

РЕЦЕНЗИЯ

По конкурс за заемане на академичната длъжност „Професор”

В област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.1. Физически науки, научна специалност „Медицинска физика“, обявен в ДВ бр. 103 от 10 декември 2021.

За участие в конкурса документи е подал един кандидат – д-р Геновева Антонова Златева, доцент в катедра “Физика, биофизика и рентгенология” на Медицинския факултет на Софийския университет “Св. Климент Охридски”.

Рецензент: професор д-р Антоанета Видолова Попова в Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, БАН.

Доцент д-р Геновева Антонова Златева завършва висшето си образование във Физическия факултет на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ като магистър по физика, специалист по физика на твърдото тяло през 1987 г. През 1992 г. защитава докторската си дисертация на тема „Изследване на фононната структура и ефектите на катионно заместване в някои свръхпроводящи и несвръхпроводящи сложни меднооксидни системи“ с научен ръководител Проф. д-р Милко Николов Илиев, в Катедрата по „Физика на кондензираната материя“ във Физическия факултет на СУ. През 1999 г. завършва следдипломна специализация в системата на здравеопазването, специалност „Биофизика“, в катедрата по „Физика и биофизика“ в Медицинския университет, София, като и е призната специалност по „Биофизика“.

От 1994 до 2007 г. д-р Златева е преподавател (асистент, старши асистент и главен асистент) в Медицинския университет, София, в Катедра „Физика и биофизика“ като води следните курсове: Физика – за специалности „медицина“, „стоматология“, „фармация“ и „санитарен инспектор“; медицинска апаратура в сестринската практика – за специалности „медицинска сестра“ и „акушерка“ и електротехника – за специалност „санитарен инспектор“. От 2007 г. д-р Златева е преподавател и изследвател в катедра „Физика, биофизика и рентгенология“ в Медицинския факултет на СУ като води следните курсове:

Физика – за специалност „медицина“; биофизика – за специалност „медицина“ (2007-2009 г.); медицинска апаратура в сестринската практика – за специалност „медицинска сестра“ и биомеханика – за специалност „медицинска рехабилитация и ерготерапия“ (от 2019 г.). За периода 2009-2012 г. доцент д-р Златева е замесник-декан по учебната дейност на Медицинския факултет на СУ, отговаря за организацията на цялостния учебен процес в Медицинския факултет. Също така е председател на комисии за изготвяне на доклади-самооценка по акредитационни процедури в Медицинския факултет на СУ: Проект за откриване на професионално направление „Здравни грижи“ със специалност „медицинска сестра“ – 2010 г.; Проект за откриване на професионално направление „Обществено здраве“ – 2011 г.; Програмна акредитация на специалност „медицина“ в Медицинския факултет на СУ – 2010 г. От 2010 до 2019 г. е ръководител на катедрата по „Физика, биофизика и рентгенология“ на Медицинския факултет на СУ като се занимава и с организацията на учебната и научна дейност на катедрата. За периода 2019-2020 г. доцент Златева е Директор на Университетския център за управление на качеството и Организация на дейностите. От 2019 г. е заместник-декан на Медицинския факултет на СУ като е отговорна за организиранията на цялостния учебен процес в Медицинския факултет.

Доцент Златева е била член и/или председател на Научни журита за придобиване на научна степен „доктор на науките“ (1), образователната и научна степен „доктор“ (4), в конкурси за придобиване на научната степен „доцент“ (3) и за „професор“ (2). Рецензент е за научни списания като: Chinese Journal of Cancer Research, International Journal of Automation, J. Exp. Clin. Medicine, за Годишника на СУ (за Физическия факултет), Bulgarian Journal of Physics. Рецензент е на проекти към Фонд „Научни изследвания“ на МОН като член на Временната научно-експертна комисия. Експертната дейност на доцент Златева включва председателство на експертна група за акредитация на докторски програми към Националната агенция за оценка и акредитация (НАОА) – по „Медицинска физика“ към Медицинския Университет, Варна (2016 г.), към Шуменския Университет „Св. Константин Преславски“ (2018 г.), и към Тракийския университет (2021 г.); по „Биофизика“ за Медицинския Университет, София. Освен това е и член на експертната група за акредитация на докторски програми към НАОА – по „Медицинска биофизика“ към Медицинския Университет, Плевен (2021 г.). Съръководител е на успешно защитена докторска дисертация.

