

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурс за заемане на Академична длъжност „Доцент“ по професионално направление 4.3. Биологически науки, Научна специалност: „Имунология“, ш. 01.06.23, обявен в ДВ, бр. № 38/28.04.2023 г., за нуждите на Секция „Патология“, ИЕМПАМ - БАН

от проф. Красимира Тодорова-Хайрабедян, дбн
ръководител на „Лаборатория по репродуктивни ОМИКс технологии“,
Институт по биология и имунология на размножаването „Акад. Кирил Братанов“,
Българска Академия на Науките

I. Анализ на кариерния профил на кандидата.

Гл. ас. Росица Светолик Милчева е единствен кандидат по конкурса. Завършила е магистърска програма по специалност „Молекулярна биология“ със специализация „Клинична химия“ в БФ на СУ „Св. Климент Охридски“ през 2002г. През 2002г. е назначена като специалист в Институт по Експериментална Патология и Паразитология, секция Биохимия – Българска Академия на Науките. В периода 2007г. - 2011г. е била докторант по патологична анатомия и съдебна медицина в Университет „Коменски“ в Братислава, Словакия, Медицински факултет, катедра Патология. От 2010г. до 2014г. е заемала академичната длъжност асистент в Институт по Експериментална Морфология, Патология и Антропология с Музей, секция Патология – Българска Академия на Науките. През 2011г. Росица е защитила дисертационен труд на тема „*Mechanisms of apoptosis in striated muscle fiber after invasion by Trichinella spiralis*“. От 2014г. до момента кандидатката по конкурса заема академичната длъжност „главен асистент“ към същия институт. Гл. ас. Росица Милчева е преминала през специализации в университетите „Коменски“ в Братислава, „Имперски колеж“ в Лондон, Университета на Уелс в Абъристуит и Университет „Карл Франц“ в Грац.

II. Общо описание на представените материали по конкурса.

Представените материали по конкурса са добре подредени и отразяват изискванията на Закона и Правилника за прилагане на закона за развитие на академичния състав в Република България, като материалите са представени както на хартиен, така и на електронен носител. Представена е цялостната история и продукция на гл. ас. Росица Светолик Милчева, както чрез автобиография, списъци с публикации, и цитирания, така и чрез представените научни приноси, и справка-декларация за изпълнение на минимални национални изисквания и изискванията на БАН за участие в конкурс за академична длъжност „Доцент“, по област 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление 4.3. Биологически науки. Представените данни показват по предварителна оценка покритие на минималните наукометрични и други критерии на ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ, както и на Правилника на БАН за развитие на академичния състав, което позволява последваща детайлна оценка на кандидатурата.

III. Оценка на научните трудове на кандидата за цялостното академично развитие.

✓ *Обща характеристика на научната продукция и публикационна активност;*

За участие в конкурса са представени 1 автореферат на дисертационен труд и 19 научни статии, всички са публикувани на английски език, като от тях всички са с импакт фактор или ранг. От реферираниите и рецензирани публикации 4 са в списания с ранг Q1; 3 са с ранг Q2; 10 са с ранг Q3 и 2 са с ранг Q4. Публикациите са в редица престижни за тематичните области списания като „Materials Science and Engineering“, „Parasitology Research“, „Gels“ и др.

✓ *Научна активност – разпространение и приложение на научно-практическите постижения на кандидата сред научната общност*

Научната продукция е много добра и е добре отразена в научната общност чрез публикации, цитирания и чрез презентирането ѝ в редица научни форуми. Гл. ас. Росица Милчева е участник в 29 научни публикации, от които в 12 е първи автор, с общ импакт фактор 24.609. Представени са данни за участие в 22 научни форума в страната и в чужбина, с 16 устни доклади и 6 постера. Представени са данни за 32 цитирания на 9 литературни източника, в които д-р Р. Милчева е автор.

Подчертана е високата научна активност на д-р Р. Милчева в последните 5 години, което се демонстрира от публикуването на почти половината от статиите, с които тя кандидатства за конкурса. Също така тези статии са с импакт фактор и ранг.

