

До Председателя на Научното жури
по обявения конкурс за „Доцент”
по научна специалност 01.06.12 „Микробиология”
за нуждите на Отдел по микробиология, НЦЗПБ
Държавен вестник, бр. 87/01.11.2022 г., стр. 77

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, дм, дмн
Професор в Катедра медицинска микробиология на
Медицински университет-София

Тел. 3592 9172730; e-mail l.boyanova@hotmail.com

Научна специалност – микробиология

Член на научното жури

Определено със Заповед № 521/15.12.2022 г. на Директора на НЦЗПБ

Относно

Конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент”
в област на висшето образование 4. “Природни науки, математика и
информатика” в професионално направление
4.3. ”Биологически науки” по научната специалност 01.06.12 „Микробиология”
за нуждите на Отдел „Микробиология” на НЦЗПБ с кандидат:

Главен асистент ИВА ПЕТРОВА ТРИФОНОВА,
доктор по микробиология и зав. лаборатория, НЦЗПБ, НРЛ „Кърлежово-
векторно предавани инфекции, лептоспири и листерии“

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с Гл. ас. Ива Петрова Трифонова, дм.

Всички представени документи на кандидата са приготвени според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и правилника и критериите на НЦЗПБ за академичната длъжност „Доцент”. Тя отговаря на минималните изисквания (400 точки) като ги надвишава почти двойно със 795 точки за настоящия конкурс.

КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ

Главен асистент Ива Трифонова има мотивирано възходящо професионално развитие. Тя става бакалавър по молекулярна биология в Биологическия факултет на

СУ „Св. Климент Охридски“ през 2005 г., магистър по молекулярна вирусология в същия факултет през 2007 г. и редовен докторант в НЦЗПБ, Отдел Микробиология, НРЛ „Кърлежово/векторно предавани инфекции, лептоспири и листерии“ през 2008-2010 г. През 2011 г. ѝ е присъдена Образователната и научна степен “Доктор по микробиология”, след защита на дисертационния ѝ труд „Оптимизиране на серологичната диагностика и проучвания върху патогенезата на Лаймската борелиоза с рекомбинантни антигени от *Borrelia burgdorferi*”. От 2017 г. има специалност Микробиология и от 2021 г. започва специализация по клинична вирусология.

Последователно работи като биолог (2010-2012), главен асистент (2012-2020) и завеждащ лаборатория в НРЛ „Кърлежово/векторно предавани инфекции, лептоспири и листерии“ на НЦЗПБ, Отдел микробиология, от 2020 г.

Прави ми впечатление участието на Ива Трифонова в голям брой курсове, обучения и специализации, което показва стремежа ѝ за постоянно самоусъвършенстване. Тя специализира в Aristotle University of Thessaloniki, в Солун, Гърция през 2010 г. и в Istituto Superiore di Sanita в Рим, Италия през 2017 г., както и участва в курсове, семинари и уебинари у нас и в чужбина, между тях в Швеция през 2016 г., в Италия през 2017 г., в Дания през 2018 г. и в три уебинари на Emerging Viral Diseases-Expert Laboratory Network (EVD-LabNet) през 2022 г.

Главни теми на нейното допълнително обучение и развитие са молекулярните методи за диагностика на вирусни и бактериални инфекции, предимно зоонози, вкл. със системата за гена експресия, секвениране и целогеномно секвениране.

НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Повечето от разработките на Ива Трифонова са в една специфична сфера на инфекциозните заболявания, която е от голямо клинично, терапевтично и епидемиологично значение за нашата страна и в глобален мащаб. Това са главно причинителите и векторите на вирусни и бактериални трансмисивни инфекции, както и други медицински значими бактерии и вируси. Проучванията обхващат:

- бактериални причинители на трансмисивни инфекции: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia burgdorferi sensu lato complex*, *Anaplasma spp.*,
- вирусни причинители на трансмисивни инфекции като Западно Нилския (West Nile) вирус, вируса на Кримската-Конго хеморагична треска, вируса на жълтата треска,
- други бактерии като *Leptospira* и *Listeria spp.*,
- други вируси като Dobrava-Belgrade hantavirus, Puumala hantavirus и причинителя на COVID-19 пандемията SARS-CoV-2 и мн.др.

