

До членовете на научното жури
Определено със Заповед № I-83/01.07.2020 г.
на Директора на ИМикБ, БАН

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ

**ПРОФ. Д-Р ИВА СТЕФАНОВА ХРИСТОВА, Д.М.Н.
НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ**

По конкурс

за заемане на академичната длъжност **ДОЦЕНТ**
в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика”,
Професионално направление 4.3. „Биологически науки”

и научна специалност „Микробиология”

за нуждите на Департамент „Инфекциозна микробиология“, ИМикБ – БАН

обявен в ДВ бр. 47 от 22.05.2020 г.

с единствен кандидат

ГЛ. АС. МАЯ МАРГАРИТОВА ЗАХАРИЕВА, ДОКТОР ПО ФАРМАКОЛОГИЯ

КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

Гл. ас. Мая Захариева владее отлично немски език, завършила е гимназия с преподаване на немски език в Бургас и е следвала 2 години във Факултета по германистика, профил немска филология, в Софийския Университет „Св. Климент Охридски”. Завършва висше образование в Медицински Университет – София със

специалност фармация. През 2001 г. изработва експерименталната част на дипломната си работа в Немския център за онкологични изследвания в гр. Хайделберг, Германия. Само четири години по-късно, в същия център, вече като стипендиант на DAAD, изработва експерименталната част и на дисертационния си труд. От 2003 г. до 2006 г. е редовен докторант в Катедрата по фармакология на МУ-София. През 2007 г. блестящо защитава дисертационен труд на тема „Проучване върху фармакодинамичните ефекти на Eufosine при туморно-трансформирани и нормални хемопоеични клетки“. Използвани са подходящи модели на клетъчни тест-системи, с които е установен цитотоксичен ефект на алкилфосфохолина Eufosine върху туморно-трансформирани хемопоеични клетки, както и протективен ефект на Eufosine върху нормалните хемопоеични клетки; изпитани са *in vitro* взаимодействията на Eufosine с клинично прилагани цитостатици, позволяващи прилагането му в синергични комбинации; изяснен е механизъмът на действие на Eufosine и за първи път е определено влиянието на Eufosine върху експресията на ретинобластомния протеин Rb- регулатор на клетъчния цикъл.

Следват няколко успешни специализации във водещи лаборатории в Европа и възходящо кариерно развитие. Мая Захаријева завършва едномесечен курс по клетъчни моделни системи в Университет Тор Вергата в гр. Рим, Италия и две двумесечни специализации в Институт по агрокултури и рибовъдство в Белгия, съответно по количествена полимеразно верижно реакция с TaqMan сонди и по примково-медирана ДНК амплификация за идентификация на патогени в хранителни матрикси, знанията от които тя успешно прилага в научните си разработки. През 2008-2010 г. ръководи научен проект по програма за млади учени на фондация Александър фон Хумболт, а през 2011-2012 г. е научен сътрудник в проект по програма за реинтеграция на същата фондация. Последователно става асистент по фармакология към Факултета по медицина на СУ „Св. Климент Охридски“, асистент по микробиология към Института по микробиология на БАН и главен асистент към същия институт (от 2014 г. до сега).

Член е на престижни научни организации – Съюз на хумболтианците в България, Съюз на учените в България, Съюз на фармацевтите в България.

НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

В конкурса гл. ас. Захариева представя 85 научни труда след придобиване на докторска степен, разпределени както следва:

- Публикации в международни научни списания с SJR-IF 21 бр., от които в 5 тя е първи автор, с общ ИФ 45,724;
- Глави от книги – 3 бр., на една от които е първи автор;
- Публикации в сборници от международни конгреси – 3, на 1 от които е първи автор;
- Публикации в списания с SJR – 1 бр.;
- Научни трудове, изнесени на чуждестранни или национални научни форуми с международно участие – 57 бр.

За значимостта на постигнатите от Мая Захариева резултати съдим не само по високия импакт фактор на нейните публикации, но и по многобройните цитирания на трудовете ѝ в престижни международни издания. В конкурса тя участва с 235 цитирания и H-индекс 9.

Справка за съответствие с критериите на ИМикБ-БАН за заемане на академичната длъжност „доцент“ показва, че при изискуеми 20 бр. публикации с импакт фактор, монографии или публикувани в пълен обем доклади на международни конгреси, кандидатката има 27 бр. и е първи автор на 7 от тях при изискване за поне 5, както и 235 цитирания при изискуеми 100 бр., импакт факторът на статиите ѝ е 45.724 при изискуем 20, H-индексът ѝ е 9 при изискуем 5, има 14 участия в проекти при изискуеми 3 бр.

Обобщени всички тези факти убедително доказват, че гл. ас. Мая Захариева вече е утвърдила репутацията си пред българската и международната научна общност като учен с високи научни постижения и възможности, базирани на отлична теоретична и практическа подготовка.

Основни научни направления

Основна насока в научно-изследователската дейност на гл. ас. Мая Захариева са изследвания в областта на експерименталната химиотерапия на малигнени заболявания и съпътстващи бактериални инфекции. В проучванията си тя се фокусира върху селективната антинеопластична и антибактериална активност на синтетични съединения от групата на алкилфосфохолините и на серия растителни екстракти и биологично активни вещества (БАВ), изолирани от различни растения с потенциално приложение в хуманната медицина.