Доцент Златева е участвала в разработването на 2 научни проекта към Фонд „Научни изследвания“, на 2 към Съвет за Медицинска наука към Медицинския Университет, София и на 8 към Фонд „Научни изследвания“ на СУ. Била е ръководител на 6 научни проекта към Фонд „Научни изследвания“ на СУ и на един проект, съ-финансиран от Европейски структурни и инвестиционни фондове към ГД СФМОП – МОН – „Подкрепа за развитието на докторанти, постдокторанти, специализанти и млади учени“. Била е също така и координатор на един международен билатерален проект.

Доцент Златева е съавтор на 99 научни труда, които са публикувани в научни списания и сборници от конференции. 38 от публикациите са в списания, реферирани и индексирани в WoS и/или SCOPUS. Доцент Златева е представила научните си резултати на 91 научни форума. H-фактора на доц. Златева по SCOPUS, след изключване на автоцитатите на всички автори е 7.

В настоящия конкурс за „Професор“ доцент Златева участва с 19 публикации в реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни (Web of Science и SCOPUS) с общ IF 24,15, а личния IF е 10,85. Според класификацията на научните списания по квартали, публикуваните статии са както следва: Q1 – 4, Q2 – 4, Q3 – 4, Q4 – 6. Представените публикации в нереперирани списания с научно рецензиране са 30, като 22 са на български език. Представени са и 54 участия в научни форуми, като 25 са на български език. Доцент Златева е участвала и в 21 научни и учебни проекти. Актуалността на научната тематика на доцент Златева се демонстрира и със забелязаните цитирания на нейните публикации. Приложена е справка с 285 цитата по SCOPUS/WoS. Същественият научен принос на доцент Златева за публикуваните статии се демонстрира и с факта, че в 7 от статиите е първи автор, в 9 е втори и в 8 е последен автор. Впечатление прави, че една от публикациите (номер 4 от списъка на научните публикации след придобиване на академичната длъжност „доцент“) е в списание с импакт фактор 6.785, *Analytical Chemistry*.

Представена е и попълнена Справка за изпълнението на минималните национални изисквания по чл. 26 от Закона за академичното развитие в Република България (ЗРАСРБ) за научна област 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.1. Физически науки, научна специалност „Медицинска физика“. В група А и В са представени изискваните 50 и 100 точки, съответно. За останалите групи са представени повече от изискваните точки – за Г – 212 при изисквани 200, за Д – 370 при изисквани 100 и за Е – 396 при изисквани 150 точки.

Приложена е и академична справка която обобщава основните научни приноси на доцент Златева, които са системазирани в 5 раздела.

I. Приложение на редокс модулатори като цитотоксични агенти в туморни клетки самостоятелно или като средство за повишаване чувствителността към конвенционалните химиотерапевтици, както и за намаляване на техните странични действия.

Част от изследванията на доц. д-р Златева са насочени към намирането на подходящи подходи за селективно третиране на раковите клетки и намаляване на жизнеспособността им, като при това не се засягат здравите клетки.

Много естествени продукти като аскорбинова киселина, полифеноли, мелатонин, докозахексаенова киселина и други проявяват противотуморна активност като за разлика от конвенционалните противоракови препарати променят вътреклетъчната редокс хомеостаза и индуцират апоптоза в туморните клетки без да предизвикват нежелани странични ефекти в нормалните клетки. Изследван е ефекта на алфа-токоферил сукцинат (основната съставка на витамин Е), върху редокс статуса на левкимични и нормални лимфоцити, както и тяхната сенсibiliзация към четири конвенционални и единадесет противоракови препарата от ново поколение. Обсъдени са молекулярните механизми на действие на този природен продукт, в комбинация с противоракови лекарства, за регулирането на жизнено важните метаболитни процеси в левкимичните лимфоцити, но не засягащи процесите в здравите лимфоцити. Изказано е предположение, че алфа-токоферил сукцинат може да се прилага като допълнение при туморната терапия, особено при **остра лимфобластна левкия**, за намаляване на терапевтичните дози на използваните до сега препарати и минимизиране на страничните им ефекти върху здравите клетки.

