

Рецензия

По конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“, в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление: 4.3 Биологични науки (Биофизика) за нуждите на секция „Електроиндуцирани и адхезивни свойства“ при Института по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН, обявен в ДВ брой 58/18.7.2025 год. с единствен кандидат гл. асистент, доктор Камелия Христова-Панушева

Рецензент: Яна Христова Цонева, дбн, професор в Института по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН, София (член на научно жури съгласно заповед № 74917.09.2025 г. на Директора на ИБФБМИ, БАН)

Образование и кариерно развитие

Д-р Христова-Панушева има бакалавърска и магистърска степен, получени в Биологическия факултет, СУ „Св. Климент Охридски“, София (1999-2005 год.). През 2011 тя защитава ОНС „ДОКТОР“ по БИОФИЗИКА, ИНСТИТУТ ПО БИОФИЗИКА И БИМЕДИЦИНСКО ИНЖЕНЕРСТВО, БАН с ТЕМА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД „МОДУЛИРАНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА ОСТЕОБЛАСТИ С ХИДРОКСИАПАТИТНИ МАТЕРИАЛИ“ С РЪКОВОДИТЕЛ ПРОФ. ДБН, Д-Р ГЕОРГИ АЛТЪНКОВ КАТО РЕДОВЕН ДОКТОРАНТ. ЕДНА ГОДИНА ПРЕДИ ДОКТОРАНТУРАТА РАБОТИ КАТО СПЕЦИАЛИСТ, А ОТ 2012 ДОСЕГА Е ГЛАВЕН АСИСТЕНТ В ИНСТИТУТ ПО БИОФИЗИКА И БИМЕДИЦИНСКО ИНЖЕНЕРСТВО, БАН. СПЕЦИАЛИЗИРАЛА Е ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННАТА СИ РАБОТА 3 ПЪТИ В ЧУЖБИНА – (ДОКТОРАНТСКА СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ В ИНСТИТУТ ПО БИОИНЖЕНЕРИЯ НА КАТАЛУНИЯ, БАРЕСЕЛОНА, ИСПАНИЯ - 2 ПЪТИ, ДОКТОРАНТСКА СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ В УНИВЕРСИТЕТ „МАРТИН ЛУТЕР“, ХАЛЕ, ГЕРМАНИЯ, ФИНАНСИРАНА ОТ ГЕРМАНСКАТА СЛУЖБА ЗА АКАДЕМИЧЕН ОБМЕН DAAD). ОБЩИЯТ ТРУДОВ СТАЖ В ИБФБМИ, БАН НА КАНДИДАТА Е 16 ГОДИНИ И 3 МЕСЕЦА.

Обща характеристика на представените материали

Общият брой точки по наукометричните показатели, според представената справка от кандидата е 494 т. (Показател А - 50, Показател В - 125, Показател Г – 239, Показател Д – 96) при изискване на 430 точки като минимални изисквания за заемане на академичната длъжност „Доцент“.

Общият брой на научните публикации на гл. ас. Христова-Панушева е 23 (включени в дисертацията за “доктор” - 3, а за академичната длъжност „Доцент” общо 20).

Хабилизационният труд (показател В4) включва 5 публикации, като в 1 от тях кандидатката е първи автор. Статиите, разпределени по квартали са в следните категории: В4: Q1 - 4 и -Q2 - 1. Общо публикациите от този показател дават 125 т.

Извън хабилизационния труд (Показател Г-7 и Г-8) в конкурса за „Доцент” са включени 15 труда, разпределени както следва по квартали: в Г7 - Q1 – 4, Q2 - 1, Q3 - 2, Q4 – 3, SJR - 4 статии, Г8-глава от книга 1 брой. (Показател Г – научни публикации

в издания, които са индексирани в световно известни бази данни с научна информация – Web of Science и Scopus - общо 239 точки).

