

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Марта Петрова Балева, дмн

Клиника по клинична имунология, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, Медицински Университет – София

на конкурс за „доцент” в Национален Център по заразни и паразитни болести – София

Конкурсът е обявен в „Държавен вестник” бр. 28 от 13.4.2010 г. и във вестник „Новинар” бр. 81 от 9.4.2010 г. В него участва един кандидат - д-р Георги Стоянов Николов.

Д-р Николов участва в конкурса с 66 научни труда, включващи автореферат на дисертационен труд за присъждане на научната и образователна степен „доктор”, 32 публикации в чуждестранни и български списания и 34 участия в научни форуми.

Основните направления в които работи кандидата са: разработване на методи за получаване и анализиране на алергени и алергоид *Dermatophagoides pteronyssinus*, изследване на антителата от клас IgE и IgG4 към някои алергени и към ехинокок, на базофилен активационен тест при сенсibiliзирани с алергени пациенти, оценка на основните *in door* алергени в София, въвеждане на изискванията за добра производствена практика при получаването на български алергени.

Публикациите на д-р Николов през периода 1994 – 1999 г. се отнасят до характеристиката на алергени, изолирани от *Dermatophagoides pteronyssinus*, хлебарки, *Candida albicans* и получаването, свойствата и стандартизацията на химически модифицираните алергени. Първата публикация на д-р Николов през 1994 г. е посветена на химически модифицираните алергени и до голяма степен определя основните насоки на неговите бъдещи изследвания (16). По-късно – през 1996 г. съвместно с други автори той докладва за възможността за получаване на алергоид от *Dermatophagoides pteronyssinus* чрез третирането му с формалин и ултравиолетови лъчи и последващата промяна на молекулното тегло, изоелектричната точка, концентрацията на свободните аминокрупи и ензимната активност. Подчертава се, че получените по тези методи алергоиди са с по-слаби алергенни свойства в сравнение с изходния алерген, което е важно при евентуалното им използване за хипосенсибилизация (1). Резултатите от тези изследвания са докладвани и на два международни конгреса на Европейската асоциация по алергология и клинична имунология – в Мадрид през 1995

г. и в Будапеща през 1996 г. (31, 32). На този проблем е посветена и дисертацията на д-р Николов, защитена през 2002 г.

В този първи период от своята дейност като млад учен д-р Николов активно участва в изследването на биологичната активност на алергени, изолирани от *Candida albicans* (17), създаването на национален референтен екстракт от *Dermatophagoides pteronyssinus*, базиран на стандарта, одобрен от WHO (19), на измерването на Der pI в екстракт от *Dermatophagoides pteronyssinus*, като са използвани моноклонални антитела, в проучване на разпространението на фунгиалната алергия и сенсibiliзацията към хлебарки.

Изучени са възможностите за сенсibiliзация на 8 препарата от *Candida albicans*, получени от музейни или клинично изолирани щамове, обработени по различен начин. С помощта на кожно-алергични тестове и реакция за инактивация на комплемента е доказано, че музейните щамове имат по-добри сенсibiliзиращи свойства и се препоръчват при разработването на високоспецифични и активни препарати за диагноза и терапия (17). Няколко години по-късно авторски колектив, в който участва и д-р Николов проучва сенсibiliзацията към различни фунгиални алергени, вкл. *Candida albicans*, връзката ѝ със сенсibiliзацията към някои битови алергени и установява следните интересни факти: 60,7 % от тестваните с кожно-алергични тестове пациенти с различни алергични болести имат реакция към няколко битови алергена, вкл. домашен прах, микрокърлежи, фунги в различни комбинации, а само към фунгиални алергени (плесени и кандидин) – 14,2 %. В същото време само към кандидин са положителни 7,5 % от изследваните. Още тук се обсъжда значението на всички тези алергени и особено на връзката фунгиални алергени D2 и битовите алергени в контекста на значението им като in door алергени (22). В друга публикация е доказана и високата сенсibiliзация към хлебарки от родовете *Blata germanica* и *Blata orientalis* при 25 – 40 % от atopичните пациенти у нас (20). Резултати от това проучване са докладвани на конгреса на Европейската асоциация по алергология и клинична имунология в Лисабон през 2000 г (33).

