИБФБМИ-БАН. Кандидатът има дългогодишен опит в научно - изследователската дейност (26 години и 9 месеца). Доктор Костадинова е била на специализации в Германия сумарно 19 месеца за периода от 1996 г. до 2005 г.

Научно-изследователска дейност

Научните изследвания на д-р Костадинова са в областта на нанотехнологиите. Интердисциплинарността на нейните изследвания определя и сътрудничество ѝ с редица национални и международни научни групи от Биологическия факултет на СУ „Св. Кл. Охридски“, Химическия факултет на Бургаския университет, Химикотехнология и металургичен университет – София, Luxembourg Institute of Science and Technology и Nanotechnology and Advanced Materials Central Lab. and Agriculture Research Center, Egypt.

Общата публикационна дейност на кандидата включва 33 публикации, от които 5 са включени в автореферата за получаване на ОНС „доктор“.

Доктор Костадинова за участие в конкурса за „доцент“ е представила 33 публикации, от които с IF или SJR са 17 (Q1 – 5, Q2 – 4, Q3 – 8), една глава от книга и 15 публикации без IF или SJR. Общият импакт фактор на публикациите е 25.253. Хабилюационният труд (група показатели В от представената справка) включва 5 публикации с IF (Q1 – 2, Q2 – 2, Q3 – 1). Съгласно представената от кандидата справка общия брой точки по наукометрични показатели е 454 т. (показател А – 50, показател В – 105, показател Г – 235, показател Д – 64) при изискване от 430 т. Кандидатът превишава минималните национални изисквания както и критериите съгласно Правилника за приложение на ЗРАС на ИБФБМИ – БАН. Доктор Костадинова е представила и 32 цитирания от чуждестранни автори.

Материали от своите изследвания д-р Костадинова е докладвала на 27 научни форума, от които 6 в чужбина. Кандидатът е участвал при разработването на 20 научно-изследователски проекта, като на един от тях е ръководител. Доктор Костадинова е ръководител на четирима дипломанти от Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“. От 2004 г. до 2022 г. е водила лекции и упражнения в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“.

Научни приноси на кандидата

Научните трудове включени в разширената хабилюационна справка са разделени на три основни тематични направления:

- Взаимодействие на различни видове клетъчни линии със синтетични и природни материали, както и наночастици. Оценена е биосъвместимостта чрез отчитане на тяхната цитотоксичност и измененията в адхезивния фенотип на клетките и клетъчните контакти. В резултат на тези изследвания са установени промените настъпващи в клетъчната мембрана и клетъчната физиология. Резултатите от тези изследвания могат да намерят приложение в съвременната биомедицина.
- Взаимодействие на клетъчните мембрани с амфифилни молекули с природен и синтетичен произход – изследванията са насочени към установяване на влияние върху клетъчната морфология, контактите клетка-клетка и клетка-извънклетъчен матрикс. Изследвано е противотуморното действие на тези молекули в *in vitro* моделни системи. Интерес представляват и прилаганите техниките, които улесняват навлизането на тези молекули в клетките. Получените резултати в това направление имат научно-приложен характер.
- В резултат на оценка на липид-белтъчните и липид-липидните взаимодействия в клетката е установено влиянието на окислението на липидите върху липидната подреденост и мембранната организация.

В библиографията към разширената хабилитационна справка са включени 23 публикации (Q1-5, Q2-4, Q3-8 и 6 без IF или SJR), като основните научни приноси са разделени на две групи:

I. Приноси с фундаментален характер, които изясняват взаимодействието на човешки клетки със синтетични или природни материали, както и с наночастици.

Влияние на повърхностните характеристики (хидрофилност, хидрофобност, граповост). Установяването на връзката между състава, структурата и свойствата на веществото и възможностите за неговото приложение има съществено значение за получаването на нови материали с предварително зададени свойства. Въз основа на проведените изследвания за влияние на фибробласти с различни характеристики с GKSS Berlin Teltow синтетични мембрани и покрития е показано, че хидрофобността на повърхностите влияе върху организацията на интегрините рецептори и фокално адхезивните контакти при фибробластите. Важен принос при тези изследвания е установеното влияние на организацията на αV интегрин на адхезираните клетки върху хидрофобни материали. Приложените изследователски техники позволяват да се направи комплексна оценка при изследване на тъканната съвместимост на новосинтезирани материали и могат да бъдат полезни при разработване на нови биоматериали с точно определен състав и свойства.

Приложение на естествени и синтетични полимерни повърхности. Установено е за първи път, че взаимодействието на клетките с модифицирани полиетиленгликолови повърхности зависи от дължината, структурата и плътността на полимерните вериги, както и наличието на COOH групи свързани с полидиметилсилоксан. Получени са PDMS-b-PAА (полидиметилсилоксан-блок-полиакрилова киселина) повърхности, характеризиращи се с много добра стабилност, непрекъснати фибри и равномерна ширина, които благоприятстват прикрепването и пролиферацията на епителните клетки.

Изследване на наночастици и наноматериали. Разработени са нови антимикробни биоматериали от колаген/цинков титанат, които показват значителна антимикробна активност и умерена цитотоксичност и клетъчно-специфичен отговор в *in vitro* изследвания с човешки клетки с различен произход – кератиноцити, фибробласти и остеобласти. Установено е, че хитозан-базирани наночастици могат да повлияят подредеността на липидите в големи еднослойни везикули, съставени от различни липиди и техните смеси, имитиращи липидната архитектура на плазмените мембрани на бозайници. Изследванията с графенов оксид показват, че при колагенови материали с включен графенов оксид и добавени сребърни и силициеви съединения имат повишена антибактериална активност, както и специфична и регулируема активност към еукариотни клетки.

