

РЕЦЕНЗИЯ

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
И-Т ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА МОРФОЛОГИЯ,
ПАТОЛОГИЯ И АНТРОПОЛОГИЯ С МУЗЕЙ
Вх. № 439
03.09.18
СОФИЯ

от проф. д-р Паскал Тодоров Желязков, д-р - Национален диагностичен научноизследователски ветеринарномедицински институт (НДНИВМИ) - гр. София, избран за член на Научно жури и рецензент на основание решение на Научния съвет на ИЕМПАМ - БАН от 04.06.2018 г. и Заповед № РД-09-35 от 06.06.2018 г. на Директора на ИЕМПАМ – БАН.

ОТНОСНО: конкурс за заемане на академичната длъжност „Професор” , научна специалност „Паразитология и хелминтология” (шифър 01.06.19) към секция „Експериментална паразитология“ на Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей (ИЕМПАМ) - БАН, обявен в ДВ, бр. № 37/04.05.2018 с кандидат доц. Светлозара Любомирова Петкова, доктор, от секция „Експериментална паразитология“ на ИЕМПАМ - БАН.

1. Кратки биографични данни и професионално израстване на кандидата

Доцент Светлозара Петкова, доктор, е родена на 21.06.1968 г. През 1992 г. се дипломира със специалност „Биохимия и микробиология” към Биологически факултет на СУ „Св. Климент Охридски” (Диплома № 115035 от 19.05.1992 г.). Научната си кариера започва през 1996 г. в ИЕМА - БАН, секция „Клетъчна диференциация“ като биолог-специалист. През януари 2000 г. е зачислена за задочен докторант към секция „Имунология” на ИЕПП – БАН. През 2005 г. е назначена за биолог – специалист към секция „Имунология“ на ИЕПП - БАН. След успешно защитена дисертация на тема „Липозомна терапия и имунодиагностика на трихинелозата” (Диплома № 30139/09.01.2006 г.) е научен сътрудник I степен в секция „Имунология” на ИЕПП-БАН (до 01.07.2010 г.). Тя е главен асистент в секция „Паразитология” на ИЕМПАМ-БАН от 01.07.2010 г. - до март 2013 г. когато заема академична длъжност доцент в същата секция. От м. септември 2017 г. е завеждащ секция „Експериментална паразитология“. В периода от декември 2014 г. до февруари 2018 г. е и. д. заместник директор на ИЕМПАМ, а от 01.02.2018 г. до момента е Директор на ИЕМПАМ-БАН.

Общият ѝ трудов стаж е повече от 22 години. Има дългогодишно и изключително ползотворно научно сътрудничество с проф. Едоардо Поцио от Световната референтна лаборатория по трихинелоза в Рим, Италия както и колеги от Русия, Македония и Египет.

Още в самото начало искам да подчертая актуалността и значимостта на научната проблематика по която работи доц. Петкова. Трихинелозата е хелминтозооза с важно значение за общественото здраве и производството на безопасни продукти от свинско и дивечово месо. Независимо от въведените строги мерки за контрол в ЕС по отношение на борбата с трихинелозата България се нарежда на второ място след Румъния по инвазии с трихинелоза при домашни свине.

2. Описание на представените материали по конкурса и наукометрия

Комплектът от документи за участие в конкурса за „професор”, представен от доц. Светлозара Петкова, на хартиен и електронен носител включва:

ПАПКА № 1: Заявление за участие в конкурс, копие от обявата в ДВ бр. 37/04.05.2018 г., копие от диплом за завършено висше образование, копие на диплом за придобиване на образователната и научна степен „доктор“, копие на диплом за придобиване на академично звание доцент и справка за трудов стаж.

ПАПКА № 2 включва автобиография по образец на ЕС с приложения: Справка за научни приноси, списък на научните трудове и IF, списък на участия в научни

форуми, списък на забелязани цитирания, проектна дейност, образователна дейност, НЖ и рецензии и административна дейност.