С помощта на моноклонално антитяло 10B9 (Indoor biotechnology) и имуноензимен метод върху твърда фаза е установено че съдържанието на Der pI в Националния стандарт A13/NS (30 ng/ml) осигурява добра биологична активност и е подходящо за използване при диагноза и терапия. В същото време с това антитяло не може да се определи интактен Der pI в алергоида поради модификация или редуциране на епитопите на алергена. Това вероятно обяснява и по-ниската алергенна активност на

алергоида (21). Освен в посочените публикации всички тези проучвания са докладвани и на няколко научни форуми (40, 41, 42, 43, 44, 46, 61).

Допълнително проучване на д-р Николов е използването на Diode-array спектрофотометрията при изследването на абсорбционните спектри на алергенните препарати (18).

В следващото десетилетие – 2000 – 2010 г. д-р Николов продължава и задълбочава своите проучвания върху изследването на различни видове алергени, методите за тяхното приготвяне и анализ, както и върху клиничното им приложение. Изследвайки базофилната дегранулация флуоцитометрично чрез Basotest и Fastimmune той установява че използваните в България алергенни препарати за групов тревен полен и домашен прах са високо специфични и могат с успех да се приложат за *in vitro* диагнозата на този вид алергия (2, 6, 8). Резултатите са докладвани на конгреса на Европейската асоциация по алергология и клинична имунология Париж през 2003 г. (34), а също и на няколко форума у нас, в Турция и в Румъния (47, 48, 49, 52). Интерес представляват резултатите от анализа на първия български алерген от *Ambrosia artemiformis* L. Този екстракт е сравнен с други два, изолирани от различни географски райони – Русия и САЩ. Приложени са няколко метода за анализ – изоелектрично фокусиране, prick тест, Fastimmune за изследване на активация на базофилите по меркерите CD63+CD123+HLA-DR-, както и *in vitro* тест за определяне на активността на алергена чрез Parallel line bioassay и съответна компютърна програма. Получените резултати убедително показват, че този алерген, изолиран от различни географски райони има еднакъв белтъчен профил и алергенна активност, което го прави приложим за диагнозата и терапията на този вид алергични заболявания в нашата страна (5).

Продължават и изследванията върху стандартизацията на алергена от *Dermatophagoides pteronyssinus* (9, 50-51), като са използвани материали, произведени в периода 2002 -2006 г. Подчертава се, че тези алергени имат еднакви характеристики, определени с няколко метода: prick тест, изоелектрично фокусиране, ELISA, базофилен дегрануляционен тест, IgE свързващ потенциал след конкурентно инхибиране.

Паралелното изследване на няколко метода за доказване на респираторната алергия показват диагностичния потенциал на всеки един от тях и в същото време взаимно се допълват. Така например д-р Николов установява статистически значима корелация между данните, получени от prick тест, специфичните IgE, определени с RAST, ELISA и ImmunoCAP и базофилната активация, определена флуоцитометрично по отношение на няколко поленови алергена (*Dactylis glomerata*, *Festula elatior*, *Lolium*

perenne, Phleum pratense, Poa pratensis), микрокърлежа *Dermatophagoides pteronyssinus*, пчелната отрова. По този начин с използването както на *in vivo* prick тест, така и на няколко *in vitro* теста се достига до прецизиране на диагнозата на алергичното заболяване и потвърждаване на патогенетичната роля на участието на IgE медираните имунни реакции при всеки отделен пациент (13, 5A, 57, 58).

Важността на изследването на специфичните IgE се подчертава и в проучването, направено при болни с различни форми на ехинококоза, особено в случаите, когато другите параклинични данни дават фалшиво-положителен резултат (5B, 14, 38, 62)

Важността на тези изследвания, особено по отношение на алергените от домашен прах, се потвърждават от изследването на състава на домашния прах в жилищата на софиянци страдащи от различни алергични заболявания и положителни кожни проби към различни съставки на домашния прах. Най-честите *in door* алергени според това проучване са *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp., *Alternaria* sp. (7, 25, 27, 55).

