

РЕЦЕНЗИЯ

от чл. кор. проф. Румен Георгиев Панков, дбн, Биологически факултет на Софийски университет "Св. Климент Охридски"

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ в Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.3. Биологични науки; научна специалност **Клетъчна биология**, обявен в Държавен вестник, брой 57 от 26.06.2020г. и в интернет-страница на Пловдивски университет "Паисий Хилендарски" за нуждите на катедра Биология на развитието към Биологически факултет

1. Общо представяне на получените материали

Със заповед № Р33-4708 от 25.09.2020 г. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски" (ПУ) съм определен за член на научното жури на конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ в ПУ по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологични науки (Клетъчна биология), обявен за нуждите на катедра Биология на развитието към Биологически факултет.

За участие в обявения конкурс е подал документи единствен кандидат - гл. ас. д-р Цветелина Георгиева Бацалова от същата катедра.

Представеният от кандидата комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ПУ. Комплектът включва документи, описани в молбата на кандидата до Ректора на ПУ от 14.09.2020 г. във връзка с допускане до участие в конкурса. Кандидатът е приложил списък с 29 публикации, 3 учебни помагала, 10 публикувани абстракта и 12 участия в научно-изследователски проекта обхващащи периода 2009-2020 год. За участие в настоящия конкурс са представени общо 21 научни труда, от които 16 статии в реферирани научни издания (14 с IF и 2 с SJR), 3 статии в списания без импакт фактор и 2 учебни помагала.

Приемам за рецензиране всички 21 представени научни труда, тъй като са извън дисертацията и следва да бъдат отчетени при крайната оценка.

2. Кратки биографични данни за кандидата

Гл. асистент д-р Цветелина Бацалова е родена през 1983 година. Завършва висшето си образование в Биологически факултет на ПУ „Паисий Хилендарски“ като получава бакалавърска степен по Молекулярна биология през 2005 год., и магистърска степен по Клетъчна биология през 2006 година. Започва професионалната си кариера, като лаборант в ПУ „Паисий Хилендарски“ (2005-2006), а през следващите няколко години специализира в чужбина – през 2007-2008 год в Университета в Лунд, Швеция и в Каролинска институт, Швеция през 2008-2009. След завръщането си в България постъпва като редовен докторант по Клетъчна биология в ПУ „Паисий Хилендарски“, където успешно защитава дисертационен труд на тема „Роля на МНС клас II и посттранслационните модификации на колаген тип II за междуклетъчната комуникация при ревматоиден артрит“ през 2011 година. През същата година е избрана за асистент към катедра Биология на развитието, а от 2013 год. досега е главен асистент. Общият ѝ трудов стаж към момента, който е и педагогически, е вече над 10 години, от които почти 8 години като главен асистент. Трябва да се отбележи, че целият научен и преподавателски стаж на гл. ас. Бацалова е тясно свързан с Клетъчната биология, което напълно отговаря на специалността на обявения конкурс.

Д-р Бацалова е член на СУБ, секция Имунология и секция Биохимия, биофизика и молекулярна биология и на Българската асоциация по цитометрия (БАЦ).

3. Обща характеристика на дейността на кандидата

Оценка на учебно-педагогическа дейност на кандидата

Като член на академичния състав на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ гл. ас. Бацалова има интензивна преподавателска дейност. Тя включва упражнения по “Клетъчна биология” на студенти от ОКС бакалавър по “Екология и опазване на околната среда”, “Биология”, „Медицинска биология“, „Биоинформатика“, „Молекулярна биология“. След заемане на академичната длъжност главен асистент, на д-р Бацалова е възложено разработването и извеждането на лекционния курс и лабораторните занятия по „Животински *in vitro* култури” на студентите от специалност “Молекулярна биология” и лекционния курс и упражненията по „Клетъчни и тъканни култури” (частта „Животински клетъчни и тъканни култури“) на студентите от специалност “Биоинформатика”. В обучението на студенти от задочна форма, гл. ас. Бацалова е участвала с разработването и извеждането на лекционния курс по “Клетъчна биология” за специалности “Екология и опазване на околната среда” и “Биология”. За обучението на студенти бакалаври от специалност „Медицинска биология“ е разработен избираемият курс “Стволови клетки и регенерация”.

Гл. ас. Бацалова участва и във втората степен на обучение на студентите. Тя е подготвила лекционни курсове за студенти от различни магистърски програми включващи „Молекулярно-биологични методи в клиничната диагностика“ (за специалност Биодиагностика); „Цитологични методи в клиничната диагностика“ (за специалност Биодиагностика); „Приложение на клетъчни и тъканни култури в репродуктивната биология“ (за специалност Репродуктивна биология); „*In vitro* клетъчни култури и приложението им в генетиката“ (за специалност Генетика); „Флоуцитометрия“ (за специалност Биодиагностика).

