

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ	
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ	
Вх. №	104
	19.04
	2022 г.
СОФИЯ	

Рецензия

на проф. д-р **Ивайло Стефанов Стефанов**, д-р, Медицински факултет, Тракийски университет, ул. „Армейска“ 11, 6000 гр. Стара Загора, член на Научно жури на конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ по Заповед № РД - 09-07 / 07.02.2022 г. на Директора на Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) при БАН, София.

Относно: Провеждане на конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ по научна специалност „Патология на животните“ с шифър 04.03.06, в Област 6. Аграрни науки и ветеринарна медицина, професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина.” обявен в ДВ, брой 107 от 16. 12. 2021г. за нуждите на секция „Патология“ при ИЕМПАМ – БАН.

Депозирани са материали за участие в конкурса единствено от главен асистент д-р Катерина Станимирова Димитрова, секция „Патология“, ИЕМПАМ – БАН, София.

Представеният от кандидата комплект от материали е в пълно съответствие с националните нормативни изисквания за заемане на академични длъжности и с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности към ИЕМПАМ – БАН.

I. Кариерен профил на кандидата

Главен асистент д-р Катерина Станимирова Димитрова завършва ветеринарна медицина през 2005г. във Ветеринарномедицинския факултет при ЛТУ – София с придобита квалификация „Магистър по Ветеринарна медицина“. През 2005г., тя постъпва в ИЕМПАМ – БАН на длъжността технически сътрудник, след което е назначена на длъжността н.с. 3 степен, която изпълнява до 2010г. През периода 2010-2022г., кандидатът заема последователно длъжностите асистент и главен асистент. През 2015 г., гл. ас. д-р Катерина Станимирова Димитрова придобива образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност „Патология на животните“ след защита на дисертационен труд на тема „Патоморфологични и имунологични проучвания при пилета, експериментално третирани с фумонизин В1“.

Кариерното израстване на кандидата включва активна научноизследователска работа в няколко основни морфологични направления: проучвания в областта на патологични и клинични аспекти на заболявания при хора и животни от заразно и незаразно естество, изследване на биологичната активност и безопасността на новосинтезирани, наноструктурирани материали или природни продукти, чрез комплексен *in vitro* и *in vivo* подход, с цел медицинското им прилагане, изследвания в областта на цитопатологията, експерименталната онкология и имплантология.

Важна част от кариерното развитие на д-р Димитрова представлява участието ѝ в 23 изследователски проекти, финансирани от Фонд „Научни изследвания“, ОП за развитие на човешките ресурси, COST програма, договори с национални и чуждестранни фирми и университети. Усилията на кандидатът са насочени към разработване на нови подходи и стратегии за диагностика и терапия, както и изясняване на факторите и механизмите отговорни за иницирането и развитието на болестните процеси.

Прави впечатление, че д-р Димитрова е усвоила различни класически и съвременни методи за провеждане на научни изследвания, които гарантират прецизни резултати, позволяват задълбочен анализ и извеждане на оригинални приноси, които са не само с фундаментален, но и с научно-приложен характер.

Към тези методи се причисляват цитологични методи (BALB/c 3T3 NRU-тест за определяне на цитотоксичност, MTT Dye Reduction assay -тест за определяне на антипролиферативен ефект, Тгуран blue тест, флуоцитометрични изследвания; флуоресцентни методи: цитоморфологични проучвания на нормални и туморни клетки след двойнофлуорохромиране с акридин оранж и пропидиев йодид, оцветяване с DAPI, Annexin V-FITC и пропидиев йодид (PI). Извършвани са клинични *in vivo* изследвания на различни по вид лабораторни животни, използван е стандартен метод за изследване на кръвната картина и биохимията на кръвта като част от диагностиката на заболяванията. Извършвани са още, класически и съвременни методи за светлинно и електронномикроскопско изследване на тъкани и органи, имуноцито- и хистохимия, имунофлуоресценция и др. Важно е да се отбележи, че хистохимичните изследвания се извършват върху различен хистологичен или цитологичен материал: трупен, животни и хора, следоперационен, отпечатьци, намазки, тъканни и клетъчни култури.

