

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Любомир Евстатиев Македонски, д.х.

Катедра Химия, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна върху материалите, научните трудове, учебната и научно-преподавателската дейност и документите, отразяващи професионалното развитие и усъвършенстване на *гл. ас. Екатерина Дончева Георгиева, д.х.*, като участник в конкурс за придобиване на академичната длъжност „**доцент**“ по научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“, Професионално направление 4.2. Химически науки (обявен в ДВ, бр. 60/14.07.2023 г.)

Избран съм за член на Научното жури, съгласно заповед № 3490 от 06.10.2023 г. на Ректора на Тракийския университет – Стара Загора. На първото заседание на Научното жури, проведено на 25 октомври 2023 година, съгласно чл. 4 (ал. 3 и 4) от ЗРАСРБ, чл. 5 (ал. 3 и 4) от Правилника за развитие на академичния състав на Тракийския университет – Стара Загора, и решение на ФС на МФ (Протокол № 6/20.09.2023 г.), съм избран за рецензент.

Обща характеристика на учебно - преподавателската, научно-изследователската и научно-приложната дейност на кандидата

В обявения конкурс за академична длъжност „**доцент**“ за Катедра „Медицинска психология, социални дейности и чужди езици“ към Медицински факултет, Тракийски университет, участва само един кандидат – *гл. ас. Екатерина Дончева Георгиева*, която понастоящем работи в същата Катедра. Кандидатът в конкурса, *гл. ас. Екатерина Дончева Георгиева*, е представила в електронна форма „флаш-памет“, комплект от документи включващи публикации за участие в обявения от Медицински факултет на Тракийски университет конкурс за заемане на академична длъжност „**доцент**“ по научна специалност „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активните вещества“, Професионално направление 4.2. Химически науки.

Представените материали, надлежно документирани като научни постижения отговарят напълно на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на Медицинския факултет на Тракийския университет – Стара Загора. Развитието на *гл. ас. Екатерина Дончева Георгиева* през последните няколко години като изследовател, преподавател и докторант в Медицинския факултет на Тракийския университет е убедително и добре документирано.

Декларираните от кандидата точки по групи наукометрични показатели за академичната длъжност „**доцент**“ са както следва:

Показател	Минимални изисквания	Точки на кандидата
А	50	50
В	100	100
Г	200	210*
Д	50	60/10**

*Представени са 10 точки над минималните наукометрични показатели в Показател Г за академичната длъжност „доцент“

**Представени са 10 цитата над минималните наукометрични показатели за академичната длъжност „доцент“

В група от **показатели А**, е представен дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “доктор” на тема: „Разработване на методи на методи за оценка на нивото на оксидативен стрес редокс-статуса на живи клетки чрез използване на аминоксилни радикали“, за присъждане на научна степен "доктор по химия" по научната специалност: „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“, в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки ” – **50 т.**

В група от **показатели В**, е представена монография „Приложение на електрон парамагнитен резонанс спектроскопия при определяне на оксидативен стрес и окислен албумин в серумни проби на пациенти с COVID-19“ (на български език: **ISBN 978-954-338-232-3** и **ISBN 978-954-338-233-0** (online) и „Determination of oxidative stress and oxidized albumin in serum samples of COVID-19 patients by EPR spectroscopy“ (на английски език **ISBN: 979-8-88676-936-4**) – **100 т.**

В група от **показатели Г**, гл. ас. Екатерина Георгиева е приложила общо 9 научни труда и една заявка за патент „Електрон парамагнитен резонанс метод за определяне нивата на серумен албумин и хопоалбуминемия при пациенти с короновирална инфекция (COVID-19)“ (**15 т.**), като всички са по тематиката на конкурса, не са представяни от нея в други конкурси, и се приемат за рецензиране. Разпределението по вид и квартили (Q) на включените в конкурса публикации е както следва: **6** публикации с **Q1**, **2** публикации с **Q2** (**195 т.**), като общият сбор на точките в **показател Г е 210 (при изискуеми 200 т.)**.

В група **показатели Д** са предоставени доказателства за общо 30 цитирания (с изключени автоцитирания) на трудовете в научни списания, отразени в базите данни Web of Science и Scopus (**60 т.**). Включени са и 10 цитата, извън минималните изисквания, които кандидатът е представил допълнително в конкурса.

Биографични данни

Гл. ас. Екатерина Георгиева е родена в гр. Харманли. Висшето си образование завършва през 2007 година във Факултет по химия и фармация към Софийския университет „Св. Климент Охридски“, със специалност „Приложна органична и неорганична химия“ ОКС Бакалавър. През 2011 година в същия университет завършва магистърска програма по специалност „Съвременни методи за анализ и синтез на органични вещества“.

През 2016 година защитава дисертационен труд на тема: „Разработване на методи на методи за оценка на нивото на оксидативен стрес редокс-статуса на живи клетки чрез използване на аминоксилни радикали“, за присъждане на научна степен "доктор по химия", по научната специалност: „Биоорганична химия, химия на природните и физиологично активни вещества“, в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки”, *ОНС Доктор*, към Медицински Факултет, Тракийски Университет.

В периода 2014 – 2016 година преминава шест месечно обучение в Центъра по Молекулярен имиджинг на Националния институт за радиологични изследвания на Япония (NIRS). През периода 2014 –2017 година заема длъжност химик в Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология“ на Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора.

От 2017 година до настоящия момент, гл. ас. Екатерина Георгиева е ръководител на „Специализирана химическа лаборатория“ към Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и дерматовенерология“ при Медицински факултет на Тракийски университет – Стара Загора.

Учебно-преподавателска дейност

Учебно-преподавателската дейност на гл. ас. Екатерина Георгиева включва обучение на студентите от специалност „Социални дейности“ и магистърска програма „Хранене и биомедицина“.