Най-важните научни приноси са в областта на изучаване на механизма на действие на съединения с комбинирана антинеопластична и антимикробна активност. Централно място заемат научните проучвания върху фармакодинамиката и антибактериалната активност на алкилфосфохолина еруфозин.

Мая Захариева провежда насочени онкофармакологични изследвания върху антинеопластичната активност и възможностите за комбинирано приложение на тритерпенови сапонини от растението *Gypsophila trichotoma* с цел синергизъм и потенциране на ефекта на класически цитостатици при по-ниски дози.

Научните ѝ приноси в областта на антимикробната активност обхващат пилотни изследвания върху антибактериалната активност на растителни екстракти, биологично активни вещества, извлечени от тях, нови щамове микроводрасли, синтетични съединения и човешки неутрални пептиди (дефензини).

Основните научни приноси могат да бъдат систематизирани по следния начин:

Антинеопластична активност и механизъм на действие на алкилфосфохолина еруфозин в левкемични, лимфомни и туморни клетъчни линии

За първи път доказва антинеопластичната активност на алкилфосфохолина еруфозин в клетъчни линии от хронична лимфоцитна левкемия, хронична миелоидна левкемия, мултиплен миелом, сквамозен карцином на устната кухина и карцином на млечната жлеза. За първи път изяснява модулиращия ефект на еруфозин върху активирането и експресията на протеини от сигналната ос PI3K/mTor/ПКВ-Akt, фосфорилирането на ретинобластомния протеин Rb и регулирането на клетъчния цикъл

в рестрикционна точка R, в която се осъществява контрола на делене на клетката. Установява ключовата роля на ретинобластомния протеин за осъществяване на антинеопластичния ефект на еруфозин в SKW-3 клетки (T-клетъчна левкемия). Доказва антинеопластичната активност и потенциала на еруфозин да индуцира апоптоза в клетъчни линии от мултиплен миелом. Съществен принос е доказателството, че еруфозин е инхибитор на протеин киназа B, която играе ключова роля в регулацията на клетъчните растеж и пролиферация и често е свръхспресирана или конститутивно активирана в малигнено трансформирани клетки. Публикацията с участието на Мая Захаријева в Cancer letters е сред 25-те най-четени статии на списанието за периода януари-март 2012, което е огромен успех и е безспорно доказателство за значимостта на научните резултати.

Цитотоксичност и механизъм на действие на сапонини GOTCAB в комбинация с етопозид

Приносът на гл. ас. Захаријева е в доказване антинеопластичната активност на екстракти от корени на растителния вид *Gypsophila trichotoma* L. и потенциала на сапонини, изолирани от тези екстракти да потенцират в нетоксични концентрации антинеопластичния ефект на клинично прилагания цитостатик етопозид. Изводът е, че тритерпеновите сапонини са подходящи съединения за включване в синергични комбинации с клинично прилагания цитостатик етопозид.

Цитотоксичен ефект на биотехнологичния продукт юстицидин В в лимфомни клетъчни линии

За първи път установява антинеопластичния потенциал на биотехнологично получения растителен продукт юстицидин В в човешки лимфомни клетъчни линии. Проучванията върху цитотоксичността на юстицидин В показват, че той потиска с 50% клетъчната пролиферация *in vitro*, като същевременно не е токсичен за мишки.

Цитотоксична активност на лигнани от растението *Linum tauricum* W. в човешки малигнени клетъчни линии

За първи път прави оценка на цитотоксичния потенциал на лигнан от растението *Linum tauricum*, което индуцира апоптоза в две от трите тествани левемични клетъчни линии.

Цитотоксична активност на лантанови комплекси с бискумарин в левкемични клетъчни линии

За първи път установява цитотоксичния потенциал на комплекси на лантан (III) с бис-кумарини в клетъчни линии с произход от хронична миелоидна левкемия, които експресират онкопротеина Bcr-Abl и в клетки от Т-клетъчна левкемия SKW-3. Установява, че тези съединения показват антинеопластична активност в микромолярни концентрации и индуцират апоптоза в клетъчна линия BV-173, което е с широк отзвук в научната литература и огромен брой цитирания (97 бр.).

Антимикробна активност на комбинации между алкилфосфохолините еруфозин или милтефозин и мицелни лекарство-доставящи системи с куркумин

За първи път доказва антибактериалната активност на алкилфосфохолина еруфозин срещу патогенни щамове *Staphylococcus aureus* с или без резистентност към метацилин. Установява, че антибактериалният ефект на еруфозин е по-силно изразен срещу метицилин резистентни стафилококи, отколкото срещу метицилин чувствителните.

Антимикробна активност на африкански растителни видове

Установява за първи път антибактериалната активност на екстракти, извлечени от африканските растения *Geigeria alata* и *Solanum schimperianum* Hochst. От растението *S. schimperianum* Н. е изолирано за първи път ново съединение Nε-ферулоил лизин, което е перспективно за бъдещи проучвания относно антибактериалната му активност.