Копия от научни публикации за участие в настоящия конкурс.

Материалите са изчерпателни, отлично систематизирани, подредени и представени. От тях е видно, че доц. Петкова отговаря напълно на изискванията за заемане на академичната длъжност „професор“, залегнали в ЗРАСРБ, както и правилата определени за заемане на тази академична длъжност в ИЕМПАМ-БАН.

Доц. Светлозара Петкова е представила списък на научните си публикации 69 на брой, към който акуратно са подредени самите трудове. Видно е, че научната работа на кандидатката е интензивна и равномерно разпределена през годините. В настоящия конкурс тя участва с 35 научни публикации. Прави впечатление, че всяка работа е резултат от добре обосновани и прецизно изпълнени опитни постановки довели до оригинални и конкретни резултати. Представен е списък от 61 участия с резюмета и доклади на научни форуми, които не са публикувани изцяло, като за настоящия конкурс броят им е 18. Предоставена е коректна справка на общия и индивидуален IF по настоящия конкурс. Представен е списък на 75 цитирания.

Доц. Светлозара Петкова е участвала общо в 18 проекта с различно финансиране в периода от 2007 г. до момента. Дванадесет проекта са с национално финансиране от НФНИ, бюджетна субсидия на БАН, МУ- София, програма за подпомагане на млади учени в БАН, ЕБР, договор за сътрудничество с Македония.

Към момента Петкова е участник в четири проекта, които са текущи. Прави впечатление, че доц. Петкова с опита си подпомага млади учени и предоставя материали и методики, чрез които се реализират научни проекти и са защитени няколко дисертации.

3. Основни приноси и оценка на научната и научно-приложна дейност

Научните приноси на доцент Светлозара Петкова, доктор, са в областта на паразитологията. Те са резултат от задълбочени експериментални изследвания на системата паразит – гостоприемник в продължение на повече от двадесет години.

Получените резултати от доц. Петкова разкриват нови възможности за определяне на видовата специфичност, имунодиагностиката, терапията и профилактиката както при трихинелозата, така и при други зоонози. В своите експериментални изследвания тя борави с широк диапазон от методи, умело прилага както класически така и съвременни биохимични и морфологични методи (PCR, PAGE, изоелектрофокусиране, имунохистохимия, сребърна импрегнация, електронна и светлинна микроскопия и др.).

Чрез иновативен подход и новаторско мислене са разработени и приложени методи за таксономия, диагностика и терапия на трихинелоза, приложими и за други хелминтози и паразитози.

Представените приноси са конкретни, точни и добре формулирани, като отразяват научната работа на кандидатката в три последователни периода

Научни приноси свързани с придобиването на образователната и научна степен „доктор“

Дисертационният труд на доц. Петкова е посветен на разработване и приложение на нови методи за скрининг, диагностика и терапия на мускулна фаза на трихинелоза.

Създадени са диагностични методи за скринингови полеви изследвания и лабораторна диагностика на трихинелоза.

Разработени са нови липозомни антитрихинелни средства на база мебендазол и албендазол, които се отличават с по-висока терапевтична ефективност в сравнение с рутинно използваните при експериментална мускулна трихинелоза.

Проведени са патохистологични изследвания и получените резултати позволяват да се визуализира степента на деструкция на паразита и потвърждават по-добрата ефективност на действие на липозомните средства при лечение на мускулна трихинелоза.

Научни приноси свързани с придобиването на академичното звание „доцент“

В този раздел приносите са коректно групирани и систематизирани в следните направления: **Таксономия**, **Имунодиагностика и терапия на модели на трихинелоза и ехинококоза**, **Биохимия и Морфология**. Приносите представени от доц. Петкова са оригинални, значими и отразяват научната и научно-приложната дейност на кандидатката. Ще маркирам приносите с изключително важно значение за изучаване и развитие на проблема с разпространение на трихинелозата в България.