Гл. ас. Екатерина Георгиева активно участва в преподавателския процес. Учебно - административна дейност:

- ✓ Участие в актуализиране на Учебна програма по „Химия“ за студенти специалност „Медицина“ на български и английски език
- ✓ Участие в актуализиране на Учебна програма по „Физиологично активни вещества и влиянието им върху антиоксидантната защитна система на организма“ избираема дисциплина за студенти по специалност „Медицина“ на български и английски език;
- ✓ Участие в актуализиране на Учебна програма по „Опазване на околната среда“ за студенти от специалност „Социални дейности“;
- ✓ Разработване на Учебна програма по „Токсикохимия на наркотичните вещества и алкохола“ за студенти от специалност „Социални дейности“;
- ✓ Участие в актуализиране на Учебна програма „Химия на биологично активните вещества” - магистърска програма;
- ✓ Участие в актуализиране на Учебна програма „Медицинска козметика“ - избираема дисциплина към Медицински колеж, Стара Загора.

Лекционни курсове:

- ✓ Провежда лекции по „Опазване на околната среда“ на студенти специалност „Социални дейности“, I-ви курс -задочно обучение;
- ✓ Провежда лекции по „Токсикохимия на наркотичните вещества и алкохола“ за студенти от специалност „Социални дейности“;

- ✓ Провежда лекции по „Химия на биологично активните вещества“ - магистърска програма;
- ✓ Провежда лекции по „Медицинска козметика“ (свободноизбираема дисциплина) към Медицински колеж, Стара Загора.

Съавторство в учебници и учебни помагала

Гл. ас. Екатерина Георгиева е съавтор на глави от книги в чуждестранни издателства :

- *Georgieva, E.; Benkova, K.; Vlaeva, N.; Karamalakova, Y.; Miteva, R.; Abrashev, H.; Nikolova, G. Illicit Substances on Dopamine Receptors and Brain. Encyclopedia. MDPI, Available online: <https://encyclopedia.pub/entry/24891> (accessed on 14 January 2023)*

- *Ekaterina Georgieva, Yanka Karamalakova, Radostina Miteva, Hristo Abrashev, and Galina Nikolova. Oxidative Stress and Cocaine Intoxication as Start Points in the Pathology of Cocaine-Induced Cardiotoxicity. Prime Archives in Toxicology. Vide Leaf, ISBN: 978-93-92117-05-3. Available online: <https://videleaf.com/product/prime-archives-in-toxinology/>.*

Квалификация и следдипломни курсове

От началото на творческия си път гл. ас. Екатерина Георгиева периодично повишава своята квалификация. В периода 2014/2016, специализира по научна програма „Наука и бизнес“ към Министерство на образованието и науката (МОН) за „Обучение на докторанти, пост-докторанти и млади учени във високотехнологични научни комплекси и инфраструктури“ в NIRS, Япония. Придобива специализирани знания и опит в областта на:

- ✓ „MR imaging on cultured cells – assessment of cellular redox status (using nitroxide derivatives) in living cells before and after induction of oxidative stress: comparison between normal and cancer cells“;
- ✓ „EPR spectroscopy on cultured cells – assessment of cellular redox status (using nitroxide derivatives) in living cells before and after induction of oxidative stress: comparison between normal and cancer cells;“
- ✓ „Comparison between both imaging techniques and validation of MRI and EPR data by conventional tests for imaging of cellular redox-status.“

През периода 2016 г., гл. ас. Екатерина Георгиева специализира по програма Erasmus+ във Факултета по Медицина на университета „Гоце Делчев“, Република Северна Македония.

През 2017 г., гл. ас. Екатерина Георгиева специализира в Токсико-химична лаборатория към Военномедицинска Академия (ВМА) - София в направление „Химико-токсикологичен анализ на токсични вещества в биологични обекти“, с насоченост към Съдебно-токсикологичните експертизи, аналитична и съдебна токсикология.

НАУЧНАТА РАБОТА

Области на научни интереси

Научните интереси на гл. ас. Екатерина Георгиева са в областта на:

- ✓ Оксидативен стрес и свързани заболявания: COVID-19 и хипоалбуминемия;
- ✓ Приложение на EPR спектроскопията като диагностичен инструмент при COVID-19
- ✓ Кардиоваскуларни усложнения и ендотелна дисфункция в резултат на COVID-19.
- ✓ Описание на редки случаи от клиничната практика пряко свързани с COVID-19;
- ✓ Изследване радикал улавящата и протективна способност на природни антиоксиданти и определяне на техният антиоксидантен потенциал чрез конвенционална EPR спектроскопия;
- ✓ Нови акценти в диагностиката и лечението на ракови заболявания;
- ✓ Разработване и адаптиране на методи с използване на EPR спектроскопия и стабилни нитроксидни радикали: Нитроксид-усилена EPR спектроскопия и SDSL-EPR спектроскопия, Компютърна томография и MRI.

Наукометричните показатели

Наукометричните показатели на гл. ас. Екатерина Георгиева отговарят на критериите заложи в ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в Медицинския факултет, Стара Загора. За периода кандидатът е автор и съавтор на 26 статии с общ импакт фактор $IF = 77.9$, $h\text{-index} = 6$ (Scopus) и $h\text{-index} = 5$ (Web of Science), в които кандидатът е първи автор на 11 научни публикации:

- ✓ Научни публикации в международни списания реферирани и индексирани в Web of Science и Scopus с импакт фактор и импакт ранг 20, от които 12 публикации с Q1, 6 публикации с Q2, 1 публикация с Q3 и 1 публикация с Q4;
- ✓ 6 публикации в български списания реферирани и индексирани в други бази данни;
- ✓ 41 участия в международни и национални научни форуми с изнесени научни съобщения във вид на доклади и постери, повечето отразени чрез публикувани резюмета в сборници (общ $IF = 3.5$);

За участие в конкурса за академичната длъжност „доцент“, гл. ас. Екатерина Георгиева представя монография на английски и български, 8 броя научни публикации, една заявка за патент и 60 цитата. От представеният брой публикации за участие в конкурса, прави много добро впечатление, че гл. ас. Екатерина Дончева Георгиева е с основен принос в провеждане на експериментите, обработка на резултатите, интерпретация на експерименталните резултат, анализ и написване на научните публикации. В 12 научни труда същата е кореспондиращ автор, с основен принос за идеологията, методологията и анализа на резултатите.