Трудовете на д-р Христова-Панушева са добре цитирани в реферирани и индексирани издания - общо 100 точки. Всъщност цитиранията в Scopus са повече. Д-р Панушева има много активно участие в научни международни и наши форуми с устни и постерни доклади (общо 15). Кандидатът в конкурса е първи автор на 4 и втори на 5 статии. Общият импакт фактор на публикациите (IF) по конкурса е 37,56. Кандидатката участва както в национални (3), така и в международни (3) проекти.

Обща характеристика на научно-изследователската работа

Основните интереси на гл. ас. д-р Христова-Панушева са концентрирани върху взаимодействията между клетки и биоматериалните повърхности. В последните години в този топик са включени и наночастици. Основната област на изследване е насочена към фототермалната противоракова терапия при използване на синергичния ефект на лазер с непрекъснато облъчване в близката инфрачервена област (NIR), както на фемтосекунден пулсиращ лазер, в комбинация с наночастици като графенов оксид, пегилиран графенов оксид, златни или сребърни наночастици. Целта на изследванията при *in vitro* модели на ракови и неракови клетъчни линии са насочени към изясняване на механизмите на токсичност на наночастиците относно биосъвместимостта на тези нови материали. Обхватът на изследванията се разпостира и в други области като проследяване влиянието върху клетъчната адхезия на ракови и нормални клетки след излагане на въздействието на вещества като анестетичния халотан и протеазния инхибитор цистатин; Костно-тъканно инженерство; Митохондриалната АТФазна активност на ракови клетки към аминиран графенов оксид; Оценка на биосъвместимостта на етанолов екстракт от *Haberlea rhodopensis* към нормални кожни клетки с оглед на терапевтично приложение в козметиката.

I. Приноси, свързани с хабилитационен труд

1. Изследване на ефекта на наночастици от PEG-илиран графенов оксид и златни наночастици в комбинация с лазерно облъчване

Новите противоракови терапии при използване на наночастици като двуизмерния графенов оксид (GO) и неговите производни са предмет на интензивно проучване. Предимството на GO като нова противоракова терапия е свързано с показатели като наличие на голяма повърхност, която лесно се натоварва с различни вещества и имат собствен инхибиторен ефект. Пегилирането на GO с полиетилен гликол (PEG) може да намали неговата цитотоксичност.

A. Изследване на синергичния ефект на PEG-илиран графенов оксид в комбинация с постоянно лазерно облъчване в близката инфрачервена област (NIR) на клетъчно, субклетъчно, и органно ниво

Авторите установяват, че пегилирането на GO подобрява биосъвместимостта на GO-PEG в сравнение с GO в HepG2 и C2C12 клетките [B4.4, B4.5]; Облъчването с NIR

засилва общите цитотоксични ефекти [B4.4., B4.5]; GO предизвиква по-силни аритмични контракции [B4.4]; GO не декуптира интактни чернодробни митохондрии, изолирани от плъхове, и слабо повлиява активността на АТФазата [B4.4]. Получени са нови данни за експресията на пет гена, показващи че NIR облъчването повишава регулация на гените, свързани с апоптозата и гена за спиране на клетъчния цикъл, а също така че nGO показва повишена регулация на *BECN1*, ген свързан с активиране на автофагия в отговор на стрес [B4.5]. **Приносите от този параграф имат предимно фундаментален характер [B4.4 и B4.5].**

Б. *In vitro* изследване на синергичния ефект на PEG-илиран графенов оксид и златни наночастици в комбинация с фемтосекундно лазерно облъчване върху нормални бъбречни клетки и хепатоцитни ракови клетки

Авторите установяват, че пегилираните GO имат по-добра фототермична ефективност при фемтосекундните импулсни (Fs) лазери в сравнение с GO при определени дължини на вълната [B4.2]. Установено е, че по-високата плътност на мощността от 0,2 W/cm² и по-дългото облъчване повишават температурата на средата за култивиране [B4.2].

