

РЕЦЕНЗИЯ

Относно: конкурс за заемане на академичната длъжност “ПРОФЕСОР” в професионално направление 4.3. Биологически науки (Микробиология и антибактериален ефект на наноматериалите), за нуждите на Катедра „Обща и промишлена микробиология“, представено пред научно жури, сформирано със заповед № РД-38-93/14.02.2024 г на Ректора на Софийския университет „Св. Климент Охридски“

Рецензент: проф. Мария Ангелова-Дянкова, д.б.н., Институт по микробиология, „Стефан Ангелов” БАН; област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, Научна специалност Микробиология.

За конкурса за „ПРОФЕСОР“, обявен в Държавен вестник, бр. 103 от 12.12.2023 год., са постъпили документи на **д-р Илияна Атанасова Иванова**, доцент в Катедра „Обща и промишлена микробиология“ на Биологическия факултет на Софийския университет „Св. Климент Охридски“. Всички документи по конкурса са представени според изискванията, определени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ.

I. Общо представяне на кандидатката

Доц. Илияна Иванова е завършила Биологическия ф-тет на СУ „Св. Климент Охридски“, специалност „Молекулярна и функционална биология“ през 1986 г, след което работи последователно като биолог-специалист в Института по генетика при БАН и Катедрата по физиология на растенията в БФ при СУ. В периода 1989 – 1994 г кандидатката е докторантка в БФ, СУ. През 1994 г тя защитава докторска теза на тема „Микрофлора на нефтено находище Тюленово и възможности за практическото ѝ приложение“ и получава научната и образователна степен „доктор“. Нейната научна кариера започва през 1997, в началото като асистент, а след това и като старши и главен асистент в Катедра „Обща и промишлена микробиология“ на БФ, СУ. От 2014 г д-р Иванова е доцент в същата катедра.

II. Изпълнение на изискванията за заемане на академичната длъжност

II.1. Обща характеристика на представените трудове

Кандидатката доц. д-р И. Иванова представя за конкурса 21 научни статии, 1 глава от книга, 1 самостоятелна монография и 1 учебник за студенти. Всички трудове са извън дисертационния труд за получаване на ОНС „доктор“ и научното звание „доцент“. От включените в справката 15 научните статии, 13 са в издания, реферирани и индексирани в Web of Science и Scopus и 2 са извън тази класификация (Г7- №№ 13 и 14). По мое мнение, тези две статии не могат да участват в списъка за минималните национални изисквания, но могат да бъдат рецензирани. В документите за конкурса са включени още 6 статии, които са реферирани без да са индексирани. Те не участват в формиране на критериите относно изискванията на ЗРАСРБ, но отразяват резултати от дейността на доц. Иванова и могат да бъдат рецензирани.

Голямата част от статиите са в реномирани и специализирани научни списания със съответните квартали като напр.: Materials (Basel) Q2, IF 3.4; Chemical Papers Q2, IF 2.146; Coatings Q2, IF 4.158; Archives of Microbiology Q2, IF 2.552; Acta Chimica Slovenica Q3, IF 1.524 и др. Всички статии от критерий Г7, както и главата от книга (Г.7-16) са в международни издания и са отпечатани на английски език. На български език са публикувани самостоятелната монография и учебника. Резултатите на доц. Иванова са получили отзвук сред международната научна общност, те са цитирани 165 пъти и формират *h*-индекс 8 (Scopus). Общият Импакт фактор на всички статии е 25.597, а на стаитите, представени за конкурса е 21.53.

II.2. Изпълнение на изискванията по отделните критерии

Сравнителният анализ на материалите, представени за участие в конкурса съгласно изискванията на ЗРАСРБ и правилника към него, както и допълнителните изисквания в правилника на СУ "Св. Климент Охридски" за прилагане на ЗРАСРБ е отразен в таблицата.

