

№ 2 908
08.08 2013

СТАНОВИЩЕ

бул. „Янко Сакъзов“ № 26
София 1504, тел. 0446896
на проф. д-р Фани Георгиева Мартинова, д.м.н.,
началник на Отделение по трансфузионна хематология и имунология
към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София 1606,
бул. „Тотлебен“ № 21, тел.: 02/ 9154 419

Относно: Конкурс за присъждане на академична длъжност „Професор“ в област висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ в професионално направление 7.1. „Медицина“ по научната специалност 01.06.23 „Имунология“ за нуждите на отдел „Имунология и алергология“ на Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) - София, обнародван в Държавен вестник бр. 21/01.03.2013 г. с единствен кандидат **доцент д-р Мария Християнова Николова, д.м.н.**, завеждащ отдел „Имунология и алергология“ и Национална референтна лаборатория по имунология в НЦЗПБ

I. Биографични данни и професионални активи

Доц. д-р Мария Християнова Николова е родена на 17.01.1963 год. в София. Завършва медицина във Висш медицински институт, МА - София през 1987 год. с отличен успех. Професионалният път на доц. д-р Мария Николова започва през 1988 год. като ординатор и завеждащ МО „Епидемиология“, ХЕИ, Перник. След конкурс през 1990 г. е редовен докторант в лаборатория „Моноклонални антители“ в НЦЗПБ. През 1994 г. ѝ е присъдена научната степен „доктор“ по научна специалност „Имунология“, след защита на дисертационен труд „Получаване и характеризиране на моноклоналните антители ID8 и 3B1, разпознаващи антигени на човешките В лимфоцити“. През 1995 г. придобива медицинска специалност „Клинична имунология“. В следващите години д-р Мария Николова е последователно научен сътрудник II-I степен (1995 - 2001), като диагностичната и научно-изследователската ѝ дейност е в областта на клетъчния имунитет и имунофенотипизиране на онкохематологични заболявания. От 2002 г. до 2011 г. е „доцент“ в Централна лаборатория по имунология на НЦЗПБ с диагностична, преподавателска и научно-изследователска дейност в областта на клетъчния имунитет, като въвежда и отговаря за системата за управление на качеството във флоуцитометричната лаборатория и организира външната оценка на качеството за тези лаборатории в цялата страна. Доц. д-р Мария Николова е търсен и канен изследовател и лектор в престижни институти и университети в чужбина: старши изследовател в Национален институт по здравеопазване и изследвания (INSERM), Университет Париж-12, Кретей, Франция (2000-2001); гост-преподавател в Медицински факултет, Университет Париж-12, и отделение „Клинична имунология“ на Университетска болница „Анри Мондор“, Кретей, Франция (2006-2007); гост-преподавател в Медицински факултет на Университет Пари-Ест-Кретей (2012). От 2008 г. доц. Николова е консултант към програма „Превенция и контрол на ХИВ и СПИН“ на МЗ, като разработва стандарти, създава електронни бази данни за лечението и имунологичния мониторинг на пациентите и организира обучения. От м. януари 2012 г. доц. д-р Мария Николова заема длъжността завеждащ отдел „Имунология и алергология“ и Национална референтна лаборатория по имунология в НЦЗПБ. След успешна защита на дисертационен труд „Механизми за регулация на Т-клетъчния имунен отговор и клиничното им значение“ през 2012 г. ѝ е присъдена научната степен „доктор на науките“ по научна специалност „Имунология“.

В периода 1996 – 2007 г. доц. д-р Мария Николова е провела редица специализации и курсове в чужбина: курс по флоуцитометрия (Кембридж); пост-докторска специализация върху функционалните рецептори на човешките NK клетки (Париж); курс „Добра производствена практика“ за производство на ваксини (Сеул); стаж в отделение „Клинична имунология“ за проследяване и терапия на пациенти с ХИВ/СПИН (Париж); обучение по ISO 10011 и БДС EN ISO/IEC 17025 за придобиване на квалификация на вътрешен одитор.

За периода 1997 – 2012 г. доц. д-р Мария Николова е получила 2 чуждестранни стипендии и 3 награди за постигнати съществени резултати при разработване на проекти, както и финансиране на специализации по определени теми.

Писмено и говоримо владее английски, френски и руски език.