За първи път е изследван ефекта на златни наночастици след облъчване с фемтосекунден лазер с ниска дължина и малка интензивност върху ракови HepG2 и нормални MDCK клетки и е доказан синергичен фототермален ефект при този нисък интензитет на лазерното лъчение. **Смятам, че приносите във връзка с този параграф имат характер на получаване на нови данни за науката [B4.2].**

В. Направен е литературен обзор [B4.3] на съвременното състояние и напредъка на таргетните анти-туморни терапии за нуждите на нанотехнологиите и критичната роля на различни наночастици (органични и неорганични) за персонализираната онко-медицина. Този принос и анализа на данните относно напредъка на таргетните анти-туморни терапии би могъл да бъде от полза в клиничната практика [B4.3].

II. Приноси, извън хабилитационния труд

А. Изследване ефектите на инхалационния анестетик Халотан върху протеините от фокалните адхезионни контакти на белодробните A 549 клетки

Авторите установяват, че инхалационния халотан нарушава фокалните адхезионни контакти при човешки белодробни аденокарциномни клетки A 549. Този ефект е съпроводен от потискане активността на фокалната адхезионна киназа (FAK) и фосфорилиране на паксила, а не с протеолитични промени или инхибиране на експресията на винкулин и паксиллин. **Този принос би могъл да бъде от полза в клиничната практика [Г7.1].**

Б. Разработване и биологично охарактеризиране на нови материали и покрития за приложение в тъканното инженерство

Б1. Разработване и оптимизиране на плазма-полимеризирани покрития и тънки слоеве от хексаметилдисилоксан (HMDS) за контрол на клетъчната адхезия, растеж, функция и диференциация

Разработен е подходящ метод за модулиране на повърхностната хидрофилност на плазма-полимеризирани филми от хексаметилдисилоксан (PPHMDS) чрез третиране с амониева плазма. Авторите установяват, че протеините фибронектин (FN) и плазмения протеин фибриноген (FG) от екстрацелуларния матрикс се адсорбират върху всички изследвани плазма-полимеризирани филми [Г7.2].

Получени са нови данни за биосъвместимостта на тънки филми от плазмено-полимеризирани материали, получени по два различни технологични режима. Установено е, че чрез плазменото аминиране се променя повърхностната хидрофилност на слоя, което подобрява пролиферацията на остеобластните клетки от линията MG63 [Г7.4]. Създаден е нов композитен материал на основата на PPHMDS и детонационен нанодиамант (DND) и е доказано, че добавянето на DND към слоя подобрява ефективността на клетъчната адхезия. Установено е, че с промяна вида на DND пълнителя, химичните свойства на хидрофобните PPHMDS филми могат да бъдат променени [Г7.3]. Установено е, че начина на включване на DND в слоевете в PPHMDS също повлиява повърхностните свойства на композитните материали и поведението на мезенхимни стволони (MSC) и MG63 клетки. Установено е, че начина на включване на DND в слоевете в PPHMDS също повлиява повърхностните свойства на композитните материали като грапавост и хидрофилност. [Г.8.1]. **Приносите по трудове [Г7.2, Г7.3, Г7.4 и Г.8.1] са с фундаментален характер.**

Б2. Изследване влиянието на еластичността и твърдостта на композитни покрития и тънки слоеве от HMDS/PDMS и DND върху клетъчната адхезия, растеж, функция и диференциация на миобластни клетки

За първи път са създадени тънки композитни слоеве от полидиметилсилоксан и детонационен нанодиамант (DND/PDMS) с различен модул на еластичност и е получена нова информация за поведението и диференциация на мезенхимни стволони клетки (MSC) върху композитните слоеве с различна концентрация на DND частици и модул на еластичност, близък до тези на нативната костна тъкан [Г7.5, Г7.11]. Установено е, че повишаването на концентрацията на DND частиците в матрицата от PPHMDS или PDMS, дава ясно изразено нарастване на модула на еластичност на двата вида композитни слоеве и води до подобряване на остеогенната диференциация на MSC [Г7.5, Г7.6]. Установено е, че материали с модул на еластичност (2,5–4 МПа), по-висок от този на физиологичната скелетномускулна тъкан не нарушават миогенната диференциация на двата вида клетки, само временно ограничават пролиферацията им [Г7.11]. **Приносите по трудове са с фундаментален и приложен характер в медицината [Г7.5, Г7.6 и Г7.11].**

