



ДО

ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ,
ОПРЕДЕЛЕНА СЪС ЗАПОВЕД №582/01.12.2023г.
НА ДИРЕКТОРА НА НЦЗПБ

СТАНОВИЩЕ

От: Доц. Ива Петрова Трифонова, НЦЗПБ

Относно: Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на **Борислава Илиева Цафарова**, редовен докторант в Национален център по заразни и паразитни болести

Тема на дисертационния труд: „Микробиологични, електронно-микроскопски и молекулярно-биологични методи за изследване на патогенезата при саркоидоза“

Област на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.3. Биологически науки, Научна специалност: Микробиология

Научен ръководител: Проф. Стефан Панайотов, дмн, НЦЗПБ

Декларирам, че нямам конфликт на интереси по смисъла на чл.4, ал. 5 от ЗРАСРБ.

Становището е изготвено в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилник на НЦЗПБ за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България.

Представените документи са в съответствие с указанията, публикувани в Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и вътрешния Правилник на НЦЗПБ.

Актуалност и значимост на дисертационния труд: Саркоидозата е мултисистемно грануломатозно заболяване с неспецифични и разнообразни клинични прояви. Въпреки многото изследвания и натрупани научни данни, етиологията на заболяването остава неизвестна. Една от основните хипотези е свързана с микробно участие в развитието на заболяването, чрез въздействие на отделни микробни видове или следствие от дисбиоза на микробиома. Множество изследователи доказват наличие на микроорганизми в саркоидни проби. До момента няма определен единствен етиологичен причинител на саркоидозата. Възможно е, различни по вид микроорганизми да участват в патогенезата на заболяването. Най-много натрупани доказателства има за

представители от род *Mycobacterium* (*Mycobacterium tuberculosis*) и за *Cutibacterium acnes*.

Дисертационният труд е фокусиран върху важен и интересен проблем – проучвания върху изясняване етиологията на саркоидозата, чрез търсене на доказателства за микробно участие. Основна цел е изследване на микробиома при пациенти със саркоидоза чрез молекулярни, културелни и микроскопски техники за анализ.

Представеният дисертационен труд на Борислава Цафарова е актуален и значим, с оглед проучванията в областта на един все още нерешен медицински проблем. Вероятно много фактори са отговорни за развитието на саркоидоза – генетична предиспозиция, антигенно дразнене, проява на Th 1 медиран имунен отговор, пол, възраст, поведенчески навици. Всички те са обект на активни проучвания. Екологичната динамика на околната среда вероятно също води до промени в общата заболяемост на населението. Сравнително слабо изследвана област е ролята на кръвния и тъканен микробиом в патогенезата на заболяването. До момента не е изследван кръвният микробиом при саркоидоза.

Структура на дисертационния труд: Дисертационният труд се състои от 169 стандартни страници. Онагледен е с 42 фигури и 11 таблици. Съдържа всички изисквани раздели, които са структурирани както следва: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи и библиографска справка, представени са публикациите и участията в научни форуми във връзка с темата.

Литературният обзор представя систематизирано въведение в проблема, като са описани епидеиологията, клиничните форми на заболяването, диагностичните подходи и терапията. Поставен е акцент върху различните хипотези за етиологията на саркоидозата, както и актуалното научно състояние на проблема. Това, че саркоидозата може да бъде открита в различни органи предполага, че причинителят се пренася от една телесна локация до друга, чрез кръвта или лимфата. Тук е изведена и основната насока на проучванията на Борислава Цафарова, а именно комбинираното изследване на кръвния и тъканен микробиом при саркоидоза, с цел да се допринесе за по-доброто разбиране на патогенезата на заболяването. За добрата литературна осведоменост на дисертантката и задъбочени познания по темата може да се съди по цитираните 220 литературни източника (от които 8, на български език) в дисертационния труд.

Целта е ясно и конкретно формулирана, а за нейното изпълнение са поставени две основни задачи, всяка с по две подзадачи – 1. Анализ на кръвния и тъканен микробиом на пациенти със саркоидоза и 2. Изследване ролята на *Cutibacterium acnes*, *Mycobacterium tuberculosis* и други микобактерии и микроорганизми за изясняване на потенциалното им участие в патогенезата на саркоидозата.