II. Наукометрични данни

Научни публикации и научни съобщения

Доц. д-р Мария Николова участва в настоящия конкурс с цялостна научна продукция от **182** заглавия (2 дисертации, 76 публикации, 8 глави в сборници и учебници и 96 участия в конгреси), които са представени и прецизно подредени в 3 големи групи **“Научни публикации и научни съобщения”**:

- при придобиване на образователна и научна степен **“Доктор”**
- при хабилитация - заемане на академичната длъжност **“Доцент”**
- след заемане на академичната длъжност **“Доцент”**

Научните публикации и съобщения преди заемане на академичната длъжност **“Доцент”** не подлежат на рецензиране, но дават представа за цялостната научна дейност на кандидатката. Те са представени като списъци и копия на публикации и списъци и копия на резюмета на научни съобщения:

- **Дисертационен труд** “Получаване и характеризиране на моноклоналните антитела ID8 и 3B1, разпознаващи антигени на човешките В лимфоцити”. за присъждане на образователна и научна степен **“Доктор”**

- **Публикации в международни списания, сборници и учебници - 25**
- **Публикации в български списания и сборници и учебници – 11**
- **Резюмета на научни съобщения, изнесени на конгреси в чужбина – 16**
- **Резюмета на научни съобщения, изнесени у нас - 12**

На рецензиране подлежат научните публикации и научните съобщения **след заемане на академичната длъжност “Доцент”**, които са представени от кандидатката като списъци и копия от:

- **Дисертационен труд** „Механизми за регулация на Т-клетъчния имунен отговор и клиничното им значение” за присъждане на образователна и научна степен **“Доктор на науките”**

- **Публикации в международни списания – 23 (16 са извън дисертациите и конкурса за доцент)**

- **Публикации в български списания – 25 (16 са извън дисертациите и конкурса за доцент)**

- **Резюмета на научни съобщения, изнесени на международни конгреси – 35 (12 са извън дисертациите и конкурса за доцент)**

- **Резюмета на научни съобщения, изнесени на конгреси у нас – 33 (18 са извън дисертациите и конкурса за доцент)**

т.е. **62** от научните публикации и съобщения са отпечатани и изнесени на конгреси, извън тези, които са във връзка с дисертациите и с конкурса за доцент.

Доц. д-р Николова е първи автор в 45% от публикуваните научни статии и глави в сборници и учебници, и втори автор в 27,5% от отпечатаните резюмета от доклади на конгреси, конференции, симпозиуми.

Подлежащите на оценяване научни публикации са отпечатани изключително в реномирани чужди списания с висок Импакт фактор: "International Immunology", "European J. Immunology", "Cellular Immunology", "Clinical & Experimental Immunology", "Immunology and Cell Biology", "Int. Immunopharmacology", "Autoimmunity Reviews", "Tissue Antigens", "PLOS Pathogens", "Blood", "Leukemia Research", "Leukemia & Lymphoma", "Blood", "Ann. New York Academy Sciences", "J. Investigative Dermatology", "Lupus", "World J. of Gastroenterology" и др..

У нас публикациите са в реномирани български списания и учебници - "Clin. Application of Immunology", "Probl. Infect. Parasit. Dis.", "Compt. Rend. Ac. Bulg. Sci", "Инфектология", "Съвременна медицина", "Клинична и трансфузионна хематология", "Българска неврология" и др., както и учебник „Клинична имунология“.

Импакт фактор (IF) на научните трудове

Общият Импакт фактор на публикациите на доц. д-р Мария Николова е **113.804**, а индивидуалният IF е **18.990**.

Общият Импакт фактор на публикациите на доц. д-р Мария Николова, извън дисертациите и конкурса за доцент е **37.996** а индивидуалният IF е **5.32**.

Цитирания на научните трудове

Авторската справка за цитиранията е представена в електронен вариант и на хартиен носител. Цитиранията на публикации на доц. д-р Мария Николова от други автори са общо **236**, от които **182** са в посочените по-горе чуждестранни списания (Справка в база данни Scopus).

Намерени са допълнително **54** цитирания (Scholar Google, дисертации, учебници, монографии и други документи), като от тях **41** са в чуждестранни списания и **13** са в сп. „Инфектология“ и учебник „Клинична имунология“.

Допълнително са представени цитирания в **27** научни статии в чуждестранни списания, свързани с проучванията на доц. Николова на моноклонални антители 1D8, 3B1, 7H5, CAF7, 7E12, 5G7.

Коректно е представена авторска справка за цитирания на публикациите, извън дисертациите и конкурса за доцент. Те са общо **65**, като **63** са в чуждестранни списания и **2** – в български списания.

Представен е списък на издирени **29** български цитирания, предоставен от цитатна справка на Централна медицински библиотека – МУ – София.