Изследвана е възможността за таргетно насочване към тумора на **глиобластома** на редокс-активната комбинация менадион/аскорбат. Показано е, че тази комбинация индуцира силно селективна цитотоксичност в изолирани клетки на глиобластом, но нормалните микроглиални клетки остават незасегнати. Този ефект е придружен с концентрационно-зависимо свръх производство на митохондриален супероксид само в клетките на глиобластомата. Този ефект е сравнен с ефектите на химиотерапевтичния стандарт за лечение темозоломид, който е цитотоксичен както за глиобластомата, така и

за нормалните клетки. Предполага се, че комбинацията менадион/аскорбат променя селективно дисфункционалните митохондрии на туморните клетки.

II. Оптичен имиджинг

Оптичният имиджинг е обект на интензивно изследване. Основава се на флуоресценцията на квантови точки, капсулирани в полимерни везикули, към които селективно са свързани антитела, пептиди, ДНК. Този метод демонстрира редица предимства в сравнение с конвенционално прилаганите флуорофори поради възможността за разработване на мултимодални квантови точки с допълнителни функционалности, използвани в диагностиката и терапията на ракови заболявания.

• Оптичен имиджинг при изучаване на тераностичните възможности на полимерзоми.

Използването на полимерзоми на базата на химически модифициран хитозан са подходящи носители на лекарства и селективно насочване към тумори. Представени са резултати от *in vivo* експерименти с прилагането на полимерзоми, маркирани с квантови точки (QD⁷⁵⁰ полимерзоми) върху модели на колоректален карцином. Получените данни предполагат, че тези дълго циркулиращи полимерзоми са обещаващи носители на лекарства, малки наночастици и контрастни вещества до солидни тумори. Това ги прави подходящи за приложение в диагностиката и терапията на онкологични заболявания.

Изследвана е ефективността на проследяване *in vivo* и *in vitro* на хитозан базирани полимерзоми, маркирани с квантови точки (QD) или с конвенционални органични багрила (флуоресцеин изотиоцианат - FITC). Получените данни предполагат, че FITC-декстран не е подходящ за проследяване на полимерзомите поради бързото освобождаване на органичното багрило, докато QD-маркираните везикули са подходящи флуоресцентни маркери за количествен мониторинг на фармакодинамиката на полимерзоми *in vivo* и *in vitro*. Приложението на електропорация ускорява освобождаването на органичното багрило FITC-декстран но не предизвиква освобождаването на QD от полимерзомите.

III. Методи и техники за визуализиране на патологии, свързани с нарушения в клетъчния редокс-статус.

Клетъчният редокс-статус обуславя регулацията на клетъчната сигнализация в организма и поддържа клетъчната хомеостаза в нормални граници. Нарушаването на редокс-баланса в клетките е в тясна взаимовръзка с патогенезата на много заболявания,

което прави създаването и внедряването на нови методични подходи за регистрацията на клетъчния и тъканен редокс-статус в клиничната практика особено актуални.

- **Контрастни мултимодални проби**

Описана е двукомпонентна сензорна система – сенсор за общ антиоксидантен капацитет (TRC) и сензор за нивото на оксидативен стрес (OxiStress) на базата на квантови точки, които могат да проникнат в клетките и митохондриите за да могат да бъдат проследени общия антиоксидантен капацитет и нивото на оксидативен стрес с помощта на EPR, MRI и флуоресцентен оптичен имиджинг. Показано е, че с помощта на сензорите, базирани на проникващи в клетките контрастни мултимодални проби, могат да се регистрират окислителния и редуциращ капацитет на клетките и балансът между окислителите и редукторите както *in vivo* така и *in vitro*.

- **Контраст-усилени магнитно-резонансни техники**

Изследвани са възможностите за прецизно визуализиране на редокс-статуса на клетки, тъкани и органи с помощта на нитроксидни радикали и прилагането на магнитно-резонансни техники (електронен парамагнитен резонанс и ядрен магнитен резонанс). Използван е проникващия в митохондриите mito-TEMPO за регистриране на бъбречната дисфункция при мишки в резултат на редокс-дисбаланс и оксидативния стрес в бъбречните тъкани чрез регистриране на магнитно-резонансни изображения. Сондата mito-TEMPO е подходяща за регистриране на индуцираната от хиперхолестеролемия бъбречна дисфункция и за оценката на ефекта на антилипидемичните лекарства с помощта на ядрено-магнитен резонанс.