Общият IF на списанията, в които кандидатът има публикации е $IF = 77.9$, $IF_{(2020-2023)} = 59.2$.

Отзвук чрез цитиране и други оценки

Публикациите на гл. ас. Екатерина Георгиева са намерили широк отзвук в научната литература, подкрепен от 201 цитата на трудовете в научни списания, отразени в базите данни Google Scholar и Research Gate, от които 143 цитирания в базите данни Web of Science и Scopus, потвърдени от официалната справка за цитирания, издадена от Централната Библиотека при Тракийски Университет.

Участие в научни форуми

Гл. ас. Екатерина Георгиева е участвала в 41 участия в международни и национални научни форуми с изнесени научни съобщения във вид на доклади и постери, повечето отразени чрез публикувани резюмета в сборници (общ IF = 3.5). Динамиката на тези научни комуникации е благоприятна като повечето от тях са през последните 5 години.

Участие в научни проекти

Гл. ас. Екатерина Георгиева има принос при разработване и реализиране на 8 научни проекта към Тракийски Университет и един национален проект по НП по програма Национален план за възстановяване и устойчивост“, Проект № BG-RRP- 2.004-0006-C02, „Развитие на научните изследвания и иновациите в Тракийски университет в услуга на здравето и устойчивото благосъстояние“ като член на колектива.

Ръководител е на:

- ✓ Международен билатерален проект по НП „Обучение на докторанти, пост-докторанти и млади учени във високотехнологични научни комплекси и инфраструктури“ BG051P0001 /3.3-05/2014г. по програма „Наука и бизнес“ на Министерство на образованието и науката (МОН)
- ✓ Ръководител на 2 научни проекта към Тракийския университет;
- ✓ Ръководител на два научни проекта по програма „Млади учени и постдокторанти“ за 2019 година и 2021 година към Министерство на образованието и науката;

Основни научни приноси

Основните приноси на гл. ас. Екатерина Георгиева могат да бъдат обобщени в следните научни направления:

1. Оксидативен стрес и свързани заболявания: COVID-19 и хипоалбуминемия

1.1. Направена е комплексна оценка на оксидативното състояние и нивата на оксиданти при критично болни пациенти с COVID-19 чрез нитроксидният радикал TEMPOL. Установена е статистически значима зависимост между нивата на ОС и тежестта на COVID-19 при пациенти поставени на механична вентилация, което потвърждава участието на ROS в патогенезата на инфекцията и нейните последващи усложнения известни като Post-COVID-19 или Long-COVID-19 синдром.

1.2. Проследени са нивата на окислен/редуциран албумин на критично болни пациенти с COVID-19 чрез нитроксидния радикал 3- Maleimido-PROXIL. Измерването на общият ОС и нивата на окислен албумин могат да послужат като маркери за определяне тежестта на инфекцията.

1.3. Установено EPR спектроскопия може да бъде обещаващ метод за наблюдение на пациенти със SARS-COV-2 инфекция и нейните усложнения известни като Post-COVID-19 (Long-COVID-19) синдром.

1.4. Клинично приложение - Представен е нов научен прочит на комбинацията между критичните нива на оксиданти, окислен албумин и хипоалбуминемия, които поставят пациентите с COVID-19 в живото-застрашаващо състояние, известно като „Оксидативен шок“. От особено клинично значение може да бъде едновременното проследяване на нивата на ROS и окислен албумин като маркери на иницираното от SARS-CoV- 2 оксидативно увреждане.

2. Приложение на EPR спектроскопията като диагностичен инструмент при COVID-19 индуцирана хипоалбуминемия и нива на окислен/редуциран албумин

2.1. EPR спектроскопията и спиново маркиране е мощен биофизичен инструмент за откриване и измерване структурни и функционални промени както в разтворими, така и в мембранни протеини. Наблюдавана е висока чувствителност на SDSL-EPR анализа при определяне на хипоалбуминемия и висока селективност по отношение на промени в конформацията на протеиновата молекула, което ясно демонстрира диагностична полезност на метода.

2.2. Установено е SDSL-EPR спектроскопията може да разреши някои биологично важни проблеми, като например структурно-динамичната информация на протеинови системи, протеинова нестабилност и окислен/редуциран албумин (ox/redHSA), които са извън обхвата на конвенционалните техники.

2.3. 3-Maleimido-PROXYL беше определен като нитроксид-специфичен спин-маркер за маркиране на HSA-Cys-34 при физиологични или ниски нива на pH, като проявява висока стабилност в широк диапазон от условия. Приложението на спин-маркера, води до минимални структурно-функционални смущения в структурата на албумина. Извършена е оптимизация на SDSL-EPR анализа, което позволява бързо сканиране и възпроизводими резултати.

3. Разработено е патентно предложение с Вх.№ BG/U/2022/5487 „Електрон парамагнитен резонанс метод за определяне нивата на серумен албумин и хипоалбуминемия при пациенти с коронавирус инфекция“.

3.1. Разработен е SDSL - EPR метод, който позволява ранно откриване на нарушен капацитет за свързване на албумин, протеинова дисфункционалност и фини промени в молекулата на албумина, причинени от свързване протеин-лиганд и/или високи нива на ROS, при пациенти с COVID-19. Подчертани са аналитичните възможности на спектроскопските техники и стабилните нитроксидни радикали, като полезни инструменти в случаи на ограничения в конвенционалните методи (неприложими при определяне на структурна нестабилност на протеинови молекули).

4. Описани са кардиоваскуларните усложнения като резултат от ендотелна дисфункция при COVID-19. Представени са редки случаи от клиничната практика пряко свързани с COVID-19 усложнения.

