

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на академична длъжност „ДОЦЕНТ”, в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика”, професионално направление 4.3. „Биологични науки”, научна специалност: „Биофизика”, за нуждите на Института по Биофизика и Биомедицинско Инженерство-БАН, обявен в ДВ бр. 27 от 24.03.2023 г.

с кандидат: **гл.ас. д-р Северина Йорданова Семкова**

от **проф. д-р Наталия Кръстева**, Институт по Биофизика и Биомедицинско Инженерство, БАН, член на научно жури за избор на професор, съгласно заповед № 344 от 19.05.2023 г. на Директора на ИБФБМИ

1. Обща характеристика на представените материали

Гл.ас. д-р Северина Семкова е единствен кандидат в конкурса за доцент към секция ”Електроиндуцирани и адхезивни свойства”, ИБФБМИ, БАН. Представените от нея материали са в съответствие с Правилника за научното развитие на академичния състав на ИБФБМИ, БАН и критериите за заемане на академична длъжност „доцент”. Всички необходими документи и доказателствени материали са прецизно подготвени и представени на електронен носител. Представени са списъци на цялата научна продукция на кандидата - публикации и цитирания, както и копия на публикациите, с които кандидата участва в конкурса. Всички трудове са в научната област на обявения конкурс и не са представяни в преходни за кандидата конкурси за придобиване на образователна и научна степен „доктор” и за заемане на длъжност „главен асистент”. Според представената от кандидата справка общият брой точки по наукометричните показатели е 530 т. (показател А - 50, показател В – 112 т., показател Г – 222 т., и показател Д – 146т.) при изисквани 430 т. от справката за минималните национални изисквания за заемане на академичната длъжност „доцент” и в правилника на ЗРАС на ИБФБМИ, БАН.

2. Образование и професионално развитие

Северина Семкова придобива бакалаврска степен по Молекулярна Биология през 2011 г., а през 2013 г. магистърска степен по Биофизика във Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски”. От 2014 г. до 2017 г. е редовен докторант към Института по Биофизика и Биомедицинско Инженерство, БАН, секция “Електроиндуцирани и адхезивни свойства”, под ръководството на доц. Биляна Николова от същата секция, и на проф. д-р Румяна Бакалова-Желева, д.б.н., от Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски. През 2017 г. защитава дисертационен труд на тема „Комбиниран подход за *in vitro* и *in vivo* визуализиране на проникването и локализирането на флуоресцентни наночастици в тумори след електропорация” и придобива образователната и научна степен доктор, специалност Биофизика.

Научната и кариера започва през 2016 г. като биолог-специалист в Института по Биофизика и Биомедицинско Инженерство, БАН. От 2017 г. до сега е главен асистент в същия институт, секция “Електроиндуцирани и адхезивни свойства”.

Участвала е в международни школи в Румъния, през 2012 и 2015 г. Неколкократно е била на специализация в QST Hospital/National Institutes for Quantum Science and

Technology (QST/NIRS), Япония (1 месец, през 2014 г., 1 година от 2018-2019 г. и 1 месец, през 2020 г.). Всичко това е допринесло съществено за развитието и като учен в областта на биофизиката, и за научната и кариера.

3. Експертна и организационна дейности

Северина Семкова е изготвила 3 рецензии за списания, реферирани в Scopus и Web of Science. Била е член на организационни комитети на научни форуми, организирани от ИБФБМИ, БАН. Ръководител е на 3 национални научни проекта, два по Програмата за подпомагане на млади учени и докторанти в БАН, 2016 и 2017г и един по Националната Научна Програма „Млади учени и постдокторанти“ за 2019 година; модул „Млади учени“.

4. Преподавателска дейност

От 2014 г. до момента Северина Семкова е хоноруван преподавател по „Биофизика“ на студенти 1-ви курс, специалност „Медицина“ в Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, катедра „Физика, Биофизика и Рентгенология“.

