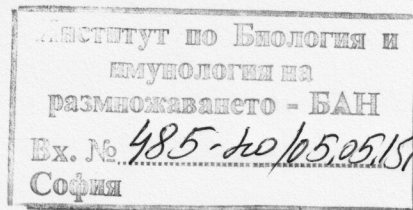


РЕЦЕНЗИЯ



относно конкурс за заемане на академичната длъжност „Доцент”
по научна специалност „имунология” (01.06.23),
за нуждите на секция Имунобиология на размножаването при ИБИР “акад. К. Братанов”, БАН,
обявен в ДВ бр. 106/23.12.2014.г

от проф. д-р Мария Християнова Николова, дмн
завеждащ Национална референтна лаборатория по имунология, НЦЗПБ,
член на научно жури, съгласно заповед № 62 / 28.01.2015 г. на директора на ИБИР

I. Представени материали по конкурса

Единствен кандидат в конкурса за заемане на академичната длъжност „Доцент” по научна специалност „имунология” (01.06.23), за нуждите секция Имунобиология на размножаването при ИБИР, БАН, е гл.ас. д-р Таня Георгиева Димова, дмн. За участие в конкурса кандидатката е представила следните материали: **общи документи** (молба, автобиография, копия от дипломи, свързани с квалификацията ѝ, удостоверение за стаж по специалността, медицинско свидетелство и свидетелство за съдимост); списък на публикации и участия в научни форуми, авторска справка за научните приноси, авторска справка за цитиранията, както и сканирани копия на научните публикации. Материалите са прецизно подредени и отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИБИР “акад. К. Братанов”.

II. Професионално и академично развитие.

Д-р Т. Димова завършва ветеринарна медицина през 1991 г. в Тракийски университет, ВМФ, гр. Стара Загора. Работи последователно като асистент и старши асистент към катедра „Анатомия, хистология и ембриология”, ВМФ, на същия университет (1996 – 2001), след което е старши и главен асистент в секция „Имунобиология на размножаването”, ИБИР. През този период тя преминава редица теоретични и научно-практически курсове и стажове, в т.ч. дългосрочни, в областта на клетъчната имунология и имунологията на размножаването (Риека, Хърватия; Умеа, Швеция; Брюксел, Белгия). Д-р Димова е овладяла внушителен набор от лабораторни техники, които на практика обхващат целия съвременен методологичен спектър в областта на клетъчната имунология: клетъчно култивиране, имунохистохимия и цитохимия, електронно-микроскопски анализ, флоуцитометрия, PCR техники, ДНК секвениране. В

допълнение кандидатката е документирала владее на английски език, компютърна грамотност, както и теоретична и практическа подготовка като преподавател. Д-р Т. Димова защитава успешно докторска дисертация на тема „Клетъчен имунитет по време на имплантацията и при формирането на епителнохориален тип плацента” пред СНС по микробиология, вирусология и имунология през 2008 г.. През периода 2009 – 2012 кандидатката работи като пост-докторант в Института по медицинска имунология към Свободния университет в Брюксел по проекти, свързани с клетъчния имунен отговор по време на феталното развитие и при новородени. През 2013 г., след няколко месеца като асистент в Института по микробиология „Ст. Ангелов”, БАН, г. д-р Димова продължава професионалния си път като гл. асистент в ИБИР и съвсем логично се явява на настоящия конкурс. Общият стаж на д-р Т. Димова по специалността на конкурса е 18 г. 11 мес.

III. Научна активност

Обща характеристика

За участие в настоящия конкурс д-р Димова е представила списък от **20 научни публикации** (журнални статии) и една докторска дисертация, като 17 от публикациите не са свързани с дисертацията. Три от представените публикации са на български, а останалите са публикувани в международно реферирани научни издания на английски език, в т.ч – шест чуждестранни списания с висок импакт фактор. **Общият импакт фактор** на кандидатката е **24.565**, а импакт факторът от статии, публикувани след придобиване на ОНС доктор, е **20.263**. Д-р Димова е първи автор на 14 (70 %) от представените публикации и на 12 (71%) от публикациите в международно-реферирани списания. Представени са и **30 участия в научни форуми** (18 международни и 12 национални), като в 28 от тях д-р Димова има собствено участие (15 постера и 13 пленарни доклада или устни презентации) и в 24 (86%) кандидатката е първи или втори автор. Десет от резюметата са публикувани в международно реферирани издания. Кандидатката е представила справка на базата на достъпни бази данни (Scopus, Web of Science, Google Scholar) за **81 цитирания** (без автоцитирания) на седем от публикациите си. Фактът, че статии от 2008 – 2011 г. имат повече от 20 цитирания говори достатъчно за актуалността и значимостта на научната проблематика и получените резултати. Водещият принос на кандидатката за преобладаващата част от представените публикации и участия е безспорен.