- **Алгоритъм за обработка на образи за екстрахиране на контраст-усилени сигнали от магнитно-резонансен томограф (MRT).**

Описан е алгоритъм за извличане на контраст-усилени сигнали от магнитно-резонансни томографски образи чрез прилагането на ImageJ скрипт. Томографските изображения се трансформират в цифрови данни за кинетичните криви на контраст-усиления MRT сигнал за обективното оценяване на разликите между кинетичните криви и анализиране на степента на функционални увреждаия на базата на промените в редокс-статуса на съответната тъкан.

IV. Изследване на повърхностни и интерфейсни поляритонни моди на оптичните фонони (SPP и IPP) в нискоразмерни структури.

- **В нанofilми и нановключения от Mg_2Si и $FeSi_2$ в силициева матрица**

Изследвани са раманови спектри на образци, представляващи Si матрица с йонно-имплантирани нанослоеви и нановключения от полупроводниковите силициди $\beta-FeSi_2$ и Mg_2Si . Интерпретирани са различни особености в спектрите като резултат от генериране на повърхностни и интерфейсни поляритонни моди на оптичните фонони (SPP и IPP). Получените резултати са в тясна корелация с технологичните условия за получаване на нискоразмерните структури и с електронно-микроскопската интерпретация на структурата на изследваните образци. От изследвания на резонансното раманово разсейване са определени енергиите на междузонните преходи в изследвания енергиен диапазон.

- **В нанofilми от InN/AlN**

Изследвани са раманови и инфрачервени спектри на нанofilми от InN върху буферен нанослой от AlN, отложен върху подложка от сапфир (Al_2O_3). Интерпретирани са особености в спектрите, свързани с възникването на повърхностни и интерфейсни поляритонни моди на оптичните фонони (SPP и IPP), чиито честоти са получени теоретично от изчислени дисперсионни съотношения на SPP и IPP.

V. Въпроси на обучението на студенти от медицинските специалности

В този раздел са обобщени и анализирани резултатите от различни методи и подходи при обучението на студенти от медицинските специалности по физика в медицинските висши училища. Предлагат се методични решения за повишаване на мотивацията на студентите и тяхната успеваемост. Описаното в този раздел се базира на 25 публикации по темата.

Изследванията на доцент Златева са от изключително значение за прилагането на иновативни подходи при третирането на различни онкологични заболявания. Изследователската и дейност е свързана с проследяване на ефектите на различни противотуморни препарати, както конвенционални, така и от ново поколение. Голямо внимание е отделено на проследяване на ROS-зависимата цитотоксичност, таргетното въздействие за намаляване на жизнеността на раковите клетки като не се засягат здравите клетки, прилагането на оптичен имиджинг за диагностика и терапия на ракови заболявания, което е от изключителна важност от медицинска

гледна точка за лечението на различни онкологични заболявания. Някои от получените резултати представляват нови за науката данни.

Заключение:

Подадените документи и справки от доцент д-р Геновева Златева за участие в настоящия конкурс за заемането на академичната длъжност „**Професор**“ ясно показват, че доцент д-р Златева е изграден изследовател и преподавател в областта на „**Медицинската физика**“, която се справя отлично както с научната, така и с преподавателската си и организационна дейност, и че значително надвишава минималните национални изисквания, определени в Закона за развитие на академичния състав в Република България за заемането на длъжността „**Професор**“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.1. Физически науки, научна специалност „**Медицинска физика**“.

Въз основа на това убедено препоръчвам на членовете на научното жури да присъди академичната длъжност „Професор“ по „Медицинска физика“ за нуждите на Медицинския факултет на Софийския университет „Св. Кл. Охридски“ на доцент д-р Геновева Антонова Златева.

23. 03. 2022

София

Подпис:

/проф. д-р. Антоанета Попова/