Антимикробна активност на нови щамове микроводорасли

За първи път е охарактеризиран антибактериалния потенциал на ново изолирани щамове микроводорасли. Установена е антибактериална активност на биомаса и екстракти от вида *Poteroochromonas malhamensis* срещу *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*.

Антимикробна активност на алфа-дефензин 2 във фармакопейни буфери с различно рН

Установява, че буфер с рН 9.0 е най-подходящ за стабилизиране на пептида и за проявяване на неговата инхибиторна активност срещу *Escherichia coli*.

Изследване на токсичността на етилацетатен екстракт от растението *Geum urbanum L.* върху чревен епител и Пайерови плаки

За първи път е направена оценка на острата токсичност на етилацетатен екстракт от растението *Geum urbanum L.* върху чревен епител и Пайерови плаки в мишки.

Изследване на цитотоксичния ефект на сапонини *GOTCAB*

За първи път е направена оценка на *in vitro* цитотоксичността на 11 *GOTCAB* сапонина, изолирани от корени на растението *Gypsophila trichotoma L.* върху стандартизираната клетъчна линия от нормални миши фибробласти CCL-1.

Изследване на цитотоксичния ефект на очни протези с антимикробно действие

Установена е липсата на цитотоксичен ефект на очни протези от Al_2O_3 нанослой, покрит със сребро, с антибактериално и антимикотично действие.

***In vitro* токсикологична оценка на комплекси на платината (II) с ацетатни лиганди**

За първи път е проучен токсикологичния потенциал на комплекса на платина (II) бис-(ацето)диамин-бис-1-ацето диплатинов(II) - дихидрат в *in vitro* модели на нефротоксичност, костно-мозъчна токсичност и невротоксичност.

Моделиране на процесите на инхибиране на пролиферацията на човешки малигнени клетъчни линии с математичен софтуер *MAPLE*

За първи път в България е създаден софтуер, който преодолява недостатъците на линеаризирането на нелинейните кинетични модели. Резултатите получени от тази програма са сравнени с тези, получени от софтуерните програми CompuSyn и GraphPad Prism при използването на едни и същи експериментални данни. Програмата, кодирана в *MAPLE*® показва по-висок корелационен коефициент (R) и *IC50* стойностите бяха с по-добър биологичен смисъл за всички извадки от експериментални данни. С математичен софтуер *MAPLE* за първи път у нас е направено и моделиране на метаболитна активност при бактерии.

Участие в научно-изследователски проекти

Гл. ас. Мая Захариева участва в конкурса за доцент с внушителен списък с участия и ръководство на научно-изследователски проекти, общо 14 броя. Основната

част от тях са с Медицински университет-София или са финансирани от Фонда за научни изследвания към Министерство на образованието и науката. Един от проектите, на който гл. ас. Мая Захаријева е ръководител, е с Фондация Александър фон Хумболт. Общо на три от научно-изследователските проекти ръководител е гл. ас. Захаријева. Представените данни показват активното участие на кандидатката, както и факта, че е търсен и предпочитан партньор за съвместни научни изследвания.

УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Гл. ас. Мая Захаријева е ангажирана активно с ръководство на дипломанти, участия в написване на учебни помагала и учебна дейност. Научен ръководител е на три дипломни работи във Фармацевтичния факултет на МУ-София, две от които на чуждестранни студенти. Участва в написването на две глави в Ръководство по фармакотерапия. Водила е упражнения през периода 2011-2012 година в Медицински Факултет на СУ „Климент Охридски“ по специалностите „Медицина“ (270 учебни часа), „Медицинска сестра“ и „Медицинска рехабилитация и ерготерапия“ (45 учебни часа).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гл. ас. Мая Захаријева, д.ф. е известен и уважаван учен с новаторски идеи, отлично подготвен и високо оценен от колегите си у нас и в чужбина, доказал през годините своя професионализъм.

Резултатите от научно-изследователска дейност на гл. ас. Мая Захаријева я представят като завършен учен и уважаван експерт в областта на експерименталната химиотерапия на малигнени заболявания с растителни екстракти и активни вещества, изолирани от растения с потенциално значение в хуманната медицина.

Обобщавайки научните приноси от научните й разработки, високо оценени от научната общност, показател за което е огромният брой техни цитирания, убедено мога да заявя, че те напълно удовлетворяват количествените и качествени критерии на

ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и Правилника на ИМикБ към БАН за заемане на академичната длъжност „доцент”.

Въз основа на всичко това препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да подкрепят кандидатурата и да предложат на Научния съвет на ИМикБ към БАН гл. ас. **Мая Маргаритова Захариева, д.ф.** да бъде избрана на академичната длъжност „ДОЦЕНТ” по научна специалност „МИКРОБИОЛОГИЯ” за нуждите на Департамент „Инфекциозна микробиология“, Лаборатория „Цитотоксичност и сигнална трансдукция, Институт по микробиология към Българска академия на науките.

25.08.2020 г.

Подпис:

/ Проф. д-р Ива Христова, д.м.н./