Усвояването на статистически методи за обработка на данните позволява на кандидата задълбочена интерпретация на резултатите от научните му изследвания, подробен сравнителен анализ на наличните литературни източници и формулиране на важни изводи.

Получените оригинални научни резултати са публикувани в реномирани международни списания.

II. Общо описание на представените материали по конкурса

Главен асистент д-р Катерина Димитрова е представила за участие в конкурса общо 53 публикации в пълен текст на български и английски език и дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“. От тях, 31 статии са отпечатани в реферирани списания, като 18 са публикувани в списания с IF (някои от които с много висок $IF = 7.328, 8.947$), а 7 - в списания със SJR. Личният принос на кандидата в научни изследвания се откроява с участието му в 18 публикации, където е водещ автор, а в 8 публикации е на второ място.

Приложен е списък с 44 цитирания в български и чужди специализирани списания.

Гл. ас. д-р Катерина Димитрова е участвала в изпълнението 23 научноизследователски проекта (финансирани от ФНИ на МОН, договори с висши учебни

заведения и фирми в страната и чужбина, по Европейски програми и др.), на един от които е Ръководител.

Участвала е в 61 национални и международни Научни форуми, 6 от които в чужбина и 55 в страната. Повечето от научните разработки са представени като доклади, а в 25 от презентациите е първи автор.

Представен е списък от 12 специализирани курсове за усвояване прилагането на различни методи на изследвания, които кандидатът уверено прилага в своите научни проучвания.

Двете специализации, съответно в Италия, гр. Павия, "Training school on-omics and bioinformatics in ME/CFS research", Department of Earth and Environmental Sciences, University of Pavia, COST action CA15111. 14. и в Германия, гр. Берлин, "Summer school for translational research in ME/CFS", Institute Medical Immunology, Charite Campus Virchow Klinikum, COST action CA15111 дават възможност на кандидата да усъвършенства знанията и уменията си в извършването на научни изследвания.

Оценка на научните трудове на кандидата

Д-р Катерина Димитрова е приложила много добре подготвена подробна справка за приносите от научните трудове, която точно отразява постиженията ѝ в отделните научни направления с фундаментално и научно-приложно значение. Основните научни приноси на кандидата са свързани със:

- *Проучване биологичната активност на природни и синтетични продукти:*
 - Установен е антипролиферативния и терапевтичен ефект на екстрактите на *Cotinus coggygia* при случаи на карцином при експериментални животни.
 - След извършен *in vitro* анализ на антинеопластичния потенциал на хемоцианини, изолирани от *Rapana venosa*, *Helix aspersa* и *Helix lucorum* -(NaH -общ; NiH -общ) и техните структурни субединици ($\beta\text{c-NaH}$; $\alpha\text{-NaH}$; $\beta\text{c-NiH}$; $\alpha\text{-NiH}$), слез от *Helix aspersa* в различни туморни клетъчни линии и ефектите им върху клетъчната жизнеспособност и пролиферативната активност са установени значителни антитуморни ефекти на субединиците $\alpha\text{-NaH}$ и $\beta\text{c-NiH}$. Резултатите от тези изследвания биха могли да допринесат за разработване на по-ефективни терапевтични средства за лечение на колоректален карцином
 - Установено е, че каротеноидите (астаксантин) от *Coelastrella* sp. BGV микроводорасли имат антипролиферативна активност и предизвикват апоптотична клетъчна смърт в HeLa клетки *in vitro* и потенциален антинеопластичен ефект.
 - Установен е значителен противотуморен ефект на синтетичния алкилфосфохолин еруфозин върху Графи миелоиден тумор, характеризиращ се с намаляване на трансплантируемостта, инхибиране на туморния растеж, потискане на метастатичната активност и удължаване на средното време на оцеляване на тумор-носещите хамстери.

. Изследванията върху новосинтезирани мултифункционални хидрогелове за лечение на хронични рани на тиолирана хиалуронова киселина (HA-SH) и биоактивни сребърно-лигнин наночастици (Ag@Lig NPs) показват, че при модел на диабетна мишка тези гелове водят до пълно ремоделиране на тъканите и възстановяване на целостта на кожата. Посочените ефекти на хидрогелове ги определят като надеждни средства за лечение на хронични рани.