4.1. Представените клинични случаи, недвусмислено показват че стандартната антикоагулантна терапия при пациенти с COVID-19, може да доведе до живото-застрашаващи състояния като спонтанна съдова хеморагия. Рискът от екзитус в резултат на спонтанно кървене при пациенти с COVID-19 подложени на стандартна антикоагулантна терапия, може да бъде релевантен или по-висок, в сравнение с риска от тромботични събития, поради което е необходимо да се използва индивидуален подход и внимателно клинично наблюдение.

4.2. За първи път е изложена хипотеза, че Ахенбах синдрома при пациенти без генетично предразположение, може да се класифицира като специфично състояние на Post-COVID-19 усложнения, приписвано на ендотелно увреждане в резултат на коронавирусна инфекция.

5. Изследвана е радикал улавящата и протективна способност на природни антиоксиданти и определяне на техният антиоксидантен потенциал чрез конвенционална EPR спектроскопия

5.1. Изследван е хепатопротективния потенциал на маслото от семена на *Azadirachta indica* A при Охратоксин А (ОТА) - индуцирана токсичност при мишки. ЕПР спектроскопският анализ демонстрира повишени нива на някои биомаркери (аскорбатни радикали, NO радикали и ROS продукти) в черен дроб на мишки след третиране с Охратоксин А.

5.2. Изследван е защитният ефект на екстракт от *Lemna minor* L. (*L. minor*) върху модуляцията на OS при индуцирана от блеомицин (BLM) белодробна фиброза (IPF). Доказано е, че приложението на *L. minor* предотвратява фиброзния процес, провокира намаляване на верижния възпалителен отговор и намалява пролиферацията на фибробластите, плътността на метахроматичните мастоцити, особено в междувалвеоларните прегради и голямата бронхиална стена, със стойности, близки до контролите. Получените данни предполагат, че *L. minor* може успешно да се прилага като фиброзен протектор при съпътстваща терапия на пациенти с IPF.

6. Нови акценти в диагностиката и лечението на ракови заболявания

6.1. Разработена е EPR методология, която позволява разграничаване на клетки с различна пролиферативна активност, чрез електрон парамегнитен резонанс спектроскопия е непрекъснатата вълна (CW - EPR) и нитроксидните радикали Mito-TEMPO; Метоху-TEMPO и Carboxy-PROXYL.

6.2. Направен е преглед на клиничното значение на модуляцията на GSH/GPX4 пътя като се постави акцент върху индукцията на фероптоза като съпътстваща противоракова терапия. Манипулирането на пътя за индукцията на фероптоза може да бъде обещаващ терапевтичен подход при метастатични ракови заболявания, включително такива с лекарствена резистентност.

6.3. Установено е, че активирането на фероптозата със специфични индуктори може да доведе до унищожаване на определени туморни клетки, докато инхибирането ѝ със специфични феростатини може да бъде полезно при защита на клетките от уврежданията.

7. Разработени са EPR спектроскопски методи, включващи стабилни нитроксидни радикали като спин-маркери при диагностика на нива на оксидативен стрес и окислен албумин при пациенти с COVID-19 в критично състояние

7.1. Разработен е изцяло нов метод за оценка нивото на ОС в кръвни проби на пациенти с критично протичащ COVID-19, чрез използване на конвенционална EPR спектроскопия и стабилният нитроксиден радикал TEMPOL.

7.2. Разработен е изцяло нов метод за оценка нивото на окислен албумин и хипоалбуминемия чрез използване на SDSL-EPR спектроскопия и стабилният нитроксиден радикал 3-Meleimido-PROXYL

7.3. Разработен е метод базиран на нитроксид-усилена EPR спектроскопия, който разграничава непролиферативни клетки, спрямо такива с умерена и бърза пролиферация. Разработеният аналитичния протокол позволява оценка на вътреклетъчния редокс-статус на различни ракови и неракови клетъчни линии. EPR методология е приложима при анализ на редокс-промени в изолирани клетки, тъканни проби (включително биопсии) и телесни течности.

Членства в редакционни колегии

Гл. ас. Екатерина Дончева Георгиева е рецензент на 53 научни статии индексирани в базите данни на Scopus и Web of Science. Член е на редакционния екип на „International Journal of Molecular Sciences“, (MDPI, индексирано в Scopus и Web of Science) и „Egyptian Journal of Forensic Sciences“ (Elsevier, Springer Nature, индексирано в Scopus).

Административна и ръководна дейност

Ръководител „Специализирана химическа лаборатория към Медицински факултет на Тракийски университет“ - Стара Загора. В лабораторията се извършват химически експертизи на биологични проби от водачи на моторни превозни средства съгласно изискванията на Наредба № 1/2017. Анализът включва определяне на концентрацията на етанол в кръвни проби чрез газова гromатография.

Лични впечатления

Познавам гл. ас. Екатерина Георгиева. Прави впечатление, че кандидатът е изключително толерантен, отзивчив и отговорен колега *изключително креативен и прецизен изследовател*. Научноизследователската дейност на гл. ас. Екатерина Дончева Георгиева обхваща широк диапазон от теми в областта на биоорганичната химия и медицината, характеризиращи се със своята актуалност, прецизност в дизайна на проучванията и значимост на получените резултати, намиращи директно приложение в обогатяването на теоретичната информация и внедряването на резултатите в предклиничната и клинична практика. Научните познания, опит, публикационна

активност и ерудиция на кандидата и екипа, в който работи са оценени не само на национално, но и признати на международно ниво.

Постигнатото в нейното кариерно развитие, в значителна степен е резултат от нейната добра професионална подготовка и продължаващо обучение, лични качества и многогодишен упорит труд. Може да се констатира нарастващ ритъм на нейните разнообразни дейности през годините и хармоничен баланс между тях като най-съществените сред тях са значителна по обем, важност и актуалност учебна работа, подготовка на учебни програми на български и английски език, качествена научна дейност с приноси и отзвук в светованата литература, високи административни и организационни умения.

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ

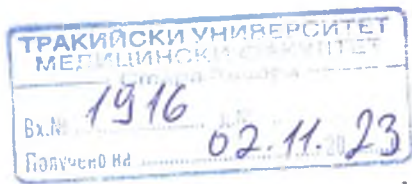
Представените наукометрични данни от гл. ас. Екатерина Георгиева, участваща в обявения конкурс за академичната длъжност „доцент”, отговарят напълно по обем и по съдържание на всички изисквания на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и на Правилника за развитието на академичния състав в Медицински факултет към Тракийски университет, Стара Загора. Въз основа на мащабната ѝ учебна активност, научна продуктивност и административна дейност, както и на документираното ѝ признание за ерудиран учен, изказвам убедено своята положителна оценка, че *гл. ас. Екатерина Дончева Георгиева*, д.х., заслужено може да заеме академичната длъжност „доцент” за Катедрата по „Медицинска психология, социални дейности и чужди езици“ към Медицински факултет, Тракийски университет по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2 Химически науки за нуждите на Катедра „Медицинска психология, социални дейности и чужди езици“ към Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора.

31 октомври 2023 година

Варна

РЕЦЕНЗЕНТ:

проф. Любомир Македонски, дх



REVIEW

by **Prof. Lubomir Evstatiev Makedonski, PhD**

Department of Chemistry, Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", Varna
on the materials, scientific works, educational and scientific-teaching activities, and documents reflecting the professional development and improvement of the chief assistant professor **Ekaterina Doncheva Georgieva, Ph.D.**, as a participant in a competition for the acquisition of the academic position "**Associate Professor**" of the scientific specialty: "Bioorganic chemistry, chemistry of natural and physiologically active substances", professional field 4.2. Chemical Sciences, announced in State Journal (No 60/14.07.2023)

I have been elected as a member of the Scientific Jury, according to order No. 3490 from 06.10.2023 of the Rector, Trakia University, Stara Zagora. At the first meeting of the Scientific Jury, held on October 25, 2023, according to Art. 4 (paragraphs 3 and 4) of ZRASRB, art. 5 (paragraphs 3 and 4) of the Regulations for the Development of the Academic Staff, Trakia University, Stara Zagora, and the decision of the Faculty Council of the Medical Faculty (Protocol No. 6/20.09.2023), I have been selected as a reviewer.

General characteristics of the candidate's educational, teaching, scientific-research and scientific-applied activities

In the announced competition for the academic position of "Associate Professor" for the Department of "Medical Psychology, Social Activities, and Foreign Languages" at Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora, only one candidate participated - chief assistant professor Ekaterina Doncheva Georgieva, who currently works in the same Department. The candidate in the competition, chief assistant professor Ekaterina Doncheva Georgieva has presented in electronic form a "flash memory" a set of documents including publications for participation in the competition announced by the Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora for the academic position of "associate professor" in the scientific specialty "Bioorganic Chemistry, Chemistry of natural and physiologically active substances", professional direction 4.2. Chemical Sciences.

The presented materials, duly documented as scientific achievements, fully comply with the requirements of the ZRASRB, PPZRASRB, and the Regulations for the Development of the Academic Staff of the Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora. The development of chief assistant professor Ekaterina Doncheva Georgieva in the last few years as a researcher, teacher, and Ph.D. student at the Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora is convincingly and well-documented.

The points declared by the candidate by groups of scientometric indicators for the academic position "associate professor" are as follows:

Indicator	Minimal requirements	Candidate points
A	50	50
B	100	100
Г	200	210*
Д	50	60/10**

* The scientometric indicators for the academic position "associate professor" in Indicator Г are presented with 10 points above the minimum.

** 10 citations above the minimum scientometric indicators for the academic position "associate professor" are presented

In a group of **indicators A**, a thesis work for obtaining an educational and scientific degree "Ph.D." is presented on the topic: "Development of methods of methods for assessing the level of oxidative stress redox-status of living cells by using aminoxyl radicals", for awarding of the scientific degree "Doctor of Chemistry" in the scientific specialty: "Bioorganic chemistry, the chemistry of natural and physiologically active substances", in the field of higher education 4. Natural sciences, mathematics, and informatics, professional direction 4.2. Chemical Sciences" – **50 points**.

In group of **indicators B**, a monograph "Application of electron paramagnetic resonance spectroscopy in the determination of oxidative stress and oxidized albumin in serum samples of patients with COVID-19" is presented (in Bulgarian: **ISBN 978-954-338-232-3** and **ISBN 978-954-338-233-0** (online) and "Determination of oxidative stress and oxidized albumin in serum samples of COVID-19 patients by EPR spectroscopy" (in English **ISBN: 979-8-88676-936-4**) – **100 items**.

In a group of **indicators Г**, chief assistant professor Ekaterina Georgieva has submitted a total of 9 scientific papers and one patent application "*Electron paramagnetic resonance method for determining the levels of serum albumin and hypoalbuminemia in patients with coronavirus infection (COVID-19)*" (**15 points**), all of which are on the subject of the contest, have not been presented by her in other contests, and are accepted for review. The distribution by type and quartiles (Q) of the publications included in the competition is as follows: **6 publications with Q1, 2 publications with Q2 (195 points)**, and the total number of points in indicator Г is **210 (with the required 200 points)**.

In the group of indicators Д, evidence is provided for a total of 30 citations (excluding self-citations) of works in scientific journals reflected in the Web of Science and Scopus databases (**60 points**). Also included are 10 citations, beyond the minimum requirements, which the applicant has additionally submitted in the competition.

Biographical data

Chief Assistant Professor Ekaterina Georgieva was born in Harmanli. She completed her higher education in 2007 at the Chemistry and Pharmacy Faculty of Sofia University "St. Kliment Ohridski", with a specialty in "Applied Organic and Inorganic Chemistry" a bachelor's degree. In 2011, at the same university, she completed a master's degree program in the specialty "Modern methods for the analysis and synthesis of organic substances".

In 2016, she defended a thesis on the topic: "Development of methods for assessing the level of oxidative stress, the redox status of living cells using aminoxyl radicals", for the award of a scientific degree "Doctor of Chemistry", in the scientific specialty: "Bioorganic chemistry, the chemistry of natural and physiologically active substances", in the field of higher education 4. Natural sciences, mathematics, and informatics, professional direction 4.2. Chemical Sciences", *Ph.D.* at the Medical Faculty, Trakia University.

In the period 2014-2016, she underwent six months of training at the Center for Molecular Imaging of the National Institute for Radiological Research of Japan (NIRS). During the period 2014-2017, she worked as a chemist in the Department of "General and Clinical Pathology, Forensic Medicine, Deontology, and Dermatovenerology" at the Medical Faculty, Trakia University - Stara Zagora.

From 2017 to the present, Chief Assistant Professor Ekaterina Georgieva is the head of the "Specialized Chemical Laboratory" at the Department of "General and Clinical Pathology, Forensic Medicine, Deontology and Dermatovenerology" at the Medical Faculty, Trakia University - Stara Zagora.

Teaching and learning activity

The educational and teaching activity of chief assistant professor Ekaterina Georgieva includes teaching students from the "Social Activities" major and the "Nutrition and Biomedicine" master's program.

Chief assistant professor Ekaterina Georgieva actively participates in the teaching process. Educational - administrative activity:

- ✓ Participation in updating the Curriculum in "Chemistry" for students majoring in "Medicine" in Bulgarian and English
- ✓ Participation in updating the Curriculum on "Physiologically active substances and their influence on the body's antioxidant defense system" optional discipline for students majoring in "Medicine" in Bulgarian and English;
- ✓ Participation in updating the Curriculum on "Environmental Protection" for students from the "Social Activities" major;
- ✓ Development of a Curriculum on "Toxicochemistry of narcotic substances and alcohol" for students from the "Social Activities" major;
- ✓ Participation in updating the Curriculum "Chemistry of biologically active substances" - master's program;
- ✓ Participation in the updating of the Curriculum "Medical Cosmetics" - an elective subject at the Medical College, Stara Zagora.

Lecture courses:

- ✓ Conducts lectures on "Environmental Protection" for students majoring in "Social Activities", 1st year - correspondence study;
- ✓ Conducts lectures on "Toxicochemistry of narcotic substances and alcohol" for students from the "Social Activities" major;
- ✓ Conducts lectures on "Chemistry of biologically active substances" - master's program;

- ✓ Conducts lectures on "Medicinx cosmetics" (optional discipline) at Medical College, Stara Zagora.

Co-authorship of textbooks and study aids

Chief assistant professor Ekaterina Georgieva is a co-author of book chapters in foreign publishing houses:

- *Georgieva, E.; Benkova, K.; Vlaeva, N.; Karamalakova, Y.; Miteva, R.; Abrashev, H.; Nikolova, G. Illicit Substances on Dopamine Receptors and Brain. Encyclopedia. MDPI, Available online: [tps://encyclopedia.pub/entry/24891](https://encyclopedia.pub/entry/24891) (accessed on 14 January 2023)*
- *Ekaterina Georgieva, Yanka Karamalakova, Radostina Miteva, Hristo Abrashev, and Galina Nikolova. Oxidative Stress and Cocaine Intoxication as Start Points in the Pathology of Cocaine-Induced Cardiotoxicity. Prime Archives in Toxicology. Vide Leaf, ISBN: 978-93-92117-05-3. Available online: <https://videleaf.com/product/prime-archives-in-toxinology/>.*

Qualification and postgraduate courses

Since the beginning of her creative journey, chief assistant professor Ekaterina Georgieva has been periodically raising her qualifications. In the period 2014/2016, he specialized in the scientific program "Science and Business" at the Ministry of Education and Science (MES) for "Training of doctoral students, post-doctoral students and young scientists in high-tech scientific complexes and infrastructures" in NIRS, Japan. Acquires specialized knowledge and experience in the field of:

- ✓ „MR imaging on cultured cells – assessment of cellular redox status (using nitroxide derivatives) in living cells before and after induction of oxidative stress: comparison between normal and cancer cells“;
- ✓ „EPR spectroscopy on cultured cells – assessment of cellular redox status (using nitroxide derivatives) in living cells before and after induction of oxidative stress: comparison between normal and cancer cells“;
- ✓ „Comparison between both imaging techniques and validation of MRI and EPR data by conventional tests for imaging of cellular redox-status.“

During the period of 2016, chief assistant professor Ekaterina Georgieva specializes in the Erasmus+ program at the Faculty of Medicine of Gotse Delchev University, Republic of North Macedonia.

In 2017, chief assistant professor Ekaterina Georgieva specializes in the Toxicological Laboratory at the Military Medical Academy (MMA) - Sofia in the direction of "Chemical-toxicological analysis of toxic substances in biological objects", with a focus on Forensic-toxicological examinations, analytical and forensic toxicology.

SCIENTIFIC WORK

Areas of scientific interest

The scientific interests of chief assistant professor Ekaterina Georgieva are in the field of:

- ✓ Oxidative stress and related diseases: COVID-19 and hypoalbuminemia;

- ✓ Application of EPR spectroscopy as a diagnostic tool in COVID-19
- ✓ Cardiovascular complications and endothelial dysfunction resulting from COVID-19.
- ✓ Description of rare cases from clinical practice directly related to COVID-19;
- ✓ Investigation of the radical scavenging and protective ability of natural antioxidants and determination of their antioxidant potential by conventional EPR spectroscopy;
- ✓ New highlights in cancer diagnosis and treatment;
- ✓ Development and adaptation of methods using EPR spectroscopy and stable nitroxide radicals: Nitroxide-enhanced EPR spectroscopy and SDSL-EPR spectroscopy, Computed tomography and MRI.

Scientific indicators

The scientific indicators of Chief Assistant Professor Ekaterina Georgieva meet the criteria laid down in the ZRASRB, PPZRASRB, and the Regulations for the Development of the Academic Staff at the Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora. During the period, the candidate is the author and co-author of 26 articles with a total impact factor **IF= 77.9**, **h-index = 6 (Scopus)**, and **h-index = 5 (WoS)**, in which the candidate is the first author of 11 of them:

- ✓ Scientific publications in international journals referenced and indexed in WoS and Scopus with impact factor and impact rank 20, of which 12 publications with Q1, 6 publications with Q2, 1 publication with Q3, and 1 publication with Q4;
- ✓ 6 publications in Bulgarian journals referenced and indexed in other databases;
- ✓ 41 participations in international and national scientific forums with delivered scientific communications in the form of reports and posters, most reflected through published summaries in collections (total **IF = 3.5**).

For participation in the competition for the academic position "Associate Professor", Chief Assistant Professor Ekaterina Georgieva presents a monograph in English and Bulgarian, 8 scholarly publications, one patent application, and 60 citations. From the presented number of publications for participation in the competition, it makes a very good impression that Ch. Assistant Professor Ekaterina Doncheva Georgieva made a major contribution in conducting the experiments, processing the results, interpreting the experimental results, and analyzing and writing scientific publications. In 12 scientific works, she is a corresponding author, with a major contribution to the ideology, methodology, and analysis of the results. The total IF of the journals in which the candidate has publications is **IF = 77.9**, **IF (2020-2023) = 59.2**.

Feedback through citation and other evaluations

The publications of chief assistant professor Ekaterina Georgieva has found a wide response in the scientific literature, supported by 201 citations of the works in scientific journals, reflected in the Google Scholar and Research Gate databases, of which 143 citations in the WoS and Scopus databases, confirmed by the official reference for citations, issued by the Central Library of Trakia University.

Participation in scientific forums

Chief Associate Professor Ekaterina Georgieva has participated in 41 participations in international and national scientific forums with delivered scientific announcements in the form of reports and posters, most reflected through published summaries in collections (total **IF: 3.5**). The dynamics of these scientific communications are favorable and most of them are in the last 5 years.

Participation in scientific projects

Chief Assistant Professor Ekaterina Georgieva has contributed to the development and implementation of 8 scientific projects at Trakia University and one national project under the program National Plan for Recovery and Sustainability", Project No. BG-RRP- 2.004-0006-C02, "Development of scientific research and innovations at Thrace University in the service of health and sustainable well-being" as a member of the team.

She is the head of:

- ✓ International bilateral project under National Program "Training of doctoral students, post-doctoral students and young scientists in high-tech scientific complexes and infrastructures" BG051P0001 /3.3-05/2014. under the "Science and Business" program of the Ministry of Education and Science (MES)
- ✓ Head of 2 scientific projects at Trakia University;
- ✓ Head of two scientific projects under the "Young Scientists and Postdoctoral Fellows" program for 2019 and 2021 at the Ministry of Education and Science;

Basic scientific contributions

The main contributions of Chief Assistant Professor Ekaterina Georgieva can be summarized in the following scientific directions:

1. Oxidative stress and related diseases: COVID-19 and hypoalbuminemia

1.1. A comprehensive assessment of the oxidative status and oxidant levels in critically ill patients with COVID-19 was performed using the nitroxide radical TEMPOL. A statistically significant relationship was found between ROS levels and the severity of COVID-19 in mechanically ventilated patients, confirming the involvement of ROS in the pathogenesis of the infection and its subsequent complications known as post-COVID-19 or long-term COVID-19 syndrome.

1.2. Oxidized/reduced albumin levels of critically ill patients with COVID-19 were monitored using the nitroxide radical 3-Maleimido-PROXIL. Measurement of total OS and levels of oxidized albumin can serve as markers to determine the severity of infection.

1.3. It has been established that EPR spectroscopy may be a promising method for monitoring patients with SARS-COV-2 infection and its complications known as Post-COVID-19 (Long-COVID-19) syndrome.

1.4. Clinical Application - A new scientific read-out of the combination between critical levels of oxidants, oxidized albumin, and hypoalbuminemia that put COVID-19 patients in a life-threatening state known as "Oxidative Shock" is presented. Particular clinical importance may be the simultaneous monitoring of ROS and oxidized albumin levels as markers of SARS-CoV-2-initiated oxidative damage.

2. Application of EPR spectroscopy as a diagnostic tool in COVID-19 induced hypoalbuminemia and oxidized/reduced albumin levels

2.1. EPR spectroscopy and spin labeling is a powerful biophysical tool to detect and measure structural and functional changes in both soluble and membrane proteins. The high sensitivity of the SDSL-EPR assay in determining hypoalbuminemia and high selectivity about changes, in the conformation of the protein molecule, were observed, which demonstrates the diagnostic utility of the method.

2.2. It has been found that SDSL-EPR spectroscopy can resolve some biologically important problems, such as structural-dynamic information of protein systems, protein instability, and oxidized/reduced albumin (ox/redHSA), which are beyond the scope of conventional techniques.

2.3. The 3-Maleimido-PROXYL was determined as a nitroxide-specific spin-label to label HSA-Cys-34 at physiological or low pH levels, exhibiting high stability over a wide range of conditions. The application of the spin-marker leads to minimal structural-functional disturbances in the albumin structure. Optimization of the SDSL-EPR assay has been performed, allowing fast scanning and reproducible results.

3. The patent proposal with No. BG/U/2022/5487 "Electron paramagnetic resonance method for determining the levels of serum albumin and hypoalbuminemia in patients with coronavirus infection" was developed.

3.1. An SDSL - EPR method has been developed that enables early detection of impaired albumin binding capacity, protein dysfunctionality, and subtle changes in the albumin molecule caused by protein-ligand binding and/or high ROS levels in patients with COVID-19. The analytical capabilities of spectroscopic techniques and stable nitroxide radicals are highlighted as useful tools in cases of limitations in conventional methods (inapplicable in the determination of structural instability of protein molecules).

4. Cardiovascular complications as a result of endothelial dysfunction in COVID-19 have been described. Rare cases from clinical practice directly related to COVID-19 complications are presented.

4.1. The presented clinical cases unequivocally show that standard anticoagulant therapy in patients with COVID-19 can lead to life-threatening conditions such as spontaneous vascular hemorrhage. The risk of exitus as a result of spontaneous bleeding in patients with COVID-19 undergoing standard anticoagulant therapy may be relevant or higher than the risk of thrombotic events, therefore an individualized approach and careful clinical monitoring are required.

4.2. It is hypothesized for the first time that Achenbach syndrome in patients without genetic predisposition can be classified as a specific condition of post-COVID-19 complications attributed to endothelial damage as a result of coronavirus infection.

5. The radical scavenging and protective ability of natural antioxidants was investigated and their antioxidant potential determined by conventional EPR spectroscopy

5.1. The hepatoprotective potential of Azadirachta indica A seed oil against Ochratoxin A (OTA)-induced toxicity in mice was investigated. EPR spectroscopic analysis demonstrated increased levels of some biomarkers (ascorbate radicals, NO radicals and ROS products) in mouse livers after Ochratoxin A treatment.

5.2. The protective effect of Lemna minor L. (L. minor) extract on OS modulation in bleomycin (BLM)-induced pulmonary fibrosis (IPF) was investigated. The application of L. minor has been shown to prevent the fibrotic process, provoke a reduction of the chain inflammatory response and reduce the proliferation of fibroblasts, the density of metachromatic mast cells, especially in the interalveolar septa and the large bronchial wall, with values close to the controls. The data obtained suggest that L. minor can be successfully applied as a fibrotic protector in the concomitant therapy of patients with IPF.

6. New emphases in the diagnosis and treatment of cancer

6.1. An EPR methodology was developed, which allows the differentiation of cells with different proliferative activity, by electron paramagnetic resonance spectroscopy is a continuous wave (CW - EPR) and nitroxide radicals Mito-TEMPO; Methoxy-TEMPO and Carboxy-PROXYL.

6.2. The clinical relevance of modulation of the GSH/GPX4 pathway is reviewed with an emphasis on the induction of ferroptosis as adjunctive anticancer therapy. Manipulation of the ferroptosis induction pathway may be a promising therapeutic approach in metastatic cancers, including drug-resistant ones.

6.3. It has been found that activation of ferroptosis with specific inducers can lead to the destruction of certain tumor cells, while its inhibition with specific ferrostatins can be useful in protecting cells from damage.

7. EPR spectroscopic methods have been developed involving stable nitroxide radicals as spin markers in the diagnosis of oxidative stress and oxyl albumin levels in critically ill COVID-19 patients

7.1. An entirely new method has been developed to assess the level of OS in blood samples of critically ill COVID-19 patients using conventional EPR spectroscopy and the stable nitroxide radical TEMPOL.

7.2. An entirely new method has been developed to assess the level of oxidized albumin and hypoalbuminemia using SDSL-EPR spectroscopy and the stable nitroxide radical 3-MeImido-PROXYL

7.3. A method based on nitroxide-enhanced EPR spectroscopy has been developed that distinguishes non-proliferative cells from those with moderate and rapid proliferation. The developed analytical protocol allows assessment of the intracellular redox status of various cancerous and non-cancerous cell lines. EPR methodology is applicable to the analysis of redox changes in isolated cells, tissue samples (including biopsies) and body fluids.

Membership in editorial boards

Chief Associate Professor Ekaterina Doncheva Georgieva is a reviewer of 53 scientific articles indexed in the Scopus and Web of Science databases. He is a member of the editorial team of "International Journal of Molecular Sciences", (MDPI, indexed in Scopus and Web of Science) and "Egyptian Journal of Forensic Sciences" (Elsevier, Springer Nature, indexed in Scopus).

Administrative and managerial activity

Head of the "Specialized Chemical Laboratory at the Medical Faculty, Trakia University" - Stara Zagora. The laboratory carries out chemical examinations of biological samples from drivers of motor vehicles according to the requirements of Ordinance No. 1/2017. The analysis involves determining the concentration of ethanol in blood samples by gas chromatography.

Personal impressions

I know chief assistant professor Ekaterina Georgieva. It is noteworthy that the candidate is an extremely tolerant, responsive, and responsible colleague, and an extremely creative and precise researcher. The research activity of Ch. assistant professor Ekaterina Doncheva Georgieva covers a wide range of topics in the field of bioorganic chemistry and medicine, characterized by their relevance, precision in the design of studies, and significance of the obtained results, finding direct application in the enrichment of theoretical information and the implementation of the results in the preclinical and clinical practice. The scientific knowledge, experience, publication activity, and erudition of the candidate and the team in which he works have been evaluated not only nationally, but also internationally.

The achievements in her career development are largely the result of her good professional training and continuing education, personal qualities, and many years of hard work. An increasing rhythm of its diverse activities over the years and a harmonious balance between them can be ascertained, the most significant of which are academic work of considerable volume, importance, and relevance, preparation of curricula in Bulgarian and English, quality scientific activity with contributions and resonance in world literature, high administrative and organizational skills.

IN CONCLUSION

The presented scientometric data from chief assistant professor Ekaterina Georgieva, participating in the announced competition for the academic position of "associate professor", fully meets in volume and content all the requirements of the ZRASRB, PPZRASRB, and the Regulations for the development of the academic staff at the Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora.

Based on her large-scale academic activity, scientific productivity, and administrative activity, as well as her documented recognition as an erudite scientist, I confidently express my positive assessment that chief assistant professor Ekaterina Doncheva Georgieva, Ph. D., can

deservedly take the academic position of "associate professor" for the Department of "Medical Psychology, Social Activities and Foreign Languages" at the Medical Faculty at the University of Trakia, Stara Zagora in the field of higher education 4. Natural sciences, mathematics, and informatics, professional direction 4.2 Chemical sciences for the needs of the Department of "Medical Psychology, Social Activities, and Foreign Languages" at the Medical Faculty, Trakia University, Stara Zagora.

October 31, 2023

Varna

REVIEWER:

Prof. Lubomir Makedonski, PhD