Всички справки показват внушителни данни за цитиранията - общо са **346**, от които **250** - в чуждестранни списания и **96** - в български списания.

III. Научно-теоретични и научно-приложни приноси

Научно-теоретични приноси с оригинален характер

1. Характеризиране на нови левкоцитни антигени чрез получаване и приложение на моноклонални антители срещу нови неизвестни антигенни структури

1.1. Получени са и са характеризирани моноклонални антители срещу неизвестни епитопи на човешките В-лимфоцити:

- Епитоп **1D8**, регулиращ способността за адхезия и миграция на нормалните клетки, а интензивната експресия от трансформирани В-лимфоцити е с висока степен на малигненост;

- Епитоп **3B1**, свързан с В-лимфоцитната активация и пролиферация и с корелацията между експресията му и пролиферативния индекс на малигнените клетки;
- Епитоп **G10.3**, експресиран изключително от В лимфоцитите на периферната кръв, самостоятелно индуцира и усилва В-клетъчната пролиферация и се експресира от малигнени клетки с различен произход;
- Епитоп **SC3**, самостоятелно индуциращ пролиферация на нормални и на В лимфоцити при В-CLL

Уникалността на получените и характеризирани моноклонални антитела (мка) е потвърдена на Международни срещи по левкоцитно типизиране (V-1993, VI - 1997, VII - 2000).

1.2. Новополучени са и са характеризирани нови молекули, регулиращи функциите на цитотоксичните Т лимфоцити и NK клетките.

- Идентифициран е непознат епитоп **SC5** с уникална екстрацелуларна експресия от витални Т лимфоцити и CD4+CD8+ тимоцити и инхибиращ ефект върху пролиферацията на периферни Т-лимфоцити;
- Подробно са характеризирани експресията и функциите на молекулата **BY55**, експресирана от субпопулация на циркулиращите CD8 и NK лимфоцити с изразена цитотоксичност, като в резултат на тези изследвания мка BY55 и мка TM60 са клъстерифицирани като **CD160**.

1.3. Новополучени са и са характеризирани моноклонални антитела, разпознаващи епитопи с пан-левкоцитна и моноцитна експресия:

- На базата на мка BA27 и BB2 окончателно е характеризиран лимфоцитен антиген **CD101**, експресиран върху CD4, CD8 Т, В, NK клетки и дендритни клетки. CD101 регулира активацията на CD28+ Т лимфоцити.
- Нови епитопи на пан-левкоцитни и моноцитни антигени: **CD245** чрез мка DY12, DY35; **CD45** чрез мка7E12; **CD98** чрез мка CAF7 и **5G7** (експресиран от гранулоцити и моноцити); **CD13** (експресиран от моноцити и гранулоцити) чрез мка 7H5

2. Изследване на клиничното значение на характеризираните антигенни структури

При изследване на пациенти с остри и хронични малигнени лимфопролиферативни заболявания са установени следните зависимости на малегнената трансформация с идентифицираните епитопи:

2.1. Епитопът 1D8 се експресира от малигнени пролиферации, съответстващи на диференцирани В-лимфоцити (CD20+, ALL, CLL, NHL). По-интензивната му експресия се установява при пролиферации с висока степен на малигненост (В-ALL, AL с аберантен фенотип, центробластни лимфоми). Предполага се, че епитопът регулира способността за адхезия/миграция на нормалните клетки, а интензивната му експресия върху трансформирани клетки съответства на по-висок инвазивен потенциал.

2.2. Активационният антиген CAF7 (CD98) има установено прогностично значение според количествената му експресия при пациенти с остри левкози: неблагоприятно прогностично значение на ниската експресия на CAF7. Формулирани са две възможни обяснения за механизма на корелацията: ниската експресия на CAF7 е свързана с ниска метаболитна активност на левкозните клетки и резистентност към терапия или - с нарушена програмирана клетъчна смърт.

2.3. Епитопът 3B1 има ограничена експресия върху малигнените пролиферации на зрелите В-лимфоцити. Представлява диагностичен интерес по отношение на лимфопролиферации, произлизащи от герминативните центрове (HCL, PLL, GC-NHL).

2.4. Епитопът G10.3 се експресира широко от малигненни клетки с различен произход. Установено е, че мка G10.3 индуцира апоптозата на лимфоцити, експресиращи големи количества от съответния епитоп, което очертава потенциал за терапевтично приложение.