5. Оценка на научната продукция и на наукометричните показатели на кандидата

5.1 Обща оценка

Гл.ас. д-р Северина Семкова има **26** публикации, от които **22** са в списания с импакт фактор (7 с ранг Q1, 12 с Q2, 2 с Q3 и 4 с Q4), (общ импакт фактор **75.223**); 3 - с импакт ранг (SJR), и 1 в сборник от конференции, на български език. **4** от публикациите на д-р Семкова са включени в дисертацията за ОНС „доктор“, **2** - за заемане на академичната длъжност „главен асистент“, **17** – в конкурса за академичната длъжност „доцент“ и още **3** публикации, които не са представени за участие в конкурса за доцент.

Научните трудове са цитирани **93** пъти (според справката, дадена от кандидата), а според справката в световната база данни „Scopus“ към 27.07.2023 г. - **106** пъти. **h** индекса на д-р Семкова в Scopus е **7**.

В **конкурса за академична длъжност „доцент“** гл.ас. д-р Северина Семкова участва с **17** научни статии, публикувани в периода 2018-2023 г., с впечатляващия общ импакт фактор **51.989**. От тях **15** са в международни списания с импакт фактор и Q ранк (**4** с Q1; **9** с Q2; **2** с Q3) и **2** от публикациите са с Q ранк (Q4), без импакт фактор, само с импакт ранк (SJR). **6** от публикациите са включени в хабилитационен труд (Показател В), от които с ранг Q1 е 1 публикация, с Q2 са 3, с Q3 - 1, и с SJR - 1. Публикациите извън хабилитационен труд (Показател Г) са **11**. 3 са с ранг Q1; 6 - с Q2, 1 - с Q3, и 1 - с SJR и Q4.

Представените трудове след главен асистент свидетелстват за интензивна изследователска работа, т.к. всички публикации са от последните пет години (2018-2023 г.). Научната тематика засяга актуални проблеми в търсенето на нови природни субстанции с антитуморен ефект (изолирани от някои видове водорасли и бактерии) и изясняване на механизмите им на действие; в електрохимиотерапия за локално доставяне на лекарства в раковите клетки; в разработване на системи за пренос и доставка на лекарствени препарати на основата на наночастици.

Северина Семкова е участвала в 15 проекта (3 международни и 12 национални), на 3 от които е била ръководител.

Участвала е в 34 научни форуми, както международни и така и национални.

5.2. 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, гл.ас. Семкова участва в конкурса със следните наукометрични показатели:

Общият брой точки според представената от кандидата справка по наукометрични показатели е **530 т.** при изисквани **430 т.** от справката за минималните национални изисквания и според правилника за ЗРАС - ИБФБМИ, БАН за заемане на академичната длъжност „доцент”. Обобщени по групи, наукометрични и показатели са следните:

По показател А: 50 т. (при минимум 50)

По показател В: 112 т. (при минимум 100)

Кандидатката се явява с **6 научни публикации**, включени в хабилитационен труд, които са индексирани в световно известните бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus). 1 е с ранк Q1, 3 – с Q2, 1 с Q2 и 1 с SJR и с **общ IF -17.807.**

По показател Г: 222 т. (при минимум 220);

Представени са доказателства за **222 т.** от изискваните **220 т.** Те са формирани от **11 статии** извън хабилитационен труд с **общ IF 34.113.** 3 са с ранк Q1; 6 - с Q2, 1 - с Q3, 1 - с SJR и Q4.

По показател Д – 146 т. (при минимум 60)

Точките по този показател са многократно по-високи от минималните – **146 т.** при минимално изисквани **60 т.** Те са формирани от 73 на брой цитата от базата данни Web of Science и Scopus, представени от кандидата в подробната справка.

Тези данни показват, че кандидатката покрива както минималните изисквания по ЗРАСРБ, така и допълнителните изисквания съгласно правилника на ИБФБМИ, БАН, необходими за заемане на академичната длъжност „доцент”.