За първи път в България е установен нов безкапсулен вид *T. pseudospiralis* (в мускулатура от диви свине и язовец), който циркулира сред дивеча в България. Този безкапсулен трихинелен вид заразява и птици, за разлика от всички капсулни трихинелни видове. С установяването му в България е извършено преосмисляне на диагностиката, профилактиката и борбата с трихинелозата при животните и човека.

Въведен е задължителен дигестивен метод на изследване, тъй като микроскопският метод не е достатъчен за установяването на този нов безкапсулен вид (7,8,25).

За първи път е установено началото на инвазиоспособността на африканския вид *T. nelsoni* - 23 ден след заразяването. Това е най-дългият период на начало на инвазиоспособност при всички трихинелни видове и е от голямо значение за лечението на хора в районите (Африка), където е разпространен този вид (15).

Изследвани са 24 трихинелни щамове от различни домашни и диви животни предизвикали трихинелозни епидемии сред хората (236 души) с методите на PCR, cross-breeding, ELISA, PHA и са установени видовете *T. spiralis* и *T. britovi*, които циркулират при домашни и диви животни в България. (9, 16).

Диагностицирани са 336 болни от ехинококоза хора чрез методите на ELISA, IHA, IFA и Western blot. Най-висока чувствителност е установена при индиректния хемаглютационен тест 94%, ELISA - 90,4% и IFA 89,6% (13).

Направен е мониторинг и оценка на ефективността на липозомна терапия и възстановяване на засегнатите органи върху експериментален модел на мускулна трихинелоза. Определени са клиничнолабораторните показатели, които достоверно могат да служат като критерии за ефективността на терапията и степента на възстановяване на засегнатите органи (26).

Проведени са серия от биохимични, генетични и имунологични изследвания на шест трихинелни изолата (ISS03, ISS13, ISS10, ISS02, ISS029, ISS035) с което е доказана принадлежността им към видовете *T. spiralis*, *T. pseudospiralis*, *T. nativa*, *T. britovi*, *T. nelsoni*, *T. murrelli*. Получените резултати могат да бъдат използвани за определяне на различни щамове и изолати на род *Trichinella* (10,18,23).

Методът за оцветяване със сребро на PAGE се прилага за първи път при представители на род *Trichinella*, като резултатите дават възможност той да се използва при изследване и установяване на видовата принадлежност (24).

Научни приноси след хабилитацията

В ИЕМПАМ от 2005 г. досега се поддържа Трихинелен модел: Шест трихинелни изолата: ISS03, ISS13, ISS10, ISS02, ISS029, ISS035, любезно предоставени от проф. Едоардо Поцио - световна референтна лаборатория по трихинелоза - Рим, Италия. Моделът се поддържа от доцент Петкова и нейния екип. Провеждат се изследвания и са получени доказателства за видовата характеристика на трихинелите в България, както и нови данни за досега известните трихинелни видове. Чрез успешна колаборация и многобройни изследвания е установен нов вид трихинели за България - *Trichinella pseudospiralis*. Предоставени са материали, с които през последните години са изработени и успешно защитени четири дисертационни труда и са спечелени два проекта на тази тематика, които са текущи.

Приносителите и в този период са групирани в направления:

Таксономия (трихинелоза, токсокароза, гиардиаза)

Установени са биологичните свойства на трихинели, изолирани от мускулатура на лисица от Централните части на Русия (38). Проследено е развитието на трихинелните ларви чрез препасиране на лабораторни мишки и плъхове и е наблюдавана вариабилността на морфометричните показатели в зависимост от промяната в средата на обитание (устойчивост на ниски температури, форминдекс и PCR).

Проследен е интензитетът на заразяване с токсокара за период от 6 г. (2011 – 2017). Изследвани са 1632 проби от домашни кучета и 1146 от домашни котки. Постоянната зараза на домашни животни с този вид хелминти ги прави постоянен източник на разпространение на заболяването в градската среда и носи голям риск от инфекции при хора (54).