2.5. Епитопът SC3 самостоятелно индуцира и усилва пролиферацията на нормални и левкозни В-клетки (В-CLL) и вероятно играе специфична роля в жизнения им цикъл. Този факт, както и вариабилната експресия на епитопа, установена при пациенти с В-CLL представлява интерес от прогностична и терапевтична гледна точка.

2.6. Новооткритият епитоп CD13 е специфичен за миелоидната линия антиген. Открива се по-рядко върху В-линейни ALL, но се открива при 80% от изследваните В-NHL (предимно) CLL.

2.7. Рецепторите SC5, KIR2D3 и ILT-2 са проучени като маркери на туморни клетки при кожни Т-клетъчни лимфоми (CTCL). Изследванията имат приносен характер и поради прякото им значение за клиничната практика. Демонстрирано е за пръв път, че експресията на KIR2D3 разграничава хистологично сходните, но различно агресивни форми на CTCL, както и малигнените от доброкачествените реактивни Т клетки в лимфоцитните инфилтрати. SC5 инхибира *in vitro* пролиферацията на туморните клетки и може да се използва при разработването на специфична имунотерапия. За пръв път е демонстрирана възможността за фенотипна хетерогенност на изходния тумор. За пръв път е установена възможността *in situ* да се разграничат туморни от реактивни клетки с помощта на KIR3DL2. Получени са оригинални резултати за ефекта на кожния невромедиатор невротензин върху пролиферацията и миграцията на туморните клетки.

2.8. Рецепторът CD160, който се открива върху диференцирани цитотоксични ефекторни Т клетки, се експресира значимо в условията на хронична инфекция. Експресията на CD160 и продължителността на инфекцията са важен предиктивен фактор за успешен отговор на комбинираната антиретровирусна терапия при пациенти с HIV инфекция.

3. Механизми за регулация на клетъчния имуен отговор

3.1. Проучени са няколко механизма за регулация на клетъчния имуен отговор:

- **Имунната хомеостаза** като взаимодействие между вроден и адаптивен имуен отговор, като балансирана диференциация на ефекторни, паметови и регулаторни функции на адаптивния имунитет, като баланс на Th1/Th2/Treg цитокини, определящи посоката и изхода от имунния отговор
- **Антиген-специфичен сигнал, ко-стимулиращи и ко-инхибиращи сигнали** и ролята на NK-подобните клетъчни рецептори
- **Регулаторни инхибиращи CD4+ Т лимфоцити (Treg)** и поддържането на хомеостазата чрез съотношението паметови/ефекторни CD8+ лимфоцити в условията на имунна активация
- **Treg и цитокинов фон**, като баланс на Th1/Th2/Treg цитокини и ролята на IL-10 продуциращите Treg за поддържането на ефикасен Т-клетъчен отговор и цитокинов баланс (IFN γ /IL-4 и IFN γ /IL-10 в референтни граници)

4. Маркери на нарушен протективен имунитет при имуно възпаление

Проучени са нарушенията в баланса на Т-лимфоцитните субпопулации в условията на персистиращо антигенно дразнене при пациенти с различни хронични вирусни и бактериални инфекции. Формулирани са основни закономерности за нарушаването на протективния имуен отговор в условията на хронично антигенно

дразнене. Описани са характерни фенотипни и функционални промени на субпопулационно ниво, в зависимост от антигенното натоварване:

4.1. Количествена експресия на CD38, ранен и надежден маркер за локализирано имунно възпаление с различна етиология (несвързана с HIV) и прогностичен маркер за неуспех на антиретровирусната терапия

4.2. CD4 популацията е по-устойчива на антигенно дразнене и с по-добър регенеративен потенциал. Патологичното антигенно дразнене води до отчетливи и трудно обратими промени в CD8 T лимфоцитната популацията. Промените при инфекции с висок вирусен товар се изразяват в преобладаване на ефектор-паметови CD4 лимфоцити и нарастващ дял на диференцирани клонове с Th2 цитокинов профил.

4.3. CD8 популацията при патологично стимулиране се променя от нарастване на ефектор-паметовите до намаляване на централно-паметовите субпопулации, натрупване на крайно диференцирани апоптотични клонове и стесняване на репертоара от специфичности. Този процес е съпроводен от нарушена експресия на функционални молекули (IFN γ , GzB, Per).