Логично продължение на тези проучвания са и статиите, посветени на резултата от продължителното наблюдение на пациенти, лекувани със специфична хипосенсибилизация. Установено е че на шестия и дванадесетия месец от започване на терапията с *Dermatophagoides pteronyssinus*, алергенен полен, включващ 14 съставки и пчелен мед се намалява размера на папулата, отчетена с prick тест, намаляват специфичните IgE и се увеличават IgG4, намалява процента на базофилната дегранулация в групата, лекувана с полени, както и се увеличават интерлевкини 10 и се намаляват IL 4 и IFN gamma (3, 56, 59). В по-голяма студия, включваща 643 atopични пациенти (4), д-р Николов установява че след 3-годишен период на хипосенсибилизация клиничната симптоматика значително се подобрява при паралелно намаление на стойностите на специфичните IgE и увеличение на IgG4. Освен в статиите, тези данни са представени и на няколко научни конгреса (11, 35, 36, 37, 45, 53, 54, 63). Тези резултати са отразени и в две студии през 2009 и 2010 г. (29, 30).

Важни за практиката са изследванията на д-р Николов върху латексовата алергия при студенти стоматолози (10) и проблемите на алергичните реакции при пчелари (12), както и при специфична имунотерапия с пчелна отрова (15, 39, 60). Установено е че 28,4 % от студентите имат прояви на контактен дерматит при употреба на латексови ръкавици, 10,2 % имат положителни кожни проби и само двама от изследваните 146 студенти имат положителни специфични IgE към латекс. Подчертава

се че пациентите, съобщаващи данни за атопия имат по-често непоносимост към латекс.

Наблюденията по време на три-годишна имунотерапия с пчелна отрова показват намаление на размера на кожно-алергичната реакция, не се променят нивата на специфичните IgE, но четирикратно се увеличават стойностите на IgG4. Данните от изследването на базофилната дегранулация не показват съществени различия между началните и крайни показатели. Интересни са данните получени от изследването на пчелари, които не съобщават за алергични реакции след ужилване – при тях се наблюдават високи нива на IgG4, което е показател за ефективен отговор с протективен ефект срещу пчелната отрова.

Популяризирането на данните от своите проучвания е намерило отражение в няколко публикации (23, 24, 26, 28).

Анализирайки представените научни публикации на д-р Николов трябва да подчертая, че те са посветени на изключително актуална за медицинската наука и практика област – диагностика и лечение на алергичните заболявания. В справката са представени общо 32 научни труда, като 9 от тях са в списания с импакт фактор. Статиите са написани компетентно, ясно и на добър научен език. В 16/34, т. е. в почти половината от тях д-р Николов е първи автор.

Представени са резюмета от участия в 34 научни форума, като 9 от резюметата са в списания с импакт фактор. Общият импакт фактор на публикациите е 9, 702, а заедно с тези от публикуваните резюмета – 59,958. Цитирани са 10 от трудовете, като общият брой на цитатите е 18, като 7 от тях са в чужди източници.

Данните от приложената справка за преподавателската дейност показват че д-р Николов е участвал като лектор в курсовете за следдипломна квалификация, провеждани от НЦЗПБ и в Стоматологическия Факултет на МУ-София.

Представени са и данни за внедрителската дейност, както и справка за приносите, с които съм съгласна.

Д-р Николов е роден на 26.3.1964 г. в гр Дряново. Завършва Националната гимназия по древни езици и култури през 1983 г. , а медицина в МУ-София през 1991 г. През 1992 г. е назначен за научен сътрудник в НЦЗПБ. Научната степен „доктор” придобива през 2002 г., а през 2004 г. придобива и специалност по клинична имунология. Основните му интереси са в областта на проучването на сенсibiliзиращите фактори от околната среда и механизма на тяхното действие в организма, изготвяне и стандартизиране на алергенни препарати за диагноза и терапия,

диагноза и лечение на алергичните заболявания. В своята работа проявява инициативност и отговорност. Той е член на Съюза на учените в България, на научното дружество по алергология и на IUIS. Участвал е в няколко научни проекти, има допълнителни квалификации, придобити по време на курсове у нас и в чужбина. Владее писмено и говоримо английски и руски език, има добра компютърна грамотност.

Представените научни публикации, част от които отпечатани в международни списания с импакт фактор, цитиранията на публикациите, както и участието на д-р Николов във внедрителската и учебна дейност на НЦЗПБ ми позволяват да препоръчам убедено неговата кандидатура за получаването на научното звание „доцент“ към НЦЗПБ.

10.5.2011 г.