Разделът Материали и методи изчерпателно описва използваните клинични материали в хода на експерименталната си работа, както и групите изследвани лица, които са общо 44 на брой. Включена е и контролна група от здрави лица (7 на брой), което е от голяма важност при анализа и тълкуването на получените резултати. За целите на своята работа дисертантката изследва кръв и тъканен биопсичен материал от пациенти със саркоидоза, както и кръв, биопсичен материал и течност от бронхоалвеоларен лаваж от пациента суспектни за саркоидоза. Интересен подход е изследването на архивни

тъкани от биопсии от пациенти с белодробна саркоидоза и оперативен материал от пациенти с белодробна туберкулоза. Прави впечатление широкият набор от научно-изследователски техники – културелни, молекулярно-генетични и имунохистологични методи, различни видове микроскопия, както и секвенционен и биоинформатичен анализ.

Резултатите са представени последователно за всеки от приложените методи на изследване, като след тях следва дискусия. Дисертантката анализира своите резултати критично, като ги съпоставя с резултати на други изследователи.

Въз основа на получените резултати Борислава Цафарова прави седем извода, които отразяват получените резултати и тяхното обсъждане.

Публикации и други научни активности, свързани с дисертацията: По темата на своята дисертация Борислава Цафарова представя общо 7 публикации в реномирани научни издания, включително постерен доклад от международен конгрес. Две от публикациите са обзорни и публикувани в български издания. Общият импакт фактор на научните трудове е 20.9, а три от тях са в списания с Q1. Докторантката е първи автор в четири от приложените публикации, което е показателно за нейния личен принос към изследваната тема. До момента са забелязани 13 цитирания на научните трудове. Резултатите от нейната работа са представени и на 23 научни форуми – 16 международни и 7 национални. От представената от докторантката справка за събрани общо 747 кредитни точки по време на три годишния срок (2020-2023) на редовната ѝ докторантура е видно, че тя надхвърля многократно минималния изискуем брой от 200 точки според ЗРАСРБ.

Авторефератът се състои от 68 страници и е оформен съгласно изискванията. В него са включени оригиналните приноси от дисертационния труд на Борислава Цафарова, които са формулирани въз основа на изводите и са разделени на приноси с фундаментален научно-теоретичен характер: 1. Електронномикроскопски кръвните микробиоти притежават електронно плътна и електронно прозрачна компонента. 2. Доказване на няколко механизма на размножаване на кръвните микробиоти, чрез пъпкуване, формиране на верижки, или отлюспване (екструзия). 3. Доказване на нов механизъм на размножаване наречен „клетка в клетка“. 4. Микробиомният профил на кръвта е специфичен и се различава от този на белодробната тъкан при болни от саркоидоза. 5. Микробиомният анализ показва, че други микробни видове също биха могли да имат участие в патогенезата на саркоидозата.

Приноси с научно-приложен характер: 1. Разработен е метод за екстракция на ДНК от кръвната микробиота в култивирана и некултивирана кръв. 2. Установено е, че фиксираните с формалин и включени в парафин тъканни проби не са подходящ модел за молекулярно-биологично изследване на патогенезата на саркоидозата. 3. Установено е, че Микобактериите, *Cutibacterium acnes* и *Toxoplasma gondii* имат отношение към патогенезата на саркоидозата. 4. Съчетаването на методите за целогеномно секвениране, биоинформатичен анализ и имунохистохимия е подходящо за изследване на белодробните мултисистемни грануломатозни заболявания.

Нямам критични забележки по отношение структурата на дисертационния труд, представянето на резултатите и направените изводи. Текстът е написан на висок научен

стил и е оформен много добре. Някои допуснати дребни технически неточности нямат отношение към общата стойност на дисертационния труд.

Представеният дисертационен труд на Борислава Илиева Цафарова отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ и на Правилниците за неговото приложение в Р България и НЦЗПБ.

Въз основа на гореизложеното, давам своето положително становище за дисертационния труд и препоръчам на уважаемото Научно жури да бъде присъдена образователна и научна степен „Доктор“ на Борислава Илиева Цафарова в научна област: Природни науки, математика и информатика; професионално направление: Биологически науки; научна специалност: Микробиология.

12.01.2024 г.

Изготвил становището:

Доц. Ива Трифорова, дм