Основни научни и научно-приложни приноси.

Научните интереси и научно-изследователската дейност на д-р Димова са много добре очертани и съсредоточени в областта Имунология на размножаването и развитието. Най-значимите публикации на кандидатката засягат са свързани с имунологията на бременността,

феталната и неонатална имунобиология. По-ранните ѝ разработки са в областта на ембрионалната и постнатална морфогенеза.

Най-важните фундаментални приноси на д-р Димова могат да се обобщят както следва.

Кандидатката дава своя принос към разгадаването на основната парадигма на бременността: имунологичните механизми, които правят възможно съжителството между майчиния организъм и семи-алогенния фетус.

- 1) В резултат на комплексни проучвания на процеса на имплантация на модел свиня (неинвазивен тип) е представена цялостна картина на специфичната динамика и локализация на основните популации имунни клетки в ендометриума време на трите фази на имплантация при епителнохориален тип плацента.
 - a) Установени са значими фазово-зависими промени в количеството и локализацията на ендометриалните Т и НК клетъчни популации, за разлика от аналогичните популации в периферната кръв. В критичната фаза на контакт трофектодерм/ендометриален епител преобладават Тс и Th субпопулациите;
 - b) За пръв път са публикувани данни за количествената динамика на утеринните НК клетъчни субпопулации (uNK: CD56+, CD3-CD8+, CD16+) и TCR $\gamma\delta$ + Т клетките при епителнохориален тип плацента;
 - c) Подобно на инвазивната имплантация, за пръв път при неинвазивна имплантация в ендометриумаса установени т.нар. Т-клетъчни клъстери (ТКК) с фазово-зависима локализация - вероятно място на клетъчна диференциация и/или имуномодулация;
 - d) Описана е фазово-специфичната динамика на някои клетъчни типове, участващи в процеса на възпаление (Eo, Mo/Mph) и е формулирана хипотезата, че привличането им в ендометриума е свързано с процеса на оплождане и е естроген-зависимо.
- 2) В подкрепа на теорията за ролята на локалната имуносупресия като механизъм за установяване на толерогенна среда по време на бременност са получени оригинални данни за Т-регулаторните клетки с инхибираща активност при инвазивната интерстициална имплантация. Това се едни от първите данни, получени при човек (публикуваните до тогава резултати са предимно на миши модел)
 - a) За пръв път са описани промените в локализацията и *in situ* разпределението на CD4+FoxP3+ Т регулаторните клетки (Treg) по време на ранна бременност, както и количественото им нарастване, което не се установява на ниво периферна кръв;
 - b) За пръв път е описана субпопулацията CD4+FoxP3+CD25- Т клетки, чието количество в децидуата нараства многократно по време на ранната бременност, като вероятни прекурсори на Treg;

- c) Подробно е описан фенотипът на децидуалните Treg, който съвпада с описания за Treg от периферна кръв: CD45RO+,CTLA-4, CD103+, Neuropilin+, LAG-3+, CD62L+;
 - d) Подробно е изследвана експресията на цитокини от децидуалните Treg (на ниво mRNA) и е потвърден Th3 цитокиновият им профил.
- 3) На базата на комплексно проучване на TCR $\gamma\delta$ + Т лимфоцитите при фетус и новородено са направени оригинални заключения за съзряването и функциите на феталната имунна система.
- a) Осъществени са уникални изследвания върху трудно достъпни образци – кръв и тъкани на човешки фетуси от средна трета на бременността;
 - b) За първи път е установена експанзия и диференциация на V γ 9V δ 2 Т лимфоцитите още по време на феталното развитие (2-ри триместър на бременността). Става въпрос за доминиращия субтип TCR $\gamma\delta$ + Т лимфоцитите при възрастни индивиди, разпознаващи малки фосфорилирани молекули с широко разпространение сред патогенните микроорганизми;
 - c) Направена е изчерпателна фенотипна и генотипна характеристика на феталните V γ 9V δ 2 Т лимфоцити и е демонстрирано, че те са препрограмирани в насока Th1 цитокинова секреция, експресия на цитотоксични молекули и способност за лесно активиране (експресия на активиращи NKR). Това означава, че тази ефекторна субпопулация на естествения имунитет играе важна роля в имунната защита на фетуса;
 - d) За пръв път е установено, че при раждането V γ 9V δ 2 Т лимфоцитите са вече диференцирани и проявяват ефекторни функции в отговор на комбинирано стимулиране с фосфоантигени и IL-23. Описани са две функционални субпопулации: IFN γ -продуцираща и IL-17-продуцираща;
 - e) Съвкупността от горните изследвания има изключително голям принос към познанията за онтогенезата на човешката имунна система, тъй като променя представите за вътреутробната среда като „стерилна” и фетуса като незащитен от патогените, изискващи клетъчен имунен отговор. Получените уникални резултати са съществен аргументи в полза на теорията, че репертоарът на имунната система се оформя не само под действието на екзогенни, чуждомолекулни комплекси, но и от продуктите на ендогенен стрес. Най-адекватната оценка за научната тежест на описаните резултати е публикуването им в едно от най-авторитетните списания в тясната научна област, PNAS, с импакт фактор 9.8 и допълнителното признание от редакционната колегия, определила статията като „особено интересна публикация” с място в заглавната секция на списанието.

- 4) Към ранните научни приноси на кандидатката в областта на морфологията се откроява поредица изследвания върху ремоделирането на надбъбречната жлеза по време на пубертета и бременността, във връзка със значително увеличените изисквания към стероидогенезата през тези специфични физиологични периоди.
- 5) Наред с теоретичните си приноси, д-р Димова има съществени методологични постижения, с пряко отношение към изследователската работа по научния ѝ профил:
- a) Разработване на неензимен метод за изолиране на моонуклеарни клетки от ендометриум на свиня, подходящи за флоуцитометрично имунофенотипизиране;
 - b) Анализ на шест различни фиксатора, използвани за приготвяне на парафинови срези с оглед приложимостта им при имунохистохимично визуализиране на маркерите на лимфоцитна диференциация;
 - c) Разработване и оптимизиране на метод за изолиране на човешки вилозни трофобласти с максимална чистота и жизнелост, съхранена морфология, фенотипни и функционални характеристики.

Наред с публикационната активност, качеството на научно-изследователската дейност на кандидатката намира много добро отражение в проектната ѝ дейност. Цитирани са общо 10 проекта, от които един образователен и девет- изследователски. Изследователските проекти с българско участие са 5 на брой, на обща стойност 31 700 лв., като кандидатката е била ръководител на един от тях. Д-р Димова е участвала и в четири международни проекта, финансирани от Белгийския фонд за научни изследвания, Европейската комисия и мрежата Пастьорови институти.

IV. Учебно-преподавателска и експертна дейност

Както беше отбелязано, д-р Димова има специална преподавателска подготовка (завършен педагогически курс за асистенти към Факултета по педагогика на Тракийския университет) и богат преподавателска дейност, напълно адекватна на изискванията за настоящия конкурс. През годините д-р Димова е ръководила упражнения на студенти по ветеринарна медицина като асистент в катедра „Анатомия, хистология и ембриология”, ВМФ, Тракийски университет (1996 – 2001), обучавала е студенти, дипломанти и докторанти в рамките на образователен проект, финансиран по ОП Развитие на студентските ресурси (2007 – 2013); била е ръководител на двама дипломанти: Стина Виклунд, към кат. Клинична имунология, на университета в Умеа, Швеция (ко-супервайзор) и Албена Иванова, спец. Клетъчна биология и патология, биологически ф-т на СУ (предстои защита на дипломна работа). Понастоящем д-р Димова е научен ръководител на редовен докторант А. Терзиева по научна специалност

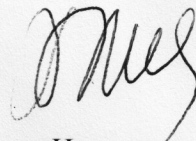
„Имунология” с тема $\gamma\delta$ Т клетките в процеса на имплнтация. За успешната преподавателска дейност на кандидатката несъмнено имат значение много добрата методологична квалификация и опитът, придобит в международни изследователски екипи.

Допълнително свидетелство за професионалната компетентност и авторитет на кандидатката са участията и като член на тръжни комисии в рамките на различни проекти, дейността ѝ като рецензент и, не на последно място, активното членство в редица български и международни неформални професионални организации в нейната научна област: секция Имунология към СУБ, българското, Европейското и международно дружество по репродуктивна имунология.

В заключение, въз основа на комплексната оценка на квалификациите, научно-изследователската, учебно-преподавателска и експертна дейност на д-р Таня Георгиева Димова, считам, че тя отговаря напълно на условията, качествените и количествените критерии на ЗРАСРБ и Правилника на ИБИР-БАН за заемане на академичната длъжност „доцент”. Представените ми материали по конкурса и личните ми впечатления дават основание да определя д-р Димова като изграден изследовател, с ясно очертан профил на научните интереси, последователно и обещаващо развитие в областта на репродуктивната имунология, богат международен опит в екипна и проектна дейност, и авторитетен преподавател с безспорен потенциал за бъдещо развитие. Предлагам убедено на членовете на уважаемото научното жури да изберат д-р Таня Георгиева Димова за доцент по научна специалност „имунология” (01.06.23) за нуждите на за нуждите на секция Имунобиология на размножаването при ИБИР “акад. К. Братанов”, БАН.

София, 4.05.2015 г.

Рецензент:



(проф. д-р Мария Николова, дмн)