6. Обща характеристика на научно-изследователската дейност на кандидата

Основните научните интереси на гл.ас. Семкова съгласно представените научни трудове, са насочени в следните направления: (1) Изследване на антитуморната активност на новосинтезирани и недостатъчно проучени биологично активни вещества с природен произход в комбинация или без с електропорация. (2) Разработване на платформи за визуализиране, въвеждане и доставяне на субстанции в клетки и тъкани в комбинация или без електропорация. (3) Проуване на нови аспекти в механизмът на действие на конвенционални противоракови препарати. (4) Изследване на редокс статуса за лечение на ракови заболявания. (5) Разработване на терапевтични подходи на основата на редокс хомеостазата. (6) Идентифициране на нови приложения на одобрени или изпитвани лекарствени средства извън обхвата на първоначалното им медицинско приложение.

В трудовете на кандидата са налице приноси както с фундаментален, така и с приложен характер.

Основни научни приноси в хабилитационния труд

Научните приноси, включени в **хабилитационния труд** са свързани с раздел III-1 [публикации В1-В6]. Обобщени са резултати от изследване на антитуморната активност на новосинтезирани или слабо проучени биологично активни вещества с природен произход в комбинация или без електропорация. Изследвани са новоизолиран полизахарид от червени микроводорасли, шам *Porphyridium sordidum* [публикация В1]; трехалозен липид, продуциран от бактерии шам *Rhodococcus wratislaviensis* [публикация В2, В3]; моно- и ди- рамнолипиди (Rhamnolipids: RL-1 и

RL-2) самостоятелно или в комбинация със цисплатин [публикация В4]; противораковите лекарства милтефозин и цисплатин [публикация В5]. Всички проучванията са извършени върху туморни линии от рак на гърда с различен метастатичен потенциал (MCF-7-нискометастатична и MDA-MB231-високометастатична) и една контролна „здрава“ клетъчна линия MCF-10A; и върху изолирани миши мезентериални артерии [публикация В3] и е доказано наличие на антиракова активност за всички изследвани субстанции. Направен е и обобщен обзор на съвременни аспекти и приложения на електрохимиотерапията [публикация В6].

Тези приноси имат както оригинален така и потвърдителен характер. За първи път е установено, че *in vitro* противораковата активност на моно- и ди- Рамнолипиди (Rhamnolipids: RL-1 и RL-2) в клетъчни линии от рак на гърдата MCF-10A, MCF-7 и MDA-MB231, самостоятелно или в комбинация с цисплатина, е свързана с процеса на автофагия [публикация В4]. Този резултат е важен и от гледна точка на преодоляване на лекарствената резистентност на раковите клетки срещу цисплатина, което е един от основните причини за слабата ефективност при химиотерапията на раковите заболявания. Показано е, че едновременното третиране на раковите клетки с рамнолипиди и цисплатин води до транспортиране на цисплатина до клетката чрез ендозоми, избягвайки по този начин мембранните транспортери, които изхвърят обратно лекарството извън клетката и водят до лекарствена резистентност.

Установено е също, че:

1. Прилагането на 75 µg/mL полизахарид, изолиран от *Porphyridium sordidum* – шам червени микроводорасли, в комбинация с 200 V/cm електропорация редуцира с 40% жизнеспособността на раковите MDA-MB231 клетки и променя морфологията им, но не и на нормяалните, MCF-10A клетки, което доказва подобрена ефективност след комбинирано третиране, **публикация [В1]**.
2. Третирането с Трехалозен липид, продуциран от шам *Rhodococcus wratislaviensis*, има дозо- и време зависим ефект върху морфологията, адхезията, жизнеспособността, миграцията и колонообразувачия потенциал на клетки от рак на гърдата, но не повлиява контрактилитета на мезентериалните артерии *in vitro*, което го определят като подходящ за потенциално медицинско приложение без възможни странични васкуларни ефекти, **публикации [В2 и В3]**.
3. При сравнение ефекта на две противоракови лекарства, различаващи се по механизма си на действие, милтефозин и цисплатина (cis-Pt), върху два различни вида рак на гърдата (ниско метастатична (MCF-7) и високо метастатична (MDA-MB231) клетъчни линии) и една „нормална“ епителна (MCF-10A) клетъчна линия на гърдата е установено, че „нормалните“ MCF-10A клетки са силно повлияни от милтефозин, но не и от cis-Pt. Клетъчната линия MDA-MB231, от друга страна, е по-податлива на cis-Pt от MCF-7 клетките, докато и двете ракови клетъчни линии са еднакво засегнати от милтефозин. Доказани са значителни разлики в термодинамичния профил на раковите клетъчни линии и здравите клетки с еднакъв произход (рак на гърда) след третиране с Милтефозин и Цисплатина, **публикация [В5]**
4. Потвърдено е, че електрохимиотерапията е обещаващ метод за допълване на съвременните терапевтични стратегии за лечение на ракови заболявания в съответствие с концепцията за персонализирана медицина, **публикация [В6]**.