Гл. ас. Р. Милчева е успешна и в областта на проектното финансиране, като е участвала в 4 проекта, и е ръководител на други 3 научни проекта, финансирани от ФНИ. Носител е на три награди и две грамоти.

✓ *Научно-творчески постижения (научен авторитет);*

Приноси от дисертационния труд

Кандидатката установява, че след инвазия с *Trichinella spiralis* началото на трансформацията на напречно-набраздена мускулна клетка в Поддържаща клетка е свързано с иницииране на ядрена апоптоза, предшестваща цитоплазмената апоптоза. Основният принос на кандидатката е разкриването на ключовата роля на *Trichinella spiralis* в предотвратяването на некротична клетъчна смърт чрез индуциране на апоптоза.

Приноси след дисертационния труд

Приносите на д-р Р. Милчева биха могли да се класифицират в свързани с три основни направления – изследвания на биологията и взаимодействието паразит-гостоприемник на нематода *Trichinella spiralis*; изследвания свързани с разработката на нови биомедицински материали и технологии, с приложение в инфекциозната медицина; и подобряване на научно-изследователски аналитични методи:

Изследвания на биологията и взаимодействието паразит-гостоприемник на нематода *Trichinella spiralis*:

1. Кандидатката изследва промените в гликозилирането по време на различните стадии на развитие на нематоди от род *Trichinella*. Особено интересно е установяването на начините, по които *Trichinella spiralis* може да модифицира имунната реакция, променяйки динамиката между паразита и гостоприемника. Този уникален механизъм има потенциал да предостави нови перспективи и методи в лечението на алергични, автоимунни и онкологични заболявания.
2. Д-р Р. Милчева разглежда апоптозата като метод на адаптация на *Trichinella*, което позволява на паразита да създава ефективна среда за обитаване в мускулните клетки. Това изяснява начините, по които *Trichinella* успява да потиска и избягва имунния отговор на заразения организъм.
3. По време на чревната фаза на инфекцията с *Trichinella*, кандидатката открива, че инвазията в стомашно-чревния тракт не води до апоптоза. Впоследствие се разкрива, че тази инвазия действа като модулатор на възпалението, променяйки имунния отговор на гостоприемника.
4. Гл.ас. Р. Милчева установява, че серумните нива на сиалова киселина могат да послужат като надежден маркер за възпаление при инвазия с *Trichinella spiralis* в плъхове. Това откритие предоставя възможности за използване на този маркер при други видове инфекции, като например кожни инфекции.
5. При трансформация на инвазирана мускулна клетка в Поддържаща клетка от *T. spiralis*, Д-р Р. Милчева идентифицира повишената активност на два ключови ядрени протеина – поли-(АДФ-рибоза) полимераза 1 (PARP-1) и ядрен антиген на клетъчна пролиферация (PCNA). Нейните изследвания установяват, че процесът на трансформация е свързан с ядрена транслокация на про-апоптотични протеини от цитоплазмата, като апоптоза-индуциращ фактор (AIF), Bcl-2 асоцииран протеин X (BAX) и каспаза-3, както и с ядрена локализация на секреторни протеини на самия нематод. Наблюдавания феномен на ядрена транслокация на посочените про-апоптотични протеини обикновено е свързан с изпълнителната фаза на програмираната клетъчна смърт, но може да бъде и част от определени форми на некроза. Изследванията позволяват да се характеризира по-добре сложния начин, по който *T. spiralis* модифицира клетките на гостоприемника и причинените от него промени на молекулно ниво.
6. Гл. ас. Р. Милчева разкрива увеличена биосинтеза на определени сиални гликопротеини при инвазия на *T. spiralis*. Особено интересно е откритието за изменението на гликозилирането и свързаните с него адаптивни способности на мускулната тъкан, което има новаторски и оригинален характер, което може да има важно значение за разбирането на различни миопатии и нарушения в гликозилиращия апарат.
7. Кандидатката представя подробна и актуализирана характеристика на генните експресии на ензими от три различни семейства сиалилтрансферази в мускулната тъкан на *Mus musculus* и клетъчната линия C2C12. Целта на това изследване е да се определят различията в експресията на тези ензими и възможността клетъчната линия C2C12 да замести

използването на животински модели в подобни изследвания. Тази работа има релевантност и в контекста на онкологични изследвания.

