

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,
ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ
Вх. №: 100
15.04 2022 г.
СОФИЯ

До Председателя на Научно жури
определено със заповед
№ РД-09-07/07.02.2022 г.
на Директора на ИЕМПАМ-БАН
София

РЕЦЕНЗИЯ

По конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент“ по професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина, научна специалност 04.03.06 „Патология на животните“, за нуждите на секция „Патология“ при Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ), обявен в ДВ изв.бр. 107/16.12.2021 г. с единствен кандидат гл. ас. д-р Катерина Станимирова Димитрова.

Изготвил: чл.-кор. Христо Миладинов Найденов, от Института по микробиология „Стефан Ангелов“ при БАН с компетентност по инфекциозна микробиология, молекулярна биология, имунология, епизоотология, експериментални животински модели.

Декларирам, че не съществуват условия за конфликт на интереси между мен и кандидата гл. ас. д-р Катерина Станимирова Димитрова по смисъла на ал. 1, точки 2а, 3, 4 и 5 от ДР на ЗРАСРБ. Предоставените ми документи по конкурса за изготвяне на рецензия са коректно подготвени и съответстват на ЗРАСРБ и на Правилника за неговото приложение в ИЕМПАМ-БАН.

1. Кратки биографични данни и характеристика на научните интереси на кандидата.

Кандидатът за академичната длъжност „Доцент“ гл. ас. д-р Катерина Станимирова Димитрова е родена през 1979 г. и е завършила висше образование през 2005 г. в Лесотехническия университет в гр. София, Факултета по ветеринарна медицина с образователно-квалификационна степен „Магистър“ и професионална квалификация „Ветеринарен лекар“. През 2015 г. защитава успешно дисертация на тема „Патоморфологични и имунологични проучвания при пилета, експериментално третирани с фумонизин В1“ и придобива образователната и научна степен „Доктор“. В последвалите години

д-р Димитрова надгражда своя научно-изследователски опит в областта на клетъчната биология, морфология и клиничната и експериментална патология и инфектология. Много положителен ефект върху найното професионално развитие оказват и проведените специализации в чуждестранни научни звена в Германия (Института по медицинска имунология, Берлин) и Италия (Университета на Павия).

Всички тези накратко представени биографични данни свидетелстват за формирането на трайни научни интереси в актуални биомедицински направления и очертават ясно профила на д-р Димитрова като перспективен изследовател в областта на цитопатологията, експерименталната онкология и имплантологията.

2. Общо описание на представената научна продукция.

В настоящия конкурс кандидатът представя общо 53 научни публикации в специализирани научни издания, които се разпределят както следва: журнални статии в списания индексирани в WoS, Scopus, ERIH+ общо 31, и статии в списания неиндексирани в WoS, Scopus, ERIH+, тематични сборници, вкл. сборници от международни и национални научни форуми – 22.

Особено впечатление правят публикациите в списанията European Polymer Journal, Biomedicines, Viruses, Materials Science and Engineering: C, Acta Biomaterialia и др. Подчертано водещо е участието на д-р Димитрова в представените научни трудове - в 18 тя е водещ автор, в 9 е втори автор, в 16 трети и т.н. Към научните активи следва да се добави и сериозното участие на кандидата с общо 61 презентации на научни форуми, 55 от които в национални научни форуми, включително и национални с международно участие и 6 в международни научни прояви.

3. Оценка на научно-изследователската и научно-приложната дейност.

Цялостната изследователска работа на д-р Катерина Димитрова е съсредоточена основно върху търсенето и създаването на нови подходи и стратегии за диагностика и терапия на редица инфекциозни и неинфекциозни заболявания, както и за изясняване на факторите и механизмите отговорни за

инициирането и развитието на съответните патологични процеси. Много професионално и прецизно тя използва утвърдени експериментални клетъчни линии (туморни и нормални), както и животински модели за оценка на биологичната активност (антитуморна, бактерицидна, противопаразитна, имуномодулираща и др.) и разкриване механизма на действие на редица изследвани природни и синтетични продукти. Получените оригинални научни резултати са в основата на множество приноси имащи фундаментално и научно-приложно значение.

В едно от научно-изследователските направления са изследвани биологичните свойства на редица растителни екстракти и продукти от хемолимфата на безгръбначни животни в *in vitro* и *in vivo* условия. Доказано е, че екстрактите на растението *Cotinus coggygia* (обикновена смрадлика) имат най-ясно изразен антипролиферативен ефект и са потенциален терапевтичен агент при случаи на карцином. Най-ниска токсичност, съпроводена с тъканно-протективна активност е установена при етил ацетатният екстракт от листата на *C. coggygia* (публикации №№ 15, 20, 23, 28). Перспективни за разработване на нови терапевтични средства за лечение на карцином на пикочния мехур са и субединиците α -NaH и β c-H1H на хемоцианини, изолирани от охлювите *Helix aspersa* и *Helix lucorum* (Публикация № 18).