Група показатели	Съдържание	Изисквания за професор	Данни за кандидата
Показател А	Успешно защитена дисертация за ОНС и присъдена степен „доктор“	50	50
Показател В4	Самостоятелна монография: „Биологични ефекти на наноматериали“	100	100
Показател Г7	13 научни статии (Q2 - 6; Q3 – 7) и 1 глава от книга	200	240
Показател Д	165 цитирания (Scopus)	120	330
Показател Е общо		150	175
Показател Е14	ръководител на 1 успешно защитил докторант		25
	участие в национални научни или образователни проекти 3 бр. x 10 т		30
	участие в международни научни проекти с национално съфинансиране 4 бр. x 20 т		80
Показател Е19	публикуван университетски учебник		40
Общ брой точки		600	895

Както се вижда от направената справка, доц. д-р Илияна Иванова покрива и надхвърля изискванията на ЗРАСРБ, като вместо изискуемите 600 т., тя представя доказателства за **895** т. Освен това, кандидатката изпълнява и допълнителните критерии на СУ "Св. Климент Охридски".

III. Оценка на преподавателската дейност

Учебно-преподавателска работа е една от основните активности на кандидатката и е изцяло в областта на конкурса. Тя може да се анализира в няколко аспекта – като

преподавател, като съставител на учебни програми и учебни пособия и като ментор на млади кадри.

Доц. Илияна Иванова е преподавател вече 27 години. Тя обучава студенти от бакалавърска и магистърска програма в БФ и ФХФ на СУ и преподава в летен семинар на докторанти от всички специалности. В БП редовно и задочно обучение чете лекции по Обща микробиология с вирусология, Микробиология, Биотехнологии, Биоетика и Екотоксикологични тестове за контрол на околната среда. Тя участва като преподавател в Магистърска програма с курсовете „Санитарна микробиология“ и „Физико-химичен и биохимичен контрол на храни“. В числово изражение, общата годишна натовареност на кандидатката за последните 5 години е варира между 648 и 844 часа (средно 752 ч), като аудиторната заетост е средно 446 часа.

Дейността на доц. Иванова в този раздел включва също разработване и стартиране на нови лекционни курсове и нов цикъл упражнения, а именно: Физико-химичен контрол на храни и хранителни продукти за МП „Качество и безопасност на храни“; Санитарна микробиология за МП „Микробиология и Микробиологичен контрол“; Наноматериали и взаимодействие с клетки за МП „Микробиология и Микробиологичен контрол“ и докторанти. Тук се добавят и упражненията по Микробиология и вирусология за магистри „Фармация“ на английски език (редовно) в ФХФ, както и Летен научен семинар за магистри от специалност Микробиология и Микробиологичен контрол. Искам да отбележа и дейността ѝ в изготвянето на тестове за държавни изпити.

Едновременно с това, доц. Иванова много интензивно участва в подготовката на млади кадри. Тя е ръководител на 12 дипломанта, успешно защитили образователна степен към бакалавърската и магистърската програма в БФ на СУ, както и на 1 успешно защитил докторант.

Към този раздел се отнасят и представените от кандидатката учебник „Екотоксикология и нанотехнологии“ и монографията „Биологични ефекти на наноматериали“, които могат да се използват от докторанти и студенти в университети или учители в средните училища. Учебникът предлага на студентите исторически данни за формиране на науката екология, нейното развитие и перспективи. Тук са обяснени редица основни понятия от екологията и екотоксикологията, подходи за тяхното определяне, примери за трансформацията на използвани вещества в живите организми и в околната среда. Много полезна идея е включването на съответните международни стандарти. Интерес представлява и запознаване на аудиторията с индикаторните организми и тяхното използване. Към учебника са добавени протоколи от различни експерименти, илюстрирани със снимки.

На базата на гореизложеното, оценявам високо учебно-преподавателската дейност на кандидатката, считам че е значителна по обем, обхваща важни направления в областта на обявения конкурс и изпълнява мисията на преподавател в Университет.