Създаден е лабораторен модел на гиардиаза и е проследена инвазията в експериментални животни. Проведени са сравнителни изследвания за установяване ефективността на различни диагностични тестове за откриване на *Giardia*. Установено е, че тези тестове са особено надеждни в комбинация с класическите копроскопски методи за предварителен анализ. Получените резултати дават възможност да се провеждат разнообразни изследвания *in vivo* и *in vitro* и да се запазят изолати на *Giardia* в жизнеспособно състояние (43,55).

Доц. Петкова и екипът ѝ са провели редица молекулярнобиологични анализи с метода на PCR. Чувствителността и специфичността на този метод го правят изключително надежден за диагностични проучвания на трихинелоза. PCR-анализите допълват и обогатяват основополагащите микроскопски, морфологични и патологоанатомични методи. Методите могат успешно да се прилагат за идентифициране и доказване на видовете от род *Trichinella*. Резултатите са от значение за медицинските и ветеринарните експерти по отношение прилагането на ефикасни мерки за превенция и лечение.

Чрез PCR анализ са получени нови данни за таксономията и генетичните характеристики на трихинелни изолати от различни региони на България и други страни. Това е нова техника за откриване и идентификация на видовете въз основа на специфичната хибридизация на дадена сонда, проектирана за определен вид с ДНК в пробите за анализ. Избраният метод е точен, бърз и много подходящ за специфична идентификация на видовете от род *Trichinella* (69).

Проведени са молекулярногенетични изследвания на шест трихинелни изолати (ISS03, ISS13, ISS10, ISS02, ISS029, ISS035). За първи път са установени криви на топене за всеки от изследваните видове от род *Trichinella* за диагностичен анализ HRM (high resolution melting analysis) при мултиплексно изследване. Те са индивидуални и могат да се използват за геномни контроли при диагностични изследвания. Данните от

това проучване предоставят допълнителна информация и могат да послужат за подобряване подхода за превенция и борба с болестта (44).

Извършени са сравнителни електрофоретични изследвания в 10,5% PAGE на 5 изоензима (PEP, EST, MPI, ACP, AK). Те индивидуално характеризират всеки един от шестте трихинелни вида и успешно могат да се прилагат при определяне на видове на род *Trichinella* (66).

Приноси в направление имунодиагностика и терапия на модел трихинелоза

Изследван е имунологичният статус на поколението при експериментално заразени с *Trichinella spiralis* бременни лабораторни плъхове. Проследена е миграцията на ларвите в кръвни проби от новородени плъхове. Динамиката на специфични антитела при възрастни плъхове и новородени е наблюдавана в поколението и в последваща инвазия с *T. spiralis*. Показано е, че антителата, произведени от майката в отговор на мигриращите ларви, са насочени към ефективна защита на плода от заразяване и повишаване на имунния статус на потомството, осигурявайки защита срещу повторно заразяване. Получените данни показват, че пасивният имунитет, предаван от майката на поколението, може да повлияе на развитието на епидемиологичните и епизоотичните процеси в естествените и синантропни огнища на трихинелоза (41).

Липозомният албендазол (LA) е два пъти по-ефективен в сравнение със свободно прилагания албендазол (A) при еднакви прилагани дози (52).

Наблюдавани са хематологични промени, настъпващи по време на експериментално индуцирана инфекция с *Trichinella spiralis*, *T. britovi* и *T. pseudospiralis* при мишки. Направен е хематологичен кръвен профил, проследяващ 15 кръвни показателя. (64).

Приноси в направление биохимия

Чрез имунохистохимия е изследвано възможното активиране на апоптотични механизми в лигавицата на тънките черва след инфекция с ларви и възрастни на *Trichinella spiralis*. Трихинела спиралис активно преминава през епителните клетки на чревната лигавица. От морфологична гледна точка тези клетки не проявяват видими увреждания. Наличието на трихинели засяга чревните епителни клетки, но за разлика от мускулните клетки, нахлуването им не инициира активиране на апоптотични фактори (36).