Д-р Бацалова е била ръководител на 7 успешно защитили дипломанти и съръководител на един докторант. Отбелязано е и участието ѝ като академичен наставник на 16 студента, осъществено по проект „Студентски практики“, финансиран по ОП „Управление на човешките ресурси“.

От представената документация е видно, че понастоящем гл. ас. Бацалова извежда 160 часа лекции в ОКС бакалавър и магистър. Фактът, че са ѝ възложени такъв значителен брой лекционни курсове е много дъбър атестат за качествата ѝ като преподавател.

Гл. асистент Бацалова е съавтор на три учебни помагала – Практически занятия по клетъчна биология, издадени през 2010 и като допълнено и преработено издание през 2014 и Ръководство за лабораторни занятия по животински клетъчни култури.

Оценка на научната дейност на кандидата

Както беше отбелязано, в настоящия конкурс гл. ас. Бацалова участва с 21 научни труда, от които 16 статии в реферирани научни издания, 3 статии в списания без импакт фактор и 2 учебни помагала. От всички статии, 14 са публикувани в международни списания с импакт фактор, като сред тях се открояват такива престижни журналы като *J. Am. Chem. Soc.* (ИФ 9.9), *J. Immunol.* (ИФ 5.7), *Carbohydr Polym.* (ИФ 5.2), *Arthritis Res. Ther.* (ИФ 4.3) и др. Съгласно възприетото разделяне по квартали половината от статиите с импакт фактор (7) попадат в най-високия Q1, 4 – в Q2, 1– в Q3 и 2 - в Q4. Общият импакт фактор от представената научна продукция е над 45, а в справката за цитатите на статиите по конкурса са включени 76 заглавия. Общата цитируемост на д-р Бацалова според данните от Scopus е 143, а индексът ѝ на Хирш е 8. Тези високи наукометрични показатели без съмнение очертават високото качество на научната ѝ продукция.

Хронологичният анализ на публикационната активност на д-р Бацалова показва, че от всички 21 научни труда, 18 (или 86% от всички) са публикувани след избирането ѝ за главен асистент, което отразява и активизирането на научно-изследователската ѝ дейност. Тази активност е съчетана и с интензивна проектна работа. В представените материали е документирано участието ѝ като ръководител на 2 научни проекта (един финансиран от ФНИ и 1, подкрепени от ПУ „Паисий Хилендарски“) и като участник в 10 проекта.

Трябва да се отбележи, че посочените по-горе наукометрични данни надхвърлят съществено критериите на Биологически факултет на ПУ за присъждане на академичната

длъжност „доцент“. Д-р Бацалова е представила 19 публикации (при изискуеми 15), от които 16 в реферирани издания (при изискуеми 10), като публикациите с ИФ са 14 (при изискуеми 7). Съществено превишаване има и при другите критерии. Вместо изискваните 20 цитирания (10 от които в международни реферирани списания) са постигнати 76, всички в реферирани издания. При изискване за 5 защитили дипломанта, д-р Бацалова е ръководила 7, а участията ѝ в научни проекти са 12, при изисквани 2. Надвишаване има и по отношение на минималните национални критерии, посочени в Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България. Представените данни показват покриване на изискуемите 100 т. по показателите от раздел В, постигнати съответно 214 точки от раздел Г (при изискуеми 200т.) и 152 т. от раздел Д (при изискуеми 50 т.).

Научни приноси

Научните изследвания, представени в неречензираните досега публикации, с които гл.ас. Бацалова участва в настоящия конкурс са обобщени в групи В и Г, съгласно Правилника за прилагане на ЗРАСРБ. Ще разгледам представените статии така, както са систематизирани от кандидата, като в резюмиран вид ще представя най-важните научни постижения, от които следват и научните приноси.

В раздел „В“ са представени 4 публикации (всички принадлежащи към Q1), обобщаващи резултати от изследвания, които могат да бъдат разглеждани като продължение на основната тематика, разработвана от гл.ас. Бацалова още от времето на подготовката на дисертационния ѝ труд, а именно – проучвания върху автоимунните заболявания и установяване на клетъчно-молекулните механизми на автоимунните заболявания. Публикуваните нови изследвания задълбочават проучванията върху механизмите на ревматоидния артрит и основния кандидат-автоантиген – колаген тип II. Основните приноси могат да бъдат представени накратко както следва:

Чрез експерименти с мутантна по Ncf1 генна миша линия е показано, че наличието на нормални нива на реактивни кислородни радикали (ROS) е от значение за установяване на имунологична толерантност и защита от развитие на артрит индуциран след имунизация с гликозилиран колаген II 259–273 пептид в комплекс с МНС II. Поради сходствата между използваната моделна система и някои имунологични характеристики при човека, получените резултати биха могли да намерят приложение при третиране на пациенти с ревматоиден артрит.