Научни приноси извън хабилитационния труд

Приносите извън хабилитационния труд представят данни от раздел III-2 [публикации Г1-Г11] и са насочени към разработване на платформи за визуализиране и доставяне на

субстанции в клетките, както и на терапевтични подходи, базирани на клетъчния редокс статус. Проучвани са и нови аспекти в механизма на действие на конвенционални противоракови препарати.

Приносите от **раздел II** са с фундаментално и научно-приложно значение.

Доказано е че:

1. Електропорацията ускорява освобождаването на конвенционалните органични багрила от наночастиците (полимерозоми на базата на хитозан), но не и на флуоресцентни контрастни вещества (квантови точки). Показано е, че заредените с квантови точки полимерозоми са подходящи за флуоресцентни проби и нано-системи за насочено доставяне на вещества за *in vitro* и *in vivo* приложения, осигурявайки висока проследяемост. Установено е също, че полимерозомите, заредени с органични багрила с различни молекулни тегла (като FITC dextrans), са прост модел за визуализация и прогнозиране на скоростта на освобождаване на малки органични молекули от полимерни матрици, **публикация [Г1]**.
2. Разработена е EPR методология за откриване на свръхпроизводство на супероксид в живите клетки и тяхното отдиференциране (ракови от неракови), базирано на вътреклетъчния редокс-статус. Потвърдено е, че използваните нитроксидни радикали проникват в клетките и са подходящи контрастни сонди за разграничаване на непролифериращи, бавно пролифериращи и бързо пролифериращи клетки, приближавайки се до "перфектните" редокс-сензори. Тази EPR методология е приложима за изолирани клетки, тъканни проби (включително биопсии) и телесни течности. Нитроксид-усилената EPR спектроскопия предоставя по-големи възможности от конвенционалните аналитични тестове за оценка на вътреклетъчните редуктори и окислителни, тъй като методът дава информация за техния баланс, **публикация [Г2]**.
3. За първи път е съобщено за синергична цитотоксичност и противораково действие върху клетки от пациенти с остра лимфобластна левкемия, рак на гърдата и рак на червата, при комбинирано третиране с Ресвератрол и конвенционални химиотерапевтици (Everolimus и Barasertib); на комбинация от EP и SN38 и електротретиране, и на Менадион/Аскорбат в комбинация с редокс-модулатора Докозахексаенова киселина (DHA). Установено е, че тези ефекти са свързани с промени в редокс-хомеостазата на клетките, което води до клетъчна смърт чрез апоптоза/фероза. Резултатите от тези проучванията предоставят основа за разработване на нови протоколи за терапия на злокачествени заболявания, базирани на комбинирано приложение на редокс-модулатори с противоракова активност и химиотерапевтици, **публикации [Г3] [Г4] [Г5] [Г6]. [Г7] и [Г10]**.
4. За първи път експериментално е доказано, че експресията на MDR-свързани транспортери, отговорни за вътреклетъчното доставяне на лекарството (EP и SN38) в ракови клетки, се увеличава след електротретиране. Това е показателно за потенциала на електропорацията да увеличи чувствителността на раковите клетки към конвенционална противоракова терапия, **публикация [Г6]**.
5. Проведени са и *in vivo* изследвания на животински модели с рак, показващи че оралният прием на Менадион/Аскорбат може да има благоприятен ефект върху имунната система на организма, правейки раковите клетки "видими" и вероятно по-уязвими към естествените имунни клетки.
6. Разработени са квантови сензори за проследяване на общия антиоксидантен (редуциращ) капацитет и/или оксидативния стрес в живи обекти с помощта на