Проследени са промените в сиалилирането в скелетната мускулатура на мишки след инвазия с паразитния нематод *Trichinella spiralis*. Количествата свободна сиалова киселина, сиалилирани гликопротеини и обща активност на сиалилтрансферазата са определени количествено (37).

Проведен е хистохимичен скрининг с лектини, специфични за сиалова киселина, за да се локализира разпределението на сиалилираните гликоконюгати и да се изясни типа на свързване на остатъците сиалова киселина с въглехидратните вериги (37).

Отчетено е сиалилиране, което потиска контрактилитета на засегнатите мускулни клетки чрез намаляване йонизирането на сарколемата спомагащо за процеса на настаняване на паразитите (37).

Установено е, че серумната сиалова киселина може да бъде ценен показател за диагностика и прогнозиране на много инфекциозни заболявания (39).

За първи път са описани вътреклетъчните промени в сиалилирането на фибри на скелетната мускулатура по време на процеса на нейното превръщане в кърмеща клетка /nurse cell/ след заемане от паразитния нематод *Trichinella spiralis* (67).

Комплектът от Nurse cell при *Trichinella spiralis* е биологична система и отличен модел за изследване на капацитета на напречно набраздената мускулна тъкан. Проследено е регулирането на двата ядрени протеина поли (ADP-рибоза) полимераза-1

(PARP-1) и пролифериращ клетъчен ядрен антиген (PCNA) в ядрото на окупираната част на скелетните мускули във времето на трансформацията им към Nurse cell след инвазия с *T. spiralis*. Получените резултати дават нови възгледи относно пластичността на клетките на скелетните мускули (40).

Разработен е експериментален модел за изследване на антиоксидантния / оксидантния статус при експериментална трихинелоза след третиране с метални съединения (61).

Доказана е ролята на оксидативния стрес в механизмите на патогенезата при трихинелоза на мишки. Прилагането на цинк подобрява растежа, нормализира антиоксидантния статус, и намалява броя на ларвите в мускулите без развитие или проявяване на токсичност (45).

Приноси в направление морфология

Установен е ефектът на цитостатиците циклофосфамид (CP) и епирубицин (ERb) самостоятелно и в комбинация с милтефозин като антитуморни агенти върху мишки. Проведени са морфологични, ултраструктурни, цитогенетични и автордиографски изследвания на мъжки полови клетки, тимус и стволни клетки. Получените резултати показват, че комбинираният прием на милтефозин в комбинация с епирубицин или циклофосфамид намалява деструктивния цитотоксичен ефект при сперматогенеза и хемопоеза (35, 46).

Проследено е патоморфологичното въздействие, получено в резултат на прилагане на липозомно инкапсулиран и свободен албендазол по време на мускулна фаза на трихинелоза. Действието на антихелминтиците, показва, че в групите се установяват разлики само по отношение на броя на живите и мъртви трихинелни ларви. Съгласно патоморфологичните промени капсулите, паразитите и пространствата около тях са идентични както за липозомно инкапсулирания, така и за свободно приложения албендазол (51).

В заключение към раздела за приноси със задоволство ще подчертая, че се касае за приноси предимно с оригинален характер и рядко с потвърдителен. Получените резултати са новост за паразитологичната наука у нас, а най-често засягат новости в световната литература в областта на трихинелозата.

Наблюдава се иновативно съвременно мислене при разработване на проблеми свързани с най-новите имунологични, биохимични и морфологични научни изследвания.

4. Образователна дейност, участия в НЖ и рецензентска дейност

Доц. Светлозара Петкова, доктор, има опит в ръководството на дипломанти и докторанти. Била е ръководител на дипломант Валерия Тодорова Дилчева с дипломна работа на тема: „Върху видовата принадлежност на шест трихинелни изолата”. Тя е защитена успешно през юни 2008 година по магистърска програма „Паразитология”, катедра по „Зоология” на БФ на СУ „Св. Кл. Охридски”. Под ръководството на доц. Петкова докторантката Валерия Тодорова Дилчева през 2016 г. успешно защитава дисертационен труд на тема: „Експериментални изследвания върху видовата характеристика на представители на род *Trichinella*”.