II. Приноси с научно-приложен характер, свързани с взаимодействието на клетъчните мембрани с амфифилни молекули с природен или синтетичен произход.

Изследвания на биологичната активност на амфифилни молекули с природен произход. При изследванията от тази група са включени екстракти от българския ендемит *Haberlea rhodopensis*, който е богат на амфифилни биологично-активни вещества, като антиоксиданти, полифеноли и други специфични вторични метаболити.

- Установено е, че екстракти от *Haberlea rhodopensis* могат да се използват при комплексно лечение на патологични дерматологични състояния.
- Изследванията на фенилглюкозид миконозид, екстрахиран от *Haberlea rhodopensis*, показват повлияване на липидната подреденост на мембраната и активния цитоскелет на белодробния аденокарцином A594, като тези промени вероятно са свързани с жизнеспособността на клетките.
- Използвайки биомимични мембрани е показано, че миконозидът реорганизира мембранните липиди чрез промяна на фракцията на обогатените свингомиелин-холестерол домейни. Предложен е механизъм на действие на миконозида върху липидите на плазмената мембрана на аденокарцином A594 (ракова алвеоларна епителна линия), както и върху активни филаменти, който обяснява неговия цитотоксичен ефект при високи концентрации.
- За първи път е приложено включването на специфични флуоресцентните сонди (Laurdan и Di-4-ANEPPDHQ) за оценка на липидната подреденост в клетъчни мембрани на живи клетки и монослое посредством GP (general polarization) параметъра.

Изследвания на биологичната активност на амфифилни молекули със синтетичен произход.

- Установено е, че електропорацията на NaCaT клетки в комбинация с рифампицин индуцира разрушаване на цитоскелета и увеличава пропускливостта на клетъчния монослой. Приложението на този нов комбиниран подход при лечение на псориазис ще позволи да се избегнат страничните ефекти на конвенционалната химиотерапия.
- При комбинирано третиране на NaCaT кератиноцитни клетки с електрически импулс (200-500V/cm) и милтефозин се наблюдава разрушаване на цитоскелета и увеличаване пропускливостта на клетъчните монослое, което води до намаляване на жизнеността на клетките. Резултатите от това изследване могат да се използват при лечение на рак на кожата и други патологични състояния засягащи целостта на кожата.
- При приложението на комбинираното действие на електрически импулс с милтефозин при лечение на A549 (ракова алвеоларна епителна линия) и MDCK (бъбречната клетъчна линия) клетки е установено различно действие върху двата вида клетки. Установена е по-голяма чувствителност клетъчната линия на раковите в сравнение с нераковите клетки.
- Установено е повишаване на активността на синтетичните лекарствени препарати милтефузин и римфампицин при локалното им приложение едновременно с електрическо поле.

В разширената хабилитационна справка д-р Костадинова е посочила и бъдещите си творчески планове. Бъдещите ѝ изследвания са едно естествено продължение на проведените до момента, при които тя ще използва натрупаните знания, опит и усвоените методики, като се предвиждат също така и изследвания в нови направления в областта на нанотехнологиите. Кандидатът разделя бъдещите си изследвания на три групи:

Първата група изследвания ще бъдат свързани с разработването на нови 3D биосъвместими нанокompозити с матрица от редуциран графенов оксид (RGO), които биха имали приложение в биомедицината и тъканното инженерство.

Втората група изследвания са свързани с използването на наноматериали с оптични свойства, които имат висока противоракова и антибактериална активност. Доктор Костадинова планира да продължи сътрудничеството си с колегите от ХТМУ - София и Бургаския университет „Проф. д-р Асен Златаров“. В резултат на това сътрудничество ще бъде изследвано действието на новосинтезирани съединения от двойни селенатни соли върху биомиметични мембрани.

В третата група са предвидени изследвания от фундаментален характер, свързани със структурните и функционални характеристики на нанокompозити за приложението им във фотониката и биомедицината.

Заключение

Изследванията на д-р Костадинова са актуални и дават нови знания, характеризиращи взаимодействието на човешки клетки с наночастици или със синтетични или природни материали, както и разработване на нови антимикробни биоматериали от колаген/цинков титанат. Значителна част от изследванията на кандидата имат научно-приложен характер, като трябва да се отбележи значимостта на установеното повишаване на активността на амфифилни молекури при взаимодействието им с клетъчни мембрани, когато се прилагат едновременно с електрическо поле. От представените документи и справки по конкурса става ясно, че научната продакция и наукометричните показатели на д-р Костадинова напълно отговарят и дори превишават препоръчителните изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент“ според Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на закона в БАН и специфичните изисквания на ИБФБМИ-БАН.

Въз основа на гореизложеното си позволявам да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да предложат на Научния съвет на ИБФБМИ-БАН да гласува **гл. ас. д-р Анелия Костадинова да заеме академичната длъжност „доцент“** по професионално направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „Биофизика“.

19.09.2022 г.

София

Подпис:

/проф. д-р Емилия Апостолова/