Прецизен цитоморфологичен анализ на третирани с хемоцианини клетки от линията HT-29 установява, че наблюдаваните антитуморни ефекти от слузта на *Helix aspersa* и α -NaH са свързани с индуциране на апоптоза в туморните клетки, което разкрива потенциал за разработване на нови терапевтични средства за лечение на колоректален карцином (публикация № 14). Антипролиферативна активност, доказана *in vitro* чрез апоптотична клетъчна смърт в HeLa клетки има и каротеноида астаксантин, екстрахиран от микроводорасли от вида *Coelastrella* BGV (публикация № 27).

В това направление са изследвани в *in vitro* и *in vivo* условия и биологичните свойства на редица синтетични продукти. В серия от изследвания е проучен ефектът от прилагането на неорганични или органични съединения на цинк и желязо в комбинирани фуражи за промишлено отглеждане на бройлери, както и концентрациите при които не се наблюдават странични

ефекти (публикации №№ 2, II-6, II-7). Най-високо тегло в края на периода е наблюдавано при пилетата бройлери третирани с цинков метионат (Zn-Met) 60 ppm – 2,013 kg спрямо птиците третирани с железен метионат, железен сулфат, и цинков сулфат хептахидрат.

Изследвания върху еруфозин (синтетичен алкилфосфохолинов аналог, наречен еруцилфосфо-N,N,N-триметилпропиламониум, ErPC3) разкриват значителен противотуморен ефект на модел хамстери с индуциран миелоиден тумор на Графи (публикация № 19), изразяващ се в инхибиране на туморния растеж, потискане на метастатичната активност и удължаване на средното време на преживяване на тумор-носещите хамстери. С голямо медицинско значение и актуалност са изследванията върху диабетен миши модел на новосинтезирани мултифункционални хидрогелове на базата на тиолирана хиалуронова киселина (HA-SH) и биоактивни сребърно-лигнин наночастици (Ag@Lig NPs) за лечение на хронични рани. Посредством инхибиране на ензимите миелопероксидаза и матрични металопроотеинази, отговорни за хронифицирането на раната, както и след освобождаване на антимикробно действащото сребро в отговор на повишената хиалуродиназна активност свързана с инфекцията, се постига пълно регенериране на тъканите и възстановяване на целостта на кожата (публикация № 25). В тази насока са и изследванията върху поли(карбоксибетаин метакрилат) хидрогелове, които се характеризират с висока абсорбираща способност при набъбване в солеви разтвори и разкриват голям потенциал като превръзки за силно секретирещи хронични рани. Хидрогелове не проявяват цитотоксичност и предотвратяват образуването на биофилм от *S. aureus* (публикация № 16).

Антимикробна и антибиофилм образуваща активност е доказана и при наночастици от цинков оксид (ZnO NPs), нанесени върху силиконови уринарни катетри в 7 дневен модел на заек. Резултатите от клиничните, хематологичните и хистологичните изследвания на органите на отделителната система показват, че тази стратегия би могла успешно да се прилага в клиничната практика за превенция и контрол на свързаните с катетър инфекции на уринарния тракт (публикация № 24). С потенциал за приложение в хирургията и стоматологията са и данните за биосъвместимост на полимерни хидрогелове (β -трикалциев

фосфат импланти лигирани с Zn/Mg, полицвистерйонни хидрогелни системи и др.) (публикации №№ 12, II-9, II-10).

Втори важен акцент в научните изследвания на д-р Димитрова са патологичните и клинични аспекти на инфекциозни, неинфекциозни и паразитни заболявания при хора и животни. В обширно проучване върху сто пациенти с автоимунен тиреоидит след тиреоидектомия е изследвана ролята на човешкия херпесвирус-6 (HHV-6) за развитието на това автоимунно заболяване. Посредством RT-PCR с три различни HHV-6 генни мишени (U79/80, U51 и U12) се доказват маркери за активна инфекция, а чрез имунофлуоресцентна микроскопия за експресия на HHV-6 антигена и хемокина RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted) в тъканта на щитовидната жлеза се доказва, че HHV-6 може да перзистира в тироцитите и да взаимодейства с този хемокин (публикации №№ 6, II-13, II-14, 17).

Теренни проучвания върху BLV (Bovine leukemia virus) и HTLV1 (Human T-lymphotrophic virus type 1), принадлежащи към род Deltaretrovirus, сем. Retroviridae, установяват способност за кръстосана имунна реакция при хора и говеда. Освен това е доказано, че BLV заразява също зайци и плъхове, третирани с пълна кръв или серум получени от левкозни крави, което прави тези два вида лабораторни животни и особено плъховете подходящ модел за изследване на левкемогенезата, дължаща се на BLV/HTLV инфекции. (публикации №№ 1, II-1, II-2).

Ултраструктурни и имунохистохимични проучвания върху телета с коронавирусен пневмоентеритен синдром разкриват някои особености от патогенезата на заболяването, както и моноинфекция с корона вирус при 20% от животните, а в останалите 80 % от случаите се доказва коинфекция с други патогени – говежди ротавирус, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* и *Cryptosporidium parvum* (публикация № 9).