В. Изследване на биосъвместимостта на двуслойните TiN/TiO₂ покрития, отложени чрез DC магнетронно разпръскване върху неръждаема стомана

Потвърдена е биосъвместимостта на многослойни покрития от TiN/TiO₂, отложени върху неръждаема стомана чрез магнетронно разпръскване при остеобластни клетки MG63. Установено е, че покритията от TiN/TiO₂ не подтискат клетъчното разстилане и не провокират намаляване на пролиферативния капацитет на MG63 клетки. Тези данни

показват, че субстратите, покрити с TiN/TiO_2 могат да бъдат използвани за повърхностно укрепване на костни и дентални импланти. Приносът има фундаментален и приложен капацитет в медицината [Г7.9].

Г. Изследване на биологичния ефект на аминиран графенов оксид върху ракови клетки и върху АТФ-азната активност на плъщи чернодробни митохондрии.

Доказано е, че модификацията с амониак променя дзета-потенциала от отрицателен на положителен. Установено е по-висока и клетъчно-специфична токсичност на аминираните с амониак GO частици (GO-NH_2) в сравнение с чистите GO при *in vitro* изследване на различни клетъчни линии (A549, Colon26 и Lep3), дължаща се на индуциране на по-голямо производство на ROS и блокиране на клетъчния цикъл във фазите G0-G1. Производството на ROS също е по-голямо в митохондриите, третирани с GO-NH_2 . Приносите имат фундаментален характер [Г7.7, Г7.8, Г7.9 и Г7.13].

Д. Изследване безопасността на тотален етанолов екстракт на *Haberlea rhodopensis* *in vitro* култура (HRT) за терапевтично приложение в козметиката

Установено е, че взаимодействието с HRT екстракта в различни концентрации не предизвиква отделяне на свободни радикали или генотоксичност дълго време след третирането. Доказано е, че екстракта влияе положително на митохондриалната активност. Наблюдавано е увеличение на митохондриалния мембранен потенциал, което предполага подобрена митохондриална морфология, наподобяваща митохондриално делене, което е предполагаемо свидетелство за клетъчно подмладяване. Приносът е свързан с подобряване на човешкото здраве [Г7.14].

Е. Изследване ефекта на нов растителен цистатин върху адхезивното поведение на нормални и ракови клетки

Според литературни данни, протеазните инхибитори като цистатините могат да предотвратят инвазията и метастазите на раковите клетки. Установено е, че растителния цистатин dgECP1, съдържащ RGD вместо HGD последователност характерна за бозайници има двойна функция: при предварителното му адсорбиране върху субстрата, той има адхезивни свойства и предизвиква агрегация, имитирайки нормално поведение на раковите клетки. Добавен обаче към средата за култивиране, адхезията на раковите клетки се потиска. Ефектът му върху нормалните клетки е минимален. Направено е предположение, че както мутантните форми dgECP1, така и dgECP1m1 са обещаващи кандидати за модулирането на клетъчната адхезия и инхибиране на раковите метастази. Приносът има фундаментален характер [Г7.12].

Приемам направените приноси и смятам, че са лично дело на кандидата. Те имат значение за науката, практиката и отразяват работата на кандидата в конкурса.

Заклучение:

След цялостен анализ на научната продукция на кандидата, академичната и професионална дейност: публикации и цитирания, доклади на международни

форуми, участие в научни екипи и проекти, смятам, че д-р Христова-Панушева отговаря на всички изисквания в Правилника към ЗРАС-РБ, ЗРАС-БАН и на ИБФБМИ, БАН за условията и реда на заемане на академичната длъжност „Доцент”.

Представените материали по конкурса, посочените приноси и личните ми впечатления относно използването на доста актуални експериментални методики в изследователската дейност на д-р Камелия Христова-Панушева ми дават основание за положителна оценка на кандидата и убедено да препоръчам на Научното жури да изготви предложение до Научния съвет на ИБФБМИ, БАН за избора ѝ на академичната длъжност „Доцент”, професионално направление: 4.3 “Биологични науки”.

22. 10. 2025 г.

Подпис

Проф. Яна Цонева, дбн