IV. Характеристика на представените научни трудове и оценка на научно-приложните приноси

Всички представени за конкурса научни трудове съответстват на темата. Те са фокусирани върху много актуален и перспективен проблем. Днешната ера се счита за ерата на

нанотехнологиите. Наноматериалите са придобили голямо значение в областта на технологиите, инженерството и развитието на медицината поради техните регулируеми физични, химични и биологични свойства. От икономическа гледна точка те също предизвикват интерес, тъй като размерът на световния пазар на наноматериали се разширява непрекъснато. За 2027 г. се предвижда той да достигне до над \$14 млрд. Поради нарастващият интерес към наноматериалите и техните многостранни приложения, е много важно да се проучат биологичните им свойства, като антимикробна активност, про- и антиоксидантни способности, въздействието им върху микробни биофилми, участието им в борбата с антибиотичната резистентност и др. Научно-изследователската дейност на доц. Иванова е насочена именно към тези актуални проблеми. Нейните научни трудове, представени за конкурс, могат да се групират и анализират в следните 4 раздела:

IV.1. Обзорни материали относно биологичните ефекти на наноматериалите

Тук се включват монографията от критерий В4 и статии Г7-8 и Г7-15. Представената монография прави анализ на публикуваните до момента данни в няколко аспекта: (i) методите за получаване на наночастици, включително и биологични такива с използването на бактерии, мицети, растения и екстракти от тях; (ii) антимикробните свойства на наноматериали с присъствие на метални йони и на неметални нанокompозити; (iii) механизмите на взаимодействие между наночастици и бактерии; (iv) ефектът на наночастиците върху експресията на редица гени от бактериалния геном; (v) значението на биоразградимите наноматериали за фармацевтичната индустрия, както и (vi) етичните проблеми относно тяхното безопасно приложение. Монографията е съставена на базата на 426 литературни източници, като повече от 25% от тях са от последните 5 години, което подчертава актуалността на материала. Много полезни са и историческите данни, както и българския опит в това направление. Искам, обаче, да отбележа, че раздел „Механизми на взаимодействие на наночастици с бактерии“ не е развит равностойно на останалите раздели. Тук подразделите „Нарушаване на мембранната структура“, „Токсичност на метални йони“ и особено „Свободнорадикалова токсичност, предизвикана от наноматериали (оксидативен стрес)“ са само загатнати. Препоръчвам на авторката при следващо издаване да ги доразвие.

В този раздел се очертават следните приноси:

1. Обобщен и анализиран е голям обем от данни за наноматериали с медицинско значение, който предлага на научната общност и студентската аудитория информация по един от най-актуалните проблеми на днешния ден.
2. Представена е ценна информация относно методите за получаване на биологично-активни наноматериали.
3. Представен е материал, който допринася за изясняване на:
 - въздействието на наноматериалите върху клетки с различна структурна организация;
 - механизмите на действие на хидрофобните наноматериали върху живите клетки;
 - механизмите на действие на наночастиците на генно ниво.
4. Авторски принос са:

- установеният фотодинамичен ефект на сребърни наночастици върху покрития от титанов диоксид, който подсилва антибактериалното въздействие върху Грам(-) бактерии.
- създаденият състав на покрития за медицински изделия, антибактериални повърхности и болнични облекла за намаляване разпространението на нозокомиални инфекции.

IV.2. Изследване на антимикуробния ефект на новосинтезирани наноматериали и нанокмозити (монометални, металоксидни и неметални)