Използвани са множество научноизследователски методи като:

- реакция свързване на комплемента (РСК), имуноблот и ELISA за IgM и IgG антитела, серотипиране,

- конвенционална PCR, nested PCR, PCR с обратна транскрипция, Real Time PCR, секвениране на PCR продуктите, филогенетичен анализ и целогеномно секвениране (на вируса на Западнонилската треска).

Разработени са система за клониране и експресия на имунодоминантни протеини на *B. burgdorferi* и оригинални PCR техники за гените и плазмидите на бактериите.

Разработени са и са проучени за първи път у нас ELISA тестове с рекомбинантни OspC, FlaB, OspA и VlsE протеинни антигени на на *B. burgdorferi* и са доказани техните високи специфичност и чувствителност и по-добра акуратност от тази на ELISA тестовете с цялоклетъчен борелиен антиген.

Направени са широки проучвания на птици и животни като резервоари на причинителите на Лаймската борелиоза и Човешката гранулоцитна анаплазмоза чрез PCR и ELISA за антитела, на Dobrava хантавируса (DOBV) и Puumala хантавируса с PCR, секвениране и клъстериране на изолатите и на лептоспирите с PCR. Изследвана е също така честотата във векторите преносители на инфекциите - на вируса на Кримската-Конго хеморагична треска в кърлежите и на вируса на Западно-нилската треска в комарите.

Други важни проучвания са комплексните изследвания на пациенти със Западнонилска треска и Кримска-Конго хеморагична треска, на хантавирусните инфекции при пациенти с хеморагичната треска с бъбречен синдром (ХТБС) и на бактериални и вирусни инфекции при болни с неясни фебрилни състояния.

НАУЧНИ ТРУДОВЕ

Ива Трифонова участва в конкурса с общо **48 научни труда** както следва:

- 22 публикации в научни списания с импакт фактор, от тях почти всички (21) след защитата на дисертацията;
- глава от книга на издателство Арбилис, 2022 и
- 25 публикации в наши научни издания, от тях 15 след защитата на дисертацията.

От всички научни трудове, общо **37 са публикувани след дисертацията**. В публикациите на Ива Трифонова прави впечатление широкият спектър на методи (епидемиологични, имунологични и молекулярни). Освен това са проучени голям брой микроорганизми като напр. причинителите на Лаймска борелиоза, човешка гранулоцитна анаплазмоза, хантавирусите и множеството причинители на вирусни трансмисивни инфекции, но също така и на причинителя на COVID-19, което показва нейното бързо реагиране към най-тревожната в последните години инфекция.

Впечатляващо е, че всички представени 21 публикации след дисертацията, са публикации в **списания с импакт фактор**, много от които международни (виж също по-долу). Кандидатът е първи автор на 6 от представените публикации.

Ива Трифонова има също така и постоянно присъствие в нашата медицинска литература, с участие в 15 статии в български медицински списания след защитата на нейната докторска дисертация и участие в глава от книгата посветена на COVID-19

пандемията „Вирусен товар, динамика на специфичните антитела и нива на основните цитокини в зависимост от тежестта на COVID-19“.

Участието на Ива Трифонова в международни **научни конгреси и научни форуми** (общо 27, от тях 19 след защитата на дисертацията), както и в голям брой научни форуми у нас (общо 80, от тях 63 след защитата на дисертацията) са също така безспорен показател за нейната научноизследователска активност.

Кандидатът има участие в **научно-изследователски проекти/програми**, от които 4 с международно финансиране, 5 финансирани от Националния фонд за научни изследвания и една национална програма. Това са общо 10 участия, което е важно за сътрудничеството с наши и международни изследователи от много европейски и други държави. Тук не мога да не изтъкна и организационната и ръководна роля на проф. Ива Христова, с която Ива Трифонова е в постоянна колаборация.

ИМПАКТ ФАКТОР И ЦИТИРАНИЯ НА ТРУДОВЕТЕ

Общият **импакт фактор** на публикациите на Ива Трифонова е над 35, което потвърждава техния принос и значение в международната медицинска литература.