4.4. За пръв път са изследвани съотношенията на **фенотипно дефинирани субпопулации CD4 и CD8 лимфоцити** (CD27/CD45RA) за разграничаване на латентна от активна MBT инфекция и за установяване на ролята на CD8 лимфоцитите за овладяване на инфекцията и за поддържането ѝ в латентна форма

4.5. Изследвани са **промените във функционалния потенциал на T-лимфоцитите при хронична инфекция:**

- **промени на пролиферативния потенциал на CD8 T лимфоцитите,**
- **експресия на цитокини и цитолизини**
- **антиген-специфичен отговор на T-лимфоцитите** – за пръв път е въведен в диагностичната практика флоуцитометричен метод за оценка на антиген-специфичния отговор към HIV, EBV, CMV, HBV, MTB

4.6. Високо ниво на регулаторни T-клетки (Treg) в хода на хронични инфекции; при HIV+ лица високата експресия на тези молекули е с неблагоприятно прогностично значение

5. Имунно възстановяване

5.1. Възстановяване на баланса на T-лимфоцитните популации и техните функции след отстраняване на антигенния товар.

Проведени са първи мащабни ретроспективни проучвания за ефекта от прилагането на комбинираната антиретровирусна терапия (сART) при пациенти с хронична HIV инфекция в България

5.2. Възстановяване след автоложна/алогенна трансплантация на костен мозък

Проведени са първите у нас систематични проучвания върху динамиката на количествено възстановяване на основните лимфоцитни популации, имуноглобулини, цитокини и Th1/Th2 съотношение в серума на реципиентите на автоложен трансплантат. Установено е бавно и непълно възстановяване на CD4 T лимфоцитите и бързо възстановяване на цитотоксичните CD160+NK и CD8 T лимфоцитите и нивата на IL-10. Формулирана е хипотезата за значението на баланса Th1/IL-10 за възстановяването и евентуални GVHD подобни антитуморни ефекти.

Проведени са оригинални изследвания и са публикувани данните от проспективно наблюдавани пациенти с алогенна трансплантация на стволови клетки една година след трансплантация, при което се установява повишеното ниво на Treg/CD39+ в периферната кръв, което корелира с имунната активация и е статистически значим предиктор за забавено имунно възстановяване както на CD4, така и на CD8 T-клетъчния пул.

6. Терапевтично възстановяване на протективния имуен отговор чрез бактериални имуномодулатори и ваксини

6.1. Орални полибактериални имуномодулатори

Оралните полибактериални имуномодулатори *Respivax*, *Urostim* и *Dentavax* са разработени от колектив на НЦЗПБ/БулБиоЕООД с цел приложението им за имунопрофилактика и имунотерапия на неспецифични инфекции.

Проучени са ефектите от *Dentavax* при здрави лица и е Осъществени са пионерски проучвания върху ефектите на българския препарат **Calgevax (BCG)**, прилаган за пръв път в световната практика в комбинация с хирургично лечение при пациенти с РРП. Формулирана е хипотеза за механизма на благоприятния му ефект чрез въздействие върху диференциацията на ДК и баланса Th/Th17/Treg.

Научни приноси, оригинални за България

1. Диагностично и прогностично значение на флоуцитометрията при малигнени хемопатии

1.1. Осъществени са първите сравнителни изследвания върху флоуцитометрията и имунохистохимията, като подходи за диагностична оценка на NHL.

1.2. За пръв път в България са систематизирани данни за честотата на аберантна експресия на миелоидни маркери при остра лимфоидна левкоза и е обсъдено диагностичното и прогностичното им значение.

1.3. Направена е оценка на диагностичното и прогностично значение на флоуцитометричния ДНК анализ на малигнени лимфопролиферативни заболявания.

2. Имунологично мониториране на имунното възстановяване в хода на терапия при вирусни инфекции

2.1. За пръв път е мониторирано имунното възстановяване в хода на комбинирана антиретровирусна терапия при пациенти с HIV инфекция и е обобщен е опитът от прилагането на антиретровирусна терапия в България.

2.2. Характеризирана е динамиката на възстановяване на основните лимфоцитни популации, както и на допълнителни субпопулации на CD8 и CD4 Т лимфоцитите с различна степен на диференциация и функции, като са сравнени пациенти с добър, липсващ и парадоксален отговор към сАРТ.

2.3. Тази група изследвания не само разкрива закономерности на Т-клетъчната хомеостаза, но и определя фенотипни маркери с предиктивно значение за отговора към терапията.

3. Проучвания върху динамиката на имунното възстановяване след стволовоклетъчна трансплантация

3.1. Осъществени са първите у нас систематични наблюдения върху динамиката на количественото възстановяване на основните лимфоцитни популации, имуноглобулините, цитокиