

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Машенка Борисова Димитрова, дб
Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей
Българска академия на науките

Относно: Кандидатурата на гл. ас. д-р Росица Георгиева Цековска в конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ по научната специалност „Молекулярна биология“ от Професионално направление 4.3 „Биологически науки“, обявен в ДВ бр. 66/12.08.2025 г. за нуждите на секция „Регулация на генната активност“ на Института по молекулярна биология „Акад. Румен Цанев“ – БАН.

Обща информация

Рецензията е изготвена във връзка с решение на първото заседание на Научното жури, назначено със Заповед № 169-ОБ/01.10.2025 г. на Директора на ИМБ, проведено на 16.10.2025 г. Единственият кандидат по конкурса гл. ас. Росица Цековска е представила изрядна документация, съобразена с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за приложение на ЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав на ИМБ. Процедурата по избора се провежда в пълно съответствие със заложените в Закона етапи и срокове.

Биографична справка

Росица Цековска е завършила висше образование през 1999 г. в Химикотехнологичния и металургичен университет (ХТМУ) – София с придобита ОКС „магистър“ инженер-химик. Дипломната ѝ работа е в областта на молекулярната биология и е изработена под ръководството на изтъкнати учени от ИМБ. През същата година тя постъпва в ИМБ като специалист-химик, а през 2000 г. е зачислена като задочен докторант в секция „Регулация на генната активност“ с научни ръководители проф. Иванов и доц. Миронова. През 2004 г. защитава дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“ на тема: „Неензимно гликозилиране на белтъци в *Escherichia coli*“. През 2005 г. е назначена за н.с. II ст., а през 2011 г., за гл. ас. в секция „Регулация на генната активност“ на ИМБ, където работи на ОТД до момента. Стажът ѝ по специалността е близо 26 години. Основните интереси на д-р Цековска са свързани с изследване на спонтанното неензимно гликозилиране на протеини (бактериални и човешки), загубата на активност на съответните протеини, произтичащите от това патологични процеси, както и с намирането на подходящи агенти с агликиращи свойства за потискане на нежеланата трансформация.

Изпълнение на изискванията за заемане на академичната длъжност „доцент“

В изпълнение на минималните изисквания за придобиване на академичното звание „доцент“, залегнали в Правилника за приложение на ЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав на ИМБ-БАН, д-р Цековска е представила подробна справка по показатели от А до Е, както следва:

Показател	Минимален брой точки	Точки на кандидатката
А: Защитена дисертация за ОНС „доктор“	50	50
В: Публикации в издания, включени във WoS или Scopus, равняващи се на хабилизационен	100	107

труд - 6 публикации		
Г: Публикации в издания, включени във WoS или Scopus. Глава от книга или монография. 13 научни публикации и 2 глави от книги на международни издателства	220	225
Д: Цитирания 168 цитата в издания на WoS или Scopus, представени в отделно приложение	60	336
Е: Участия в проекти:		
E15: Международни – 2	-	40
E16: Ръководител на национален проект - 2	-	40
E18: Привлечени средства по проекти – 200 000лв.	-	40
Общо	430	836

От таблицата се вижда, че кандидатката значително надхвърля минималните изисквания, заложи в Правилника на ИМБ за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности. Прави впечатление нейната активна публикационна дейност главно в списания, реферирани и индексирани в международни бази данни. Този факт, както и значителния брой забелязани цитирания, са отличен атестат за качеството на научните ѝ разработки. Също така, при отсъствие на специално изискване за участие в проекти, д-р Цековска не само е взела участие в 2 международни проекта, но и е ръководила 2 проекта към ФНИ на МОН, с което е допринесла към качеството на научните изследвания в ИМБ. Извън показателите по-горе, кандидатката е участвала с доклади и постери в 23 научни форуми – 10 международни и 13 национални, включително с международно участие. От данните за образователната ѝ дейност се вижда, че е била консултант на един дипломант от БФ на СУ.

Оценка на научните приноси

Изследвания с моделен белтък рекомбинантен човешки интерферон гама (rhIFN γ)

Важна част от приносите на д-р Цековска са резултат от научни изследвания, проведени в продължение на постиженията, отразени в дисертационния ѝ труд. В дисертацията си, авторката доказва, че гликиране протича и в бактериални клетки (*Escherichia coli*) и то засяга не само нативни белтъци, но и рекомбинантни (на примера на rhIFN γ), което повлиява качеството на произведените с тази технология биотерапевтици.

В продължение на тези изследвания, са изяснени основните структурни изменения в белтъците като следствие от реакцията на Майяр и трансформацията на Амадори. Доказано е, че съхранението на белтъците води до получаване на крайни продукти на гликиране, които са в основата на драстични изменения в структурата, като протеолиза и ковалентна димеризация. Протеолизата води до частична, а димеризацията до пълна загуба на активност при rhIFN γ . Този резултат е от съществено значение по отношение прилагането на рекомбинантни биотерапевтици в клиничната практика.

В търсенето на способности за потискане на тези нежелани процеси, д-р Цековска е изследвала редица потенциални агликиращи агенти, приложени в хранителната среда на бактерията. Особено важно при тези експерименти е, че активността на белтъка е измерена не само веднага след получаването му, но и в течение на времето, което е полезен показател за степента на стабилизация на белтъчната структура. Като най-подходящ за този вид третиране е посочен аспирин, който дава най-трайно запазване на активността на rhIFN γ . Тези изследвания дават ценни указания за начина на получаване на качествени продукти с рекомбинантна технология.

Д-р Цековска е изследвала още един проблем за качеството на произведения белтък, а именно нековалентната агрегация, която може да протече при процесите на изолиране и пречистване. Проведени са опити за добавяне на аргинин в хранителната среда и при процесите на пречистване, като познат от фармацевтичната промишленост инхибитор на получаване на продукти на Амадори и крайни продукти на гликиране. Доказано е, че аргининът в етапа на ренатурация при пречистването, в значителна степен намалява нивата на карбоксиметил лизина (основен продукт на гликиране) в rhIFN γ и в значителна степен стабилизира белтъка, което също е от полза като указание за начина на пречистване.

Показано е също, че гликирането на белтъците има отношение към процесите на стареене при бактериите, което открива нови възможности за бъдещи изследвания върху механизмите на стареенето и при други организми.

Серумни нива на продукти на гликиране при пациенти с различни заболявания

Особен интерес предизвикват изследванията на серумните нива на карбоксиметил лизина (CML) при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), такива с тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) и пациенти с двете заболявания (ХБЗ+Т2ЗД). Противно на очакванията, че повишените нива на глюкоза при диабетно болните биха довели до високи нива и на CML, се оказва, че серумните нива на CML са най-високи при ХБЗ, доста по-ниски при ХБЗ+Т2ЗД и най-ниски при Т2ЗД. Това води авторите на публикацията до хипотезата, че при диабетно болните има механизъм за прочистване на кръвта от CML, който не е наличен при ХБЗ. Обект на бъдещи изследвания на д-р Цековска, както тя декларира, ще бъде проверката на тази хипотеза. От резултатите става ясно, че повишеният CML може да служи като маркер за развитие на ХБЗ.

При други експерименти с диабетно болни е показано, че нивата на един от продуктите на Амадори, а именно фруктозамина е особено висок при пациенти с установена диабетна нефропатия, което го прави подходящ като биомаркер за гликемичен контрол при тези пациенти.

Проучени са лекарствени препарати с високо съдържание на човешки интерферони алфа и бета, които се използват широко за лечение на различни заболявания. Намерени са крайни продукти на гликиране на hIFN β в препарат за лечение на болни от мултипла склероза. Изследването на серума на болните показва категорично наличие на антитела срещу продукта на гликиране, което подставя под въпрос ефективността на лекарството. Тази работа доказва пряката връзка на научните изследвания на д-р Цековска с клиничната практика и полезните съвети, които могат да се дадат на производителите и лекуващите.

Изследвания с моделни животински белтъци. Подходи за потискане на гликирането

При експериментите са използвани плъши хистон H1 и говежди серумен албумин BSA. Изследвано е гликирането на H1 в лизати от *E. coli*, култивирана в два вида среди – богата на хранителни съставки и минимална (несъдържаща карбонилни съединения). Установено

е, че разликите в средата не повлияват степента на гликиране на белтъка. Това показва, че гликирането е резултат от действието на ендегенни за бактерията фактори и няма връзка с култивационната среда.

Въз основа на получените резултати е проведено изследване върху потенциала на токсични карбонилни съединения да проникват в бактерията от хранителната среда. Като прицелно вещество е използван дикарбонила 3-деоксиглюкозон. Съгласно резултатите, съединението не прониква, а се освобождава от бактерията в средата. Това доказва твърдението за гликиране под действие на вътрешни фактори, но и поставя въпроса за механизмите, които ограничават проникването на токсичните вещества при *E. coli*.