Отново искам да подчертая, че всички нейни представени 21 публикации след придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, са публикации в списания с **импакт фактор**. Впечатляващо е, че осем от статиите са в списания с импакт фактор над 2 и една статия е в Emerging Infectious Diseases с импакт фактор 6,751 както следва:

- във Vector-Borne and Zoonotic Diseases през 2013 г.,
- Journal of Medical Virology, две статии през 2015 и 2022 г.,
- Ticks and Tick-borne Diseases през 2016 г.,
- Emerging Infectious Diseases през 2016 г.,
- Infection, Genetics and Evolution през 2019 г.,
- Journal of Infection and Public Health през 2020 г. и
- Journal of Clinical Virology, през 2020 г.

Броят на **цитиранията** надхвърля около три пъти (146) минимално изискваните точки (50) в конкурса за доцент. В представените ми документи са отбелязани общо **73 цитирания** (без автоцитирания на съавторите) на трудовете на кандидата, повечето от които в чуждестранни списания, вкл. в списания с много висок импакт фактор като Frontiers in immunology, Eurosurveillance, Frontiers in Microbiology, Emerging Microbes & Infections и др.

Тези цитирания отново показват отражението в медицинската общност на научно-изследователската работа на Ива Трифонова и на интереса и ползата от тях.

ПРИНОСИ

От приносите на Ива Трифонова, ще се спра на тези, които ми правят най-силно впечатление. Повечето приноси са едновременно от **научно-теоретична и**

научно-приложна стойност, затова не ги разделям така, но ще подчертая тези, които запълват неразработени и непълно проучени теми по инфекциозна патология в страната:

1. Проучвания на резервоарите на инфекциите. Определена е честотата на причинителите на кърлежово-предаваните инфекции при гризачи, най-често заразени с *Borrelia burgdorferi* (22.5%) и *Anaplasma phagocytophilum* (8.8%) и най-честите резервоари съотв. жълтогърлата горска мишка (*Apodemus flavicollis*) и полската мишка (*Apodemus agrarius*). Открити са и хантавируси в гризачите, като Dobrava хантавирус е намерен в >7% от мишките *A. flavicollis*, а Puumala хантавирус е намерен в ръждиви горски полевки (*Myodes glareolus*) в три региона на страната. *Leptospira* spp. са открити в над ¼ (28.4%) от пробите от гризачи в три региона (Пазарджик, Пловдив и Смолян). Приоритетно е и серологичното изследване на птици за причинители на Лаймска борелиоза и Западнонилска треска. Черният кос и големият синигер са намерени като резервоари на инфекциите.

Епидемиологично важно е, че серопревалирането на специфични антитела срещу вируса на Кримската-Конго хеморагична треска в домашни преживни животни е много високо (72%). Това сочи необходимостта да се контролират по-добре популациите от кърлежи. Използвани са PCR и ELISA методи, nested PCR за *Leptospira* spp. и филогенетичен анализ на секвенции на Puumala хантавируса и е разработен TaqMan Real time RT за хантавирусите.

Повечето проучвания са приоритетни за страната. Резултатите и нововъведените методи са полезни за по-бързо откриване на инфекциите, или епидемиите, особено в установените в проучванията региони.

2. Първи за България проучвания на векторите на вирусни и бактериални трансмисивни инфекции. Проучено е с PCR разпространението на вируса на Кримската-Конго хеморагична треска при кърлежи и на вируса на Западно-нилската треска в комари, като са използвани секвениране и най-модерния и най-информативен метод целогеномно секвениране.

3. Диагностични методи. Въведени са за първи път у нас молекулярни тестове за доказване на множество вируси като тези на Западнонилската треска, кърлежовия енцефалит, вирусите на денгата, жълтата треска, Zika и Toscana вирусите и др. Проучени са диагностичните параметри на серологичните тестове за антитела към хантавирусите и е намерена по-висока акуратност на ELISA и имуноблот метода в сравнение с реакцията за свързване на комплемента. Със секвенирането на генома на вируса на Западнонилската треска е определена клоналната му характеристика.

Проучени са също и диагностични методи за лептоспирозата и листериозата. При сравнение на референтния микроскопски аглутинационен тест и на ELISA за диагностика на лептоспироза е установена по-добрата акуратност на ELISA за проби

взети в началото на инфекцията. Серотипирани са изолати на *Listeria monocytogenes* от клинични проби.