- Резултатите от клиничните, хематологичните и хистологичните изследвания на органите на отделителната система показват, че нанофункционализацията на катетри с хибридни покрития, включващи наночастици от цинков оксид свързани с ензим амилаза е важна стъпка в посока превенция и контрол на свързаните с катетър инфекции в клиниката.
- *Проучване на патологични и клинични аспекти на заболявания при хора и животни от заразно естество*
 - Светлинномикроскопско и електронномикроскопско изследване на ролята на човешкия херпесвирус-6 (HHV-6) при развитие на аутоимунен тиреоидит (АИТ). Обърнато е внимание на възможното участие на HHV-6 генна експресия, кодираща имуномодулиращи протеини U12 и U51 в развитието на АИТ и тяхната роля в модулирането на сигнализирането на хемокините..
 - след извършени pPCR за откриване на последователността на HHV-6 в ДНК проби, RT-PCR с три различни HHV-6 генни мишени (U79/80, U51 и U12), имунофлуоресцентна микроскопия за експресията на HHV-6 антигена и RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted) в тъканта на щитовидната жлеза, е установено, че HHV-6 може да персистира в тироцитите и да взаимодейства с RANTES. Високата експресия на този хемокин в щитовидната жлеза при активиране на HHV-6, вероятно подпомага развитието на АИТ.
 - Установено е, че BLV заразява животни от различни видове (зайци и плъхове, третирани с пълна кръв или серум, получени от левкозни крави), включително инфектира *in vitro* човешки клетки. Тези резултати са подкрепени и от сравнителни изследвания на хематологични показатели при BLV инфектирани животни и пациенти на УСБАЛ по онкология ЕАД София с Т-клетъчна лимфоидна левкемия.
 - Установени са някои особености в патогенезата на пневмоентерит при телета. След антигенно и вирусно диагностициране за различни патогени, чрез Multiscreen Ag ELISA, говежди респираторен и Pulmotest респираторен тетра 6 ELISA кит за антигенна диагностика (BoHV-1, BVDV, BRSV и BPI-3 сандвич тест на тъканни лизати) (BIOX Diagnostics, Белгия) и Rainbow calf scour 5 BIO K 306 за откриване на Bovine Rotavirus, Coronavirus, Escherichia coli F5, Cryptosporidium parvum и Clostridium perfringens в изпражнения на 20% от животните с пневмоентерит е идентифицирана самостоятелна

коронавирусна инфекция, а в останалите 80 % от случаите - коинфекция с други от посочените патогени.

- Важен принос е установяването на парвовирус B19 (B19) в епителни HOS TE85 клетки, като вирусната геномна ДНК е установена в HOS клетки по време на 3-11 пасаж. Дори в заразените клетки са открити експресия на B19 VP1 и NS1 иРНК и наличието на VP1/VP2 белтъци. При висока доза (5000-8000 вирусни генома/клетка) на 6-ия ден след инфекцията, авторите отчитат масивна клетъчна смърт, като електронно-микроскопските изследвания показват, че цитопатичните ефекти са свързани с настъпила апоптоза в HOS.
- Предоставени са ценни данни за клиничните и патологичните аспекти на остри бактериални инфекции с екзогенен и ендогенен произход при екзотични животни.
- Установено е разпределението на експресията на сialiлирани гликопротеини в клетъчните компартаменти по време на мускулата фаза на трихинелоза, чрез използване на електронномикроскопски (маркиране със златни наночастици, конюгирани с лектини), хистохимични (лектинова хистохимия на парафинови срези) и имунохистохимични методи.
- Проведени са редица паразитологични, клинични и патоморфологични изследвания на различни паразитози (*Metastrongylus* spp., *Ascarops strongylina*, *Macracanthorhynchus hirudinaceus*, род *Passalurus*, род *Nematodirus* и протозои от род *Eimeria* представен от видовете *E. magna*, *E. Media* и *E. perforans*), при домашни животни и дивеч.
- *Проучване патологични и клинични аспекти на заболявания при хора и животни от незаразно естество:*
 - Патоморфологични и имунологични проучвания при пилета, експериментално третирани с фумонизин B1, където д-р Катерина Димитрова умело използва ултраструктурни и имуноцитохимични методи за определяне както на ултраструктурните промени във важни имунни органи така и на вътреклетъчната локализация на фумонизин B1 в DEC 99 клетки. Прецизно извършените клиничните, имунологичните и патоанатомичните изследвания позволяват да се направи задълбочена патологична характеристика на фумонизинтоксикозата при птици. Важен принос са установените цитопатични ефекти на FB1 и DON (чрез количествени и качествени методи) върху нормални и туморни клетки: BALB/c 3T3, DEC 99, MDA-MB-231, MCF-7 и Hela и е установена вътреклетъчната локализация на FB1, чрез имунозлатно маркиране и трансмисионна електронна микроскопия.
 - Проучени са хистологичните промени при морски свинчета, третирани с норсесквитерпен гликозид птаквилонид, изолиран от растението (*Pteridium aquilinum* L. Kuhn), който се смята за основен етиологичен агент.