В днешни дни лекарствената резистентност се очертава като глобална заплаха за лечение на микробните инфекции. Този феномен не е само сериозно усложнение в медицинската практика, но също така е едно от най-големите предизвикателства за общественото здраве в целия свят. Той поставя и по-високи цели пред учените – разработването на нови антибактериални стратегии и нови терапевтични средства. Сред тях са нанотехнологиите, които се доказваха като обещаващ инструмент за създаване на нови терапии и за усъвършенстване лечението на различни заболявания. Трудовете на доц. Иванова са принос именно в това направление. Тук се отнасят статии Г7-1, Г7-3, Г7-5, Г7-6, Г7-7, Г7-9, Г7-10, Г7-11, Г7-16, Г7-17, Г7-18, Г7-19, Г7-21 (номерацията е в съответствие с Приложение 16), както и доклади и постери от научни форуми (№№ 1, 3, 4, 6, 7, 9, 14, 15, 17). Те отразяват най-голямата част от резултатите, представени за конкурса. Насочени са към намиране на нови лекарствени средства на базата на наночастици за борба с лекарствената резистентност. Кандидатката представя данни за антимикуробните свойства на огромен брой наночастици с различен състав. Тук трябва да се отбележат наночастиците с метални йони или метални оксиди като напр. Ag, Se, Au, TiO₂, Fe₂O₃, SiO₂, GO и др., ефективни срещу Грам (+) и Грам (-) бактерии и дрожди (*Candida lusitanae*). Създадените графенови нанокмозити с добавени цинков оксид, сребърни и медни наночастици са ефективни срещу бактериите *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli* и срещу ракови клетки. Широкоспектърна антибактериална активност е установена при използването на композицията порест колаген/(ZnTiO₃/SiO₂)/фукоиданов композит, ZnO наноклъстерни блокчета и наночастици ZnO, покрити със силициев диоксид (ZnO-SiOA, ZnO-SiOB). Интерес представляват също комплекса на бензимидазол със сребро, композитите колаген/ZnTiO₃, колаген/RGO, колаген/(Ag/RGO), колаген/(Ag/RGO/SiO₂) и колаген/(ZnTiO₃/SiO₂), както и наночастици Fe₃O₄ и TiO₂ и таликарпин. Искам да подчертая, че новосъздадените материали са проучени многостранно. Представени са данни за тяхната морфология (с електронна микроскопия), за техните физични, химични, цитотоксични и хемилуминисцентни свойства, за въздействието им върху ракови клетки, за про- и антиоксидантното им действие. Оценявам дейността на доц. Иванова в този раздел като мащабна и мултидисциплинарна. На базата на голям брой новосъздадени наноматериали с медицинско значение са направени оригинални приноси в теоретичен и приложен аспект. **По-важните от тях са следните:**

1. Направена е много детайлна характеристика на новосъздадените наночастици и композити по отношение на структура, морфология и въздействие върху бактерии, дрожди и ракови клетки.

2. Доказано е антимикуробното действие на новосъздадени наноматериали с различен състав и физико-химични свойства.
3. Установена е повишена антибактериална активност на наночастици, стабилизирани с полимер.
4. Бактерицидното действие на частиците е в зависимост от съотношението на компонентите в тях и от приложената доза.
5. Сравнителната оценка на комерсиални наночастици (селен, злато, железен оксид, силициев оксид и графенов оксид) под форма на дисперсии доказва техния дозо-зависим антибактериален ефект.
6. Създадени са нови композити колаген/(ZnTiO₃/SiO₂)/фукоидан с широк антимикуробен ефект срещу бактерии и дрожди.
7. Получени са данни за връзката между антибактерианата активност и прооксидантния характер на наночастиците.
8. Бактерицидният и цитотоксичният ефект на наноматериалите зависи от метода и изходните материали за синтез, условията на производство и съхранение, тяхната структура и размер.

IV.3. Предотвратяване на микробна адхезия и биофилмобразуване

Сериозна част от дейността на доц. Иванова е свързана с проучване ефекта на наноматериали върху адхезивната способност на бактериите и свойството им да формират биофилми (статии Г7-2, Г7-4, Г7-7 и доклади 11, 18 и 20). Оценявам високо активността и големия обем експериментална работа на кандидатката в това направление. Още повече, че инфекциите по медицинските импланти и устройства са едни от най-честите и опасни усложнения в медицинската практика. Лечението им е голямо предизвикателство, а рецидивите са често срещани. Микроорганизмите, формирали биофилми проявяват силно снижена чувствителност към антимикуробните агенти в сравнение с единичните бактериални клетки. Например, биофилми на възраст над 7 дни са от 500 до 5000 пъти по-малко податливи на бактерицидно действие. Причините са много, включително структурата на биофилма, намалена скорост на растеж, наличието на ензими, разграждащи лекарствените средства, експресията на гени за антиоксидантна защита, присъствието на гени за хоризонтален трансфер на антимикуробна резистентност и др. Целта на изследванията в този раздел е да се охарактеризират антибактериалните свойства на нетоксични природни съединения по отношение образуването на биофилми. Получени са резултати за ефективността на фукоидан (полимер от кафяви водорасли) да инхибира развитието на бактерии върху медицински покрития. Установено е, че неговото действие върху биоадхезията е по-значително по отношение на Грам-положителни, отколкото на Грам-отрицателни бактерии. Кандидатката и нейните партньори са намерили неизследвана ниша в проблема с адхезията и биофилмите. Те са създали медицински покрития с включени към силикоксан антиоксидантни вещества – природни и синтетични, активни срещу моновидови биофилми (*Marinobacter hydrocarbonoclasticus*). Резултатите показват, че ефективните антиоксиданти намаляват адхезията чрез промяна в структурата на силикоксановите композити. Разработени са TiO₂/Ag/Cu магнетронни покрития с добавка на Ag и Cu и контролирани характеристики