8. Д-р Р. Милчева установява, че заразяването на мускулната тъкан с *T. spiralis* и последващата трансформация на засегнатите клетки в Поддържащи клетки се свързва със значително увеличена експресия на протеина дистрофин. Този белтък е ключов за функционирането на мускулните клетки, а неговата аномална биосинтеза може да доведе до сериозни заболявания като мускулни дистрофии. Това изследване предоставя нов и уникален поглед относно ролята на *T. spiralis* при модулирането на генетичната активност на заразените клетки.

Част от изследванията имат приноси в областта на иновативните разработки в биомедицинските материали и технологии:

1. Гл. ас. Р. Милчева има разработки и в областта на подобряването на експерименталните аналитични подходи. Тя демонстрира ефективността на различни алкохолни фиксатори в молекулярната биология и хистологията. Особено е подчертано предимството на метакарн фиксатора за запазване на морфологията и разпознаваемите епитопи, при имунохистохимия, което го прави особено подходящ за различни изследвания.

2. Катетър-асоцираните инфекции са изключително разпространени в медицинската практика и представляват предизвикателство поради устойчивите биофилми, които се формират върху катетрите. Имайки предвид този проблем, изследването се фокусира върху разработването на нови покрития, базирани на наночастици от цинков оксид в комбинация с ензима амилаза, за силиконови уринарни катетри. Този новаторски подход е тестван предклинично посредством експериментален модел със зайци, като резултатите са показали значително подобрене в способността на катетрите да предотвратяват формирането на биофилми и свързаните с тях инфекции. Този подход има потенциал да промени начина, по който се адресират катетър-асоцираните инфекции, предлагайки нова перспектива в инфекциозната медицина.

3. Гл. ас. Росица Милчева е участвала в изследване, целящо създаването на нов вид полимерен материал, наречен интерпенетрираща полимерна мрежа - хидрогел. Този хидрогел, базиран на компоненти поли (карбоксибетаин) метакрилат и поли (сулфобетаин) метакрилат, показва уникалната способност да реагира на различни външни стимули, като промяна на температурата, рН и солева концентрация. Допълнително, хидрогелът показва отлични антибактериални свойства и висока биосъвместимост, което го прави привлекателен за приложения в медицината и фармацевтията. Този материал би могъл да представлява значителен напредък в разработването на нови и иновативни медицински инструменти и приложения.

Други изследвания с приносен характер:

1. Д-р Р. Милчева изследва влиянието на фуражните микотоксини Фумонизин Б1 (FB1) и деоксиниваленол (DON) върху имунната система на пилета, както и тяхното действие върху различни клетъчни линии в *in vitro* условия. Установява се, че тези микотоксини въздействат негативно върху лимфоцитите на пилета и имат антипролиферативен и цитотоксичен ефект.

Тези резултати осветляват влиянието на определени токсини върху здравето на домашните птици.

В обобщение:

Д-р Росица Милчева изследва взаимодействието между нематода *Trichinella spiralis* и напречно-набраздената мускулна тъкан. Тя открива, че инвазията от паразита предизвиква морфологични и функционални промени в мускулните клетки, като ги трансформира в "Поддържаща клетка". Основната роля на апоптозата е изследвана, като се установява, че тя се инициира в ядрото преди да засегне цитоплазмата. Специфични протеини като PARP-1, PCNA, AIF, BAX и каспаза-3 са идентифицирани като ключови активатори или регулатори на този процес. Откритията показват, че *T. spiralis* е способен да манипулира тези молекулярни пътища, което предотвратява некротична клетъчна смърт. Тези открития еволюират от основно морфологични наблюдения до детайлни молекулярни анализи, които разкриват взаимодействието на гостоприемник-паразит на клетъчно и генно ниво. Такива проучвания имат потенциал да открият нови терапевтични стратегии за лечение на разнообразни заболявания, свързани с имунната система и мускулната дистрофия.