- Сравнително са проучени лобуларни и дуктални карциноми на млечна жлеза при котки, кучета и хора и е представен случай на рецидивиращ постваксинален фибросарком при котка. Авторите задълбочено описват факторите и механизмите, отговорни за иницирирането и развитието на неопластичните процеси и тяхната морфологична характеристика.

При запознаване с научноизследователската дейност на кандидата прави впечатление широкия набор от усвоени методи, включващи молекулярно биологични, биохимични, имунологични, клетъчно биологични, вирусологични, хистопатологични и морфологични методи за проучване и интерпретиране на експериментални или клинични казуси, на различни нива на структурна организация от макроскопско до ултраструктурно ниво и ниво наночастици.

Част от професионалното развитие на д-р Катерина Димитрова включва 170 часа преподавателска дейност под формата на проведени курсове на обучение, както и съдействие при разработването на дисертационен труд или дипломна работа и запознаване с теми в областта на биомедицината на ученици от различни училища, дипломанти, докторанти и учени към ЛТУ, Тракийски университет, Агенция по безопасност на храните, студенти и докторанти на Rīga Stradiņš University, Латвия.

Кандидатът е изпълнил и надвишил много от изискуемите критерии на ИЕМПАМ – БАН за заемане на академичната длъжност „доцент“:

„Група от показатели	Съдържание	Доцент	Гл. ас. д-р Катерина Димитрова
A	Показател 1	50	50
B	Показател 4	100	100.5
Г		200	231
Д		50	80
Сума от показатели A, B, Г и Д		400	461.5

III. Критични бележки и препоръки

Нямам забележки по представените научни трудове и материали.

IV. Заключение

Кариерното развитие на гл. ас. д-р Катерина Димитрова, наукометричните ѝ показатели, приносите от научноизследователската ѝ дейност напълно съответстват на изискванията посочени в Закона за развитие на академичния състав в Република България и в Правилника на ИЕМПАМ – БАН, София за заемане на академичната длъжност „доцент“.

Д-р Катерина Димитрова е изграден изследовател, провеждащ задълбочени научни изследвания, с устойчиво кариерно развитие и с оригинални приноси в патологията.

Натрупаният богат професионален опит определя кандидата не само като успешен изследовател, но и като ръководител на научноизследователски екипи и докторанти.

По тези причини, убедено давам своята **положителна оценка** на главен асистент д-р Катерина Станимирова Димитрова и **препоръчам** на членовете на уважаемото научно жури да подкрепят избора ѝ за заемане на академичната длъжност „доцент“ по научна специалност „Патология на животните“ с шифър 04.03.06, в Област 6. Аграрни науки и ветеринарна медицина, професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина,” към секция „Патология“ при ИЕМПАМ – БАН, София.

Изготвил рецензията:



/проф. д-р Ивайло Стефанов, д-р/

18.04.2022г.