Други опити върху гликирането на двата белтъка в различни среди, включително в суспензионна среда от растението *Dactylis glomerata* L., са проведени с цел да се установи влиянието на L-лизина и оксидативния стрес върху процеса на неензимно гликозилиране. Получените резултати са донякъде неочаквани, но са от значение за идентифициране на фактори от средата, влияещи върху нежелания процес. Показано е, че ролята на L-лизина е сведена до потискане в ранните етапи, но ускоряване получаването на крайни продукти на гликиране, докато окислителния стрес отключва защитни механизми, които инхибират процеса.

В опитите да се намерят вещества с подчертани антигликиращи свойства, е изследвано действието на ресвератрол, глюкозамин и редица пуринови производни върху гликирането на BSA. Резултатите открояват ресвератрола (растителен полифенол) и пурините теофиллин и хипоксантин като умерени инхибитори на гликиране. Интересно бъдещо изследване би било свързано с химичните основи на този ефект на пуриновите производни.

Като особено отличителен в тази група приноси бих посочила новооткритата функция на ензима фосфоглюкозоизомераза (Fgi) от *E. coli* да катализира дегликирането на белтъците. Това свойство на ензима открива широко поле за бъдещи изследвания. Тъй като Fgi е високо консервативен, авторите формулират хипотеза, че той може да действа като инхибитор на гликиране и при други живи организми.

Неензимно разграждане на ДНК

Предвид факта, че вещества с ДНК-разграждаща функция са с признат потенциал за приложение като антибиотици и химиотерапевтици, д-р Цековска е провела широко изследване с поредица от аленови киселини и субстрат суперспирална плазмидна ДНК. Получени са многообещаващи резултати за необратимо разкъсване на фосфодиестерна връзка и отсъствие на възстановяване на суперспиралната структура под действие на ензими. Механизмът на неензимно разграждане предстои да бъде изследван.

Нанотехнологии

Изследванията на д-р Цековска в областта на нанотехнологиите са свързани с изпълнението на задачите по международен проект, финансиран от програмата EU – Horizon 2020. Нейният принос е посветен на разработване на стратегия за групиране и оценка на риска на наноматериали (НМ) с цел – безопасното им прилагане в различни сфери. Проблемът, подлежащ на решаване е широкото разнообразие от НМ с уникални свойства, което затруднява индивидуалната оценка на тяхната токсичност за човека и околната среда. Като резултат от нейната работа е разработена и представена електронна платформа "Template Wizard", която дава надежден инструмент за изграждане на шаблони и целенасочено събиране и докладване на данни от научни експерименти. Този инструмент има голямо значение за унифициране и широко използване на

експериментални данни, генерирани от различни изследователи, с цел осигуряване спазването на Европейското законодателство, свързано с околната среда и здравето на човека и развитието на нанотехнологиите.

Други приноси

Д-р Цековска представя и някои свои обзорни публикации, посветени на гликирането на белтъци и съпътстващите изменения в тяхната биологична активност. В тях са включени и резултати от собствени изследвания. Един от обзорите се отличава с проявен широк интерес сред научната общност и висока цитируемост.

В процеса на работа е създадена уникална колекция от моноклонални антитела срещу продукти на напреднало гликиране с приложение както в научните изследвания, така и в биотехнологиите.

Заклучение: Представените от гл. ас. д-р Росица Цековска документи разкриват една богата научноизследователска дейност с отлични наукометрични показатели, които не само покриват, но и значително надхвърлят минималните критерии за заемане на академичната длъжност „доцент“, залегнали в ЗРАСРБ и Правилниците за приложение на Закона. Прави впечатление колко целенасочени и последователни са проведените от кандидатката изследвания. Получените резултати обогатяват познанието за процесите, протичащи с белтъците след техния синтез и очертават някои рискове за качеството на продуктите на биотехнологиите. Същевременно, те имат и широк потенциал за приложение в редица области като терапия с продукти от рекомбинантни технологии, идентифициране на нови маркери за развитие на патологични процеси и др. Силен тласък в развитието на научната кариера на д-р Цековска е участието ѝ в проект по програма Хоризонт -2020. Нейната дейност по проекта е довела до програмна платформа, тясно свързана с безопасността на наноматериалите, което разширява и обогатява сферата на научните ѝ интереси. Без съмнение, кандидатката е учен с големи възможности за бъдещи изследвания и отлични перспективи.

Въз основа на изложеното по-горе, убедено препоръчвам на почитаемото Научно жури да присъди на д-р Росица Георгиева Цековска академичното звание „доцент“ по специалност „Молекулярна биология“ от Професионално направление 4.3. „Биологически науки“.

12.11. 2025 г.

Рецензент:

/проф. М. Димитрова/