относно баланса между антимикробна активност и цитотоксичност в съответствие с конкретните изисквания. Тези покрития демонстрират широк спектър от антимикробна активност срещу Грам-отрицателни (*E. coli*, *P. aeruginosa*) и Грам-положителни (*P. putida*, *B. cereus*, *S. epidermidis*) бактерии и осигуряват защита за не по-малко от 12 часа.

Направените приноси могат да се формулират така:

1. Разработени са нови покрития за медицински цели на базата на природни и нетоксични вещества. Те инхибират адхезията на бактерии и дрожди и формирането на биофилми за продължителен период от време.
2. За първи път са разработени нови антиадхезивни композити, съдържащи фукоидан.
3. За първи път са създадени антиадхезивни композити с добавка на антиоксиданти към силоксанови полимери.
4. Проучен е механизма на действие на новите композити. Установена е връзката между тяхната ефективност и промяната във вулканизационна мрежа.
5. Създаден е ефективен метод за получаване на композити за медицински цели чрез магнетронно разпръскване. Получените покрития проявяват висока антибактериална активност чрез директен контакт и елуиране на Ag и Cu йони.

IV.4. Създаване на биологично активни тънки филми с антимикробно действие

Антибактериалните тънки покрития, отложени върху биомедицински устройства и импланти, могат да премахнат или намалят колонизацията на бактерии върху повърхностите, като по този начин възпрепятстват нозокомиалните инфекции. Те имат потенциала да играят ключова роля в управлението на инфекциите в здравните институции. А това е аргумент за повишен интерес към създаване на методи за ограничаване на антибактериалните инфекции чрез минимизиране на бактериалния растеж в болнични условия. Усилията на учените в последното десетилетие са съсредоточени върху разработването на нови антибактериални материали за медицински устройства или медицинско оборудване. В тази насока е фокусирана дейността на доц. Иванова в 4-ти раздел. Включените разработки (статии Г7-13, Г7-14, Г7-20 и доклади 12, 13 и 21) са продължение на работата ѝ по проблема за резистентните микроорганизми. Интерес представляват проучванията върху антибактериалният ефект на тънки слоеве TiO₂:SiO₂:Ag. Много добра идея е направения сравнителен анализ за въздействието им върху резистентен щам *Escherichia coli* (високо устойчив индустриален) и чувствителен щам *Pseudomonas putida*. Предимството на тънките филми е, че се получават без нагряване чрез магнетронно разпръскване на TiO₂ върху малки пластини от кварц и Ag на повърхността, в зоната с максимална ерозия. Данните показват пълно инхибиране на бактериален растеж още в първите 1-2 часа от третирането. Проучен е антибактериалният и цитотоксичният ефект на TiO₂: Ag: Cu тънки слоеве. Чрез дифузионен анализ е доказан антибактериален ефект върху *E. coli*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus epidermidis* и *Bacillus cereus*. Използваните методи на микробиологично оцветяване и наблюдение с фазово-контрастен микроскоп доказват промените в морфологията и степента на цитотоксичност на новите средства. Тънките филми, съставени от TiO₂:Ag:Cu имат най-ясно изразен

бактерициден ефект срещу *S. epidermidis* и *B. cereus*, който се поддържа 100% и след 24 часа третиране. Получените резултати са база приложение в медицинската практика и бита.

Считам, че по-важните приноси в този раздел касаят следното:

1. Разработен е метод за получаване на ефективно действащи тънки филми, характеризиращ се с редица предимства:

- процесът се извършва при стайна температура и лесно се мащабира;
- получените филми са дълготрайни;
- произведеното антимикробно фолио може да се залепя върху различни контактни повърхности;
- магнетронното разпръскване осигурява равномерно нанасяне върху различни медицински изделия като катетри, дренажни тръби и др.