След създаване на нов „хуманизиран“ миши модел (B10.DR4.Ncf.1*/*) чрез въвеждане на мутантен Ncf1 ген, усилващ податливостта към автоимунни заболявания в трансгенни мишки, коекспресиращи HLA-DR4 и човешкия CD4 рецептор е изяснена специфичната към колаген II Т-клетъчна и антителина реактивност през различни периоди от развитието на колаген-индуциран артрит. Получените резултати убедително демонстрират, че колаген II-специфичната и Т клетъчна и антителина реактивност нараства значително след изява на клиничните симптоми на колаген индуцирания артрит и персистира по време на заболяването, а различната Т-клетъчна специфичност при трансгенните DR4 мишки не се дължи на нивото на гликозилиране на колаген II.

Разработена е методология, която за пръв път комбинира структурно-базиран виртуален скрининг, лиганд-базиран статистически молекулен дизайн и биологични проучвания за изследване на взаимодействията между гликозилирани пептиди и рецептори. Чрез тази методология е създадена библиотека от колаген II 259-273 гликопептиди с вариации в позициите, имащи значение за свързването с A^q и DR4 молекулите. След синтез и биологична оценка гликопептидите са групирани в зависимост от имунологичния отговор. Някои от създадените групи са от особен интерес поради възможността за използването им при разработването на специфични ваксини при колаген-индуцирания артрит. Създадената стратегия е подходяща за дизайн на нови лиганди от всякакъв тип протеин-лиганд система, за които има установен структурен модел.

Чрез използване на (E)-алкен- и етилен-амидно свързани изостери е изследван ефекта на нарушаване на водородните връзки между колаген II 259-270 гликопептида и мишите A^q МНС клас II молекули. Показано е, че промяната в тези взаимодействия са от критично значение за сигналната система МНС клас II/пептид/Т-клетъчен рецептор.

В половината от представените статии (2 от общо 4) в този раздел, гл. ас. Бацалова е първи автор, а в една – втори. Тези водещи позиции показват съществения личен принос на кандидата в проведените изследвания. Оценката на професионалната общност за тези статии е много добра и може да бъде илюстрирана с постигнатата цитируемост – документирани са 31 цитата.

Статиите от втория раздел - Г, с които гл.ас. Бацалова участва в настоящия конкурс включват 15 статии от които 3 от Q1, 4 от Q2, една от Q3 две от Q4, две статии в списания с SJR и три статии без IF и SJR . Кандидатът е групирал подходящо приносите си от тези статии в пет групи:

Първата група обобщава изследвания, публикувани в 6 статии, насочени към изясняване на биологичната активност на екстракти, етерични масла и нови молекули от различни растителни видове и микроводорасли. Проведените изследвания демонстрират антитуморната активност на етерични масла от *Vitex agnus-castus*, екстракти от *Clinopodium vulgare* и новоизолирани фуростанолови сапонини от *Smilax aspera*. Анализи върху полизахариди – пектини от *Tilia tomentosa* и полизахаридни проби от *Portulaca oleracea*, *Lavandula angustifolia* и *Tilia tomentosa* за първи път доказват имуномодулиращите свойства на пектина и потвърждават възможността за приложение на полизахаридите при терапии, целящи възстановяване на компрометирана имунна система.

Макар и в начален етап, определен интерес представляват и проучванията върху микроводораслите от отдел *Cyanoprokaryota*, като източници на биологично активни вещества. За пръв път е съобщено за цитотоксичната и антиоксидантната активност на екстракти от *Fischerella major*, а изследванията върху действието на микроцистин-LR показват за първи път защитния ефект на каптоприла срещу токсичния потенциал на този цианобактериален токсин.

Втората група включва проучвания, публикувани в две статии, насочени към изясняване ролята на различни хемокини при поленови алергии. Отчетено е понижение, в сравнение със здравите контроли, в серумните нива на четири СС-хемокина (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β и CCL5 RANTES) и завишени нива на IL-8/ CXCL8 при индивиди с алергия към амброзия, като проучването е проведено извън поленовия сезон. Това проучване, както и представеното подобно изследване на индивиди, алергични към брезов полен, представят възможност за разработване на подходящи биомаркери за по-точна оценка на статуса на поленово алергични пациенти, приложими извън сезона, както и като основа за развитие на нови терапии.