Задълбочени и оригинални са изследванията на д-р Димитрова и върху причинителите на редица паразитози. Използвайки съвременни имунохистохимични и молекулярно биологични методи (маркиране със златни наночастици конюгирани с лектини, RT-PCR и др.) е проследена динамиката и разпределението на *Trichinella spiralis*, както и експресията на ензими от

семејството на сиалилтрансферазите по време на мускулата фаза на трихинелозата (публикации №№ 8, 10, II-12). С важен принос за патогенезата, клиничното протичане и терапијата са проведените истражувања върху различни паразитози, причинявани од родовите *Metastrongylus*, *Passalurus*, *Nematodirus*, *Eimeria* и видовите *Ascarops strongylina*, *Macracanthorhynchus hirudinaceus*, *E. magna*, *E. media* и *E. perforans* при домашни животни и дивеч (публикации №№ 11, II-18). Оригинални по свој карактер са и микотоксикологичните истражувања односно влијанието на фумонизин B1 (FB1) и дезоксиниваленол (DON) върху имунната система на пилета. Дополнени со хистологични и ултраструктурни истражувања на лимфоидните органи е докажано, че приложените во естествени концентрации на FB1 и DON, и особено нивната комбинација, влијаат структурата и функцијата на лимфоцитите, макрофагите и органите на имунна система, како и здравото и имуниот статус на домашните птици како цело, со възможен неблагоприятен икономически резултат (публикации №№ 3, II-3).

Владеејќи отлично основите и възможностите на редица молекуларно биологични, биохимични, имунологични, клетъчно биологични, вирусологични, хистопатологични, морфологични и др. методи са направени научни приноси со фундаментално значење за промишленото животновъдство и дивечовъдство, опазването на здравото на хора и животни, и безопасноста на храните (публикации №№ 21, 22, 26, 29, 30, II-20, II-21).

4. Отражение на научната дейност на кандидата во българската и чуждестранната литература.

Целенасочената и активна научно-истражователска дейност на кандидата върху актуални въпроси од областа на биомедицината е намерила одзвук сред научната общественост у нас и во чужбина. Трудовете на кандидата са цитирани 44 пъти, което свидетелства за проявен истражователски интерес към публикуваните резултати. Седва да се отбележи, че работите се цитират предимно од чуждестранни автори (41 цитирания) и во публикации од престижни меѓународни списания со висок импакт фактор.

5. Участие в изпълнение на изследователски проекти и договорни задачи.

Активната изследователска дейност на д-р Димитрова определя и нейната ползотворна работа по общо 23 изследователски проекта, в 11 от които е ръководител на работни групи. Важна роля за нейното професионално развитие оказва участието ѝ в два проекта по Оперативните програми на структурните фондове на ЕС „Подкрепа за развитието на докторанти, постдокторанти, специализанти и млади учени“ и „Изграждане и развитие на млади висококвалифицирани изследователи и преподаватели за иновативни интердисциплинарни изследвания от полза за биомедицината“. Значимо е участието ѝ в проекти с български (общо 3) и чуждестранни университети – 5 проекта. Активно е участието на д-р Димитрова в 3 проекта финансирани от Фонд „Научни изследвания“ при МОН на Р България и 4 проекта финансирани от бизнеса. Успешно е изпълнявала и изследователски задачи и в един проект по 7 Рамкова програма на ЕС, един по COST ACTION No 15111 и два по двустранното международно сътрудничество в рамките на междуакадемични договори и споразумения на БАН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Цялостната шестнадесетгодишна изследователска дейност на д-р Димитрова е целенасочена, възходяща и свързана с усвояването и прилагането на широк набор от съвременни методи за проучване на експериментални или клинични случаи на инфекциозни, неинфекциозни, онкологични и токсикологични заболявания при човека и животните. Представената от кандидата цялостна научно-изследователска дейност е не само значима и актуална, но и надеждна платформа за повишаване на диагностичния капацитет и експертен потенциал на ИЕМПАМ. Придобитият опит, активната и ползотворна работа в посочените по-горе области (които и понастоящем са във фокуса на научните търсения и професионални интереси), несъмнено ще допринесат за по-ефективната терапия и превенция на посочените по-горе заболявания.

Доказаните изследователски умения на д-р Димитрова са надеждна платформа и гаранция за успешна научно-изследователска дейност в областта

на биомедицината и за в бъдеще. Покривайки напълно минималните изисквания на ЗРАСРБ, както и изискуемите критерии на Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей при БАН, и предвид всички посочени по-горе аргументи предлагам на уважаемото научно жури да присъди на гл. ас. д-р Катерина Станимирова Димитрова академичната длъжност „Доцент“ по професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина, научна специалност 04.03.06 „Патология на животните“, за нуждите на секция „Патология“ при Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей.

15.04.2022 г.

София



чл.-кор. Христо Найдeнски, дvmн