Разработени са 4 ELISA теста с пептидни антигени iR6 (С6) от региона на Vlse протеините на 3 *Borrelia* spp. причинители на Лаймска болест. Изследван е хуморалният отговор към синтетичните С6 пептидни антигени и е намерено, че С6 ELISA е с висока чувствителност в различните стадии на заболяването, освен това е евтин и лесен за извършване тест. Следователно тестът може да се използва рутинно за серологична диагностика на Лаймска борелиоза.

Всички тези диагностични тестове и резултати безспорно попълват една важна и недобре проучена диагностична ниша в инфекциозната патология и са от полза за диагностиката на инфекциите.

4. Разпространение на инфекциите. Един много съществен принос е етиологичното проучване на остри неясни фебрилни състояния в страната. Като причинители са намерени вируса на Кримската-Конго хеморагична треска в около 4% от изследваните, най-често в Бургас и Сливен и на хантавирусите в около 3%, главно в регионите на Бургас и Пловдив. При изследване на разпространението на Dobrava и Ruumala хантавирусите причинители на ХТБС, за пръв път е установено участието на Ruumala хантавируса като причинител на заболявания у нас.

Намерени са и областите с най-високо (>7%) серопревалиране на Западно Нилския вирус - Софийска и Видинска област и на вируса на Кримската-Конго хеморагична треска - Ямболска и Хасковска област.

Прави впечатление високата честота на доказване на Toscana virus, причинител на папатачиева треска, серологично доказан в около 24%, от 4.4 до 53.5% при здрави възрастни от различни географски региони през 2019 г. Циркулацията на вируса като възможен причинител на фебрилни болести и менингит трябва да се има предвид, особено през лятото и в южните региони в страната. У нас най-високо серопревалиране е намерено в областите Благоевград, Кърджали, Ямбол, Варна и Плевен.

Установени са и водещите причинители на лептоспироза у нас, най-често *Leptospira icterohaemorrhagiae* (в около 2/3 от случаите) и *Leptospira pomona* (в около 1/5). Най-засегнатите области са Пазарджик, София, Монтана, Шумен и Бургас.

5. Проучване на вирусния товар при COVID-19 инфекцията. Изследван е хуморалният и клетъчно медиран имунен отговор на 123 здравни работници след ваксиниране за COVID-19 с РНК и векторни ваксини. В друго изследване е проучена ролята на вирусния товар при пациенти с COVID-19 и е намерена асоциация на тежките клинична изява с напреднала възраст, по-високия вирусен товар, по-високите нива на цитокините IL-1 β , IL-10 и IL-18 и на IgA-антителата.

Ива Трифонова взема участие и в учебно-преподавателската дейност на отдел Микробиология на НЦЗПБ, вкл. в курсове за следдипломно обучение, както и с консултантска, методична и експериментално-организационна дейност, според програмата на НЦЗПБ. За последните 4 години (2018-2022 г.), тя има средна учебно-преподавателска натовареност от 23.7 часа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научната продукция на Ива Трифонова покрива и в много отношения (публикации в списания с импакт фактор, цитирания и участие в проекти) надхвърля критериите на ЗРАСРБ и на Правилника за прилагането му, както и на критериите и правилника на НЦЗПБ за присъждане и заемане на академичната длъжност „Доцент”.

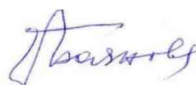
Нейните разработки имат както научно теоретично, така и научно приложно значение не само за микробиолозите, но и за специалистите по епидемиология и инфекциозни болести. Освен това те обхващат неразработени или недобре проучени важни теми на инфекциозната патология у нас. В изпълнението на целите са използвани класически и най-съвременни методи като целогеномното секвениране.

Кандидатът има учебно-преподавателската активност и колаборация с чуждестранни специалисти, като участва в международно финансирани проекти. Бих ѝ препоръчала да организира повече тематични следдипломни курсове и да оформи монография по темите, по които работи.

Всички представени документи и анализът на резултатите разкриват, че Ива Трифонова е съвременен и много активен специалист и научен работник и, това с което започнах, има мотивирано и възходящо професионално развитие.

Затова най-убедено подкрепям нейната кандидатура и предлагам на членовете на научното жури да присъдят академичната длъжност ДОЦЕНТ за нуждите на Отдел „Микробиология” на НЦЗПБ на Главен асистент **Ива Петрова Трифонова**, доктор по микробиология.

София, 29.01.2023 г.



Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, дм, дмн