Петкова участва в образователните модули на проект №BG051PO001-3.3.06/0048 „Изграждане и развитие на млади висококвалифицирани изследователи за ефективно прилагане на биомедицинските изследвания за подобряване качеството на живот“ по ОП „Развитие на човешките ресурси“, лектор е по модул: „Курс по диагностични маркери на заболявания при човека и животните”.

Тя организира и провежда курс за обучение на докторанти към ЦО-БАН на тема: „Взаимоотношения паразит-гостоприемник. Основни принципи на диагностика,

терапия и профилактика на паразитозите“ - целта на който е да разшири познанията на докторанти (биолози, лекари, ветеринарни лекари и др.) в областта на паразитологията.

Научен консултант е на младежки проект по Програма за подпомагане на млади учени и докторанти на Бан – 2017 с тема: „Молекулярнобиологичен скрининг на трихинелните видове в България с цел профилактика, ранна диагностика и адекватно лечение”.

Участва като председател и член в множество изпитни комисии и научни журита по конкурси за академично развитие.

5. Административна дейност

От представените документи е видно, че доц. Петкова е натоварена и с изключително отговорна и обемна административна работа. От 01.02.2018 г. тя е избрана за Директор на ИЕМПАМ с четиригодишен мандат. В периода от 01.12.2014 г. до 01.02.2018 г. е била И.д. заместник директор на ИЕМПАМ – БАН. От 2017г. до момента е завеждащ секция „Експериментална паразитология”. Била е председател на различни комисии свързани с административната и научна дейност на института (Председател на атестационна комисия в ИЕМПАМ - 2014 г., Председател на комисия за извършване на инвентаризация на дълготрайните и недълготрайни материални активи. Председател на комисия за извършване на бракуване на негодните активи в рамките на няколко последователни години). В представените материали тези участия са обосновани със съответни номера на заповеди, които няма да описвам.

Тя е член на НС на ИЕМПАМ - БАН (от 09.01.2014 г. до момента).

Член е на 7то общо събрание на БАН и на комисия по академична етика към 7то общо събрание на БАН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

След като се запознах с представените материали от кандидата по настоящия конкурс доц. Светлозара Петкова, доктор, считам, че тя е учен с ясно очертан профил. Научната ѝ продукция се базира на огромна по обем и с високо качество експериментална работа в областта на паразитологията с подчертан научно-приложен характер. Получените от Петкова резултати са от важно значение за паразитологичната наука по проблемите на имунодиагностика, таксономия, терапия и биохимия на трихинелозата. Петкова е съумяла да съхрани и да развие едно направление с традиции в системата на БАН въпреки множеството трансформации през годините. Като изключително значим отчитам приноса ѝ за дългогодишно поддържане на трихинелен модел в България и тесните научни контакти с референтната лаборатория по трихинелоза в Италия, където тя е познат и ценен партньор. Професионалните умения на доц. Петкова се допълват от качествата ѝ на ръководител и умението да работи в екип.

Считам, че кандидатурата на доц. Светлозара Петкова в обявения конкурс за заемане на академична длъжност „професор“ съответства на задължителните количествени и качествени критерии, наукометрични показатели и документи по прилатане на ЗРАСРБ и съответния правилник на ИЕМПАМ-БАН.

Давам положителната си оценка и убедено препоръчвам на уважаемите членове на Научно жури да приемт положително предложение до Научния съвет на ИЕМПАМ доцент Светлозара Любомирова Петкова да бъде избрана за професор по научна специалност „Паразитология и хелминтология” (шифър 01.06.19) към секция „Експериментална паразитология“ на Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей.

03.09.2018 г.

рецензент:

проф. д-р Паскал Тодоров Желязков, д-р