Изследванията на гл. ас. Росица Милчева се характеризират с подобряване на аналитични подходи в медицината, предотвратяване на инфекциозни заболявания чрез иновативни материали, и разработване на нови биосъвместими материали. Тя демонстрира уникалните свойства на алкохолни фиксатори в молекулярната биология, представя решения за борба с биофилми върху медицински катетри, и разработва нов тип хидрогел с широк диапазон на приложения.

IV. Оценка на монографичния труд или равностойни публикации, представени за участие в конкурса за „Доцент” от кандидата.

Гл. ас. Росица Милчева е представила 5 публикации, които съответстват по тежест на монографичен труд. Личното ми мнение е в полза на прилагането на оригинални научни разработки, т.к. съвременните тенденции за наукометрия дават тежест на оригиналните изследвания.

V. Обща оценка за съответствието на кандидата спрямо задължителните условия и задължителните количествени критерии и наукометрични показатели.

По процедурата са представени наукометрични данни съгласно ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ, както и минималните критерии на БАН по област 4. Природни науки, математика и информатика
Професионално направление 4.3. Биологически науки (Имунология), в под-категории, както следва:

1. По група показатели „А“ – 1. Успешно защитена дисертация за присъждане на ОНС „Доктор“ – представен Автореферат (50 от 50 т.)
2. По група показатели „В“ – Хабилизационен труд или научни публикации в издания – представени са публикации с ранг Q1 – 2 бр.; Q2 – 1 бр.; Q3 – 2 бр. (100 от 100 т.)
3. По група показатели „Г“ – Научна публикация в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни – 14 публикации (с ранг Q1 – 2 бр., с Q2 – 2 бр., с Q3 – 8 бр. и с Q4 – 2 бр.) (234 т. от 220 т.)
4. По група показатели „Д“ – Цитирания в научни издания, монографии, колективни томове и патенти, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация – 32 цитирания (64 т. от 60 т.)

Настоящата кандидатура надхвърля изискваните точки по критериите (448 т. от изискуеми 430т.).

VI. Заключение

Д-р Росица Милчева изследва комплексните взаимодействия между нематода *Trichinella spiralis* с мускулните клетки, като се фокусира върху апоптозата и ключовите молекулярни пътища, свързани с нея и модулирането на имунния отговор на гостоприемника. Тя въвежда иновации в аналитичните подходи в медицината, разработва методи за борба с вътреболнични инфекциозни агенти, посредством създаване на нови биофилми. Участва в разработката и валидирането на нови биосъвместими материали.

Настоящата кандидатура напълно отговаря на задължителните и специфични условия и наукометрични критерии – за академичната длъжност „Доцент“. Гл. ас. Росица Милчева има 29 научни труда, 22 участия във научни форуми. За конкурса е представила 19 публикации, автореферат и 32 цитирания. Всички представени публикации са с импакт фактор и/или ранг. Била е ръководител на проекти, както и е участвала в множество проекти. Има няколко специализации в престижните университети "Коменски" (Братислава), "Имперски колеж" (Лондон), Университета на Уелс и "Карл Франц" (Грац). Носител е на три награди и две грамоти.

В заключение убедено гласувам „ЗА“ и препоръчвам на Научното жури по този конкурс присъждането на академичната длъжност „Доцент“ на д-р Росица Милчева, като считам, че нейните професионални качества и дългогодишни достижения я правят подходяща за водещ изследовател и бъдещ научен ръководител на дипломанти и докторанти.

гр. София,
04.09.2023г.

Рецензент:



/проф. К. Тодорова-Хайрабебян, дбн/