Интересът на гл. ас. Бацалова към цианобактериите не се изчерпва само установяването на нови биологичноактивни вещества. Като отделно приносно проучване, тя е представила и изследвания върху 86 цианобактериални вида, които доказват, че ефлуксия протеин на външната мембрана (OMEP) може да бъде използван като молекулен маркер за изясняване филогенетичния и таксономичен статус на близко родствени цианобактерии, като OMEP е подходящият маркер от гена за 16S рРНК.

В четвъртата група са обобщени изследвания допринасящи за по-доброто разбиране на ефекта на пребиотиците върху пробиотични бактериални щамове. Чрез култивиране на различни щамове от *Lactobacillus brevis* в присъствие на различни пребиотици (ксилоолигозахариди, инулин, пектин и хитозан) е доказано, че имуномодулаторните свойства на щамовете са видово-специфични и пребиотик-зависими. Продължавайки изследванията в това направление гл.ас. Бацалова показва, че адхезията на три бактериални вида (*Lactobacillus rhamnosus* 1010, *Lactobacillus acidophilus* 11 и *Lactobacillus paracasei* 8458) след третиране с шест различни пребиотика (инулин, пектин, хитозан, галактоолигозахариди,

ксилоолигозахариди и бета-глюкан) претърпява пребиотично-зависими промени. Третиранията с бета-глюкан и хитозан оказват негативно въздействие, докато ксилоолигозахаридите и галактоолигозахаридите подабръват адхезията на лактобацилите към ентероцито-подобни клетъчни линии.

Последната група обединява изследвания от областта на бионанотехнологията и по-конкретно, проучвания върху цитотоксичността и възможността за използване при диагностика на автоимунни заболявания на наночастици от железен оксид. Тези изследвания демонстрират, че наночастици от железен оксид (II, III) /ION/ потискат клетъчния растеж както на изследваните водорасли, така и на човешките клетки. Отчетена е още и снижена продукция на АТФ и клетъчна подвижност. Получените резултати доказват необходимостта за по-детайлно проучване на биологичната активност на ION с оглед навлизащото им широко биомедицинско и индустриално приложение. В допълнително проучване е показано, че същите наночастици могат да бъдат използвани за разработване на бърз и чувствителен диагностичен тест за ревматоиден артрит след биофункционализиране с молекули, използвани за детекция на биомаркери за това заболяване. Ефективността на разработената методика е подобна на конвенционалния ензимно-свързан имуносорбентен тест.

И в този раздел, обединяващ 15 публикации гл. ас. Бацалова има съществен личен принос. В 7 от статиите тя е водещ автор (в шест статии първи автор и в една статия – последен), а в четири е втори автор. Статиите от този раздел са цитирани вече 45 пъти като трябва да се отбележи, че една трета от тях са публикувани през последните три години и все още е рано да се очаква активното им цитиране.

4. Критични забележки и препоръки

Нямам критични бележки. Представената документация е пълна, добре подредена и отговаря на всички законови изисквания.

5. Лични впечатления

Нямам лични впечатления от гл. ас. Бацалова, освен представата ми за дисертацията ѝ, на която имах удоволствието да бъда рецензент. Сега, уверено мога да констатирам, че положителната ми оценка е била правилна и гл.ас. Бацалова се е развила като истински професионалист с активна научна и преподавателска дейност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гл.ас. д-р Бацалова е утвърден специалист с ясно обособен научноизследователски профил в областта на клетъчната биология. Налице е богат опит за работа в екип, компетенции и умения за оформяне на концепции и реализация на научни публикации. Научната ѝ продукция е значителна по обем и качество и надхвърля изискванията, визирани в нормативните документи. Получените резултати са оригинални, публикувани са в поредица от престижни научни списания и са намерили добър прием от международната и нашата научни общности. Същевременно гл. ас. Бацалова е уважаван лектор, който поддържа интензивна преподавателска дейност и участва активно в организацията и усъвършенстването на учебния процес. Това ми дава основание убедено да дам своята **положителна** оценка и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Факултетния съвет на Биологически факултет за избор на гл. ас. д-р Цветелина Георгиева Бацалова на академичната длъжност 'доцент' в ПУ „П. Хилендарски“ по професионално направление 4.3. Биологични науки, научна специалност Клетъчна биология.

18.11.2020 г.

Рецензент:

/чл. кор. проф. Румен Панков, дбн/