2. Установено е синергично действие на медните и сребърни наночастици, инкрустирани върху покритие от титанов диоксид.

3. Доказано е повишаване на антимикробното действие при замяна на медните наночастици с такива от силициев диоксид.

4. Получените тънки филми са подходящи за използване в болници, обществени заведения, в хранително-вкусовата и фармацевтичната промишленост.

5. Прилагането на тези тънки филми има потенциал да намали инфекциите при оперативни намеси и при лежачо болни.

V. Участия в научноизследователски проекти

Кандидатката представя информация за участие в 7 изследователски и образователни проекта, като 3 от тях са национални и 4 – международни с национално съфинансиране. В 6 проекта доц. Иванова е член на колектива и в 1 е ръководител. Тук искам да отбележа European Network of Multidisciplinary Research to Improve the Urinary Stents (Акция ДКОСТ СА 16217 01/14/16.08.2018); Improved protection of medical devices against infections (Акция ДКОСТ TD 1305 СА 15216 01/10/2017); European bio-adhesion network (COST Action TD D-COST 15216, 100116/4 от 24.03.2017) и Наука и образование за интелигентен растеж 2017-2019 г. „Наноматериали и взаимодействия с клетките“BG05M2OP001-2.09-0013. Всички те са в областта на обявения конкурс и касаят неговите основни направления на изследване и преподаване.

VI. Критични забележки и препоръки

Освен отбелязаното по-горе в т. IV.1., искам да добавя следното:

1. В статия № 11 реакцията на Фентон е написана неправилно.
2. Статия № 16 е озглавена „Stress Response of Gram-Positive and Gram-negative Bacteria Induced by Metal and Non-Metal Nanoparticles“. Проведените експерименти не касаят определяне нивото на оксидативен стрес. Авторите спекулират в дискусиата, че по литературни данни наночастиците, съдържащи желязо или селен участват в генерирането на свободни окси-радикали. При това заглавие, трябва да се определят биомаркерите на стреса, нивото на свободните радикали и антиоксидантната защита. Считам, че в случая заглавието напълно се разминава със съдържанието на статията.

Отбелязвам тези неточности с презумпцията да бъде полезна на кандидатката за бъдещата и работа.

VII. Лични впечатления

Познавам отдавна доц. д-р Илияна Иванова и от контактите си с нея съм с впечатлението, че това е един активен преподавател и учен в областта на съвременните направления на микробиологията и търсен партньор за съвместни проекти. Тематиката ѝ е съвременна, актуална и със сериозен потенциал за приложение.

VIII. Заключение

Документите и материалите, представени от доц. д-р Илияна Иванова отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на Софийския университет. Кандидатката има достатъчен брой научни трудове за конкурса, публикувани след материалите, използвани при защитата на ОНС „доктор“ и на академичната длъжност „доцент“. Постигнатите резултати в учебната и научно-изследователската дейност напълно съответстват на минималните национални и допълнителните изисквания на СУ, приети във връзка с приложението на ЗРАСРБ.

Искам да подчертая, че преподавателската дейност на доц. д-р Илияна Иванова е в областта на настоящия конкурс и съответства на актуалните изисквания на обучението във висшето образование. Тя е автор на учебни програми, учебни помагала, работи активно с дипломанти и докторанти. Доц. Иванова е търсен партньор в разработването на научни проекти и активен член на екипите, с които работи. Представените научни трудове я определят като професионално компетентен специалист. Те са публикувани в реномирани издания и са станали известни на нашата и международна научна общност. Формулираните научни и приложни приноси са база за следващи разработки.

След запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, след анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси давам своята положителна оценка и убедено препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Факултетния съвет на Биологическия факултет за избор на **доцент д-р Илияна Атанасова Иванова** на академичната длъжност „**ПРОФЕСОР**“ в Софийския университет „Св. Климент Охридски“ по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки, Научна специалност Микробиология.

09.04.2024 г

София

Рецензент:
/проф. Мария Ангелова, дбн/