съвременни техники за визуализиране като EPR, MRI и оптичен имиджинг. Тези сензори са двукомпонентни системи: (i) сензор за общ антиоксидантен капацитет TRC – QD@CD-ТЕМРО; и (ii) сензор за нивото на оксидативен стрес – OxiStress – QD@CD-ТЕМРОН. Сензорите се трансформират от парамагнитна радикалова форма (QD@CD-ТЕМРО) в диамагнитна хидроксиламинна форма (QD@CD-ТЕМРОН) и обратно, съгласно редокс-цикъла на нитроксидите. Проучванията показват, че проникващите в клетките контрастни мултимодални сензори предоставят възможност да се оцени окислителния и редуциращ капацитет на клетките и балансът между окислителите и редукторите *in vitro* и *in vivo*. Установено е, че TRC сензорът е подходящ за анализ на ниски нива на редокс дисбаланс, свързан със свръхпроизводството на ROS, особено супероксид, чрез използване на контраст-усилени MRI. Сензорите могат да бъдат използвани едновременно с три техники за визуализация: EPR, MRI и оптичен имиджинг, **Публикация [Г9]**

7. Изследвана и доказана е редокс-свързана противоракова активност на две различни вещества: противомалариен препарат (Артемисинин) и противопаразитно лекарство (Фенбендазол). Тези субстанции се прилагат самостоятелно или в комбинация с редокс-модулатори в различни клетъчни линии и проявяват антипролиферативен и цитотоксичен ефект **Публикации [Г8] [Г11]**

Научните приноси са съотносими с тематиката на конкурса и могат да се класифицират като придобиване на нови знания и доказване на нови факти, обогатяването на съществуващи теории и знания.

Нямам критични забележки по представените научни трудове от кандидатката.

Личен принос на кандидата

Представените за конкурса публикации са в авторски колективи с български и чуждестранни учени. Гл.ас. д-р Северина Семкова е първи автор на 5 от рецензираните публикации, което показва съществения принос на кандидатката във всички публикувани трудове.

Лични впечатления

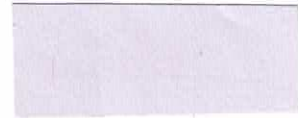
Познавам лично кандидата гл.ас. д-р Северина Семкова от 2014 г., когато спечелва конкурса за редовен докторант в нашият институт, и впечатления ми от нея са за отговорен и работлив млад учен, с мотивация за научна работа и голям потенциал за академично развитие. Това е важен аспект, който подчертава не само научната компетентност, но и личностните качества, които я правят подходящ кандидат за академичната длъжност "доцент".

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените от Гл.ас. д-р Северина Семкова материали по конкурса отговарят на изискванията за заемане на академичната длъжност доцент според Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ в БАН и специфичните изисквания на ИБФБМИ-БАН. Научната продукция, същественият принос на научните трудове за развитието на научната област и международният отзвук предоставят перспективи за бъдещи изследвания и определят кандидата в конкурса като високо квалифициран учен, в областта на биофизиката. Това ми дава основание да изразя положителното си становище относно кандидатурата на гл.ас. д-р Северина Семкова за академичната длъжност "доцент" и да

препоръчам на членовете на научното жури да гласуват положително и на Научния съвет на ИБФБМИ - БАН да избере гл.ас. д-р Северина Семкова за академичната длъжност Доцент в професионална област 4.3 Биологични науки, научна специалност Биофизика.

02/08/2023 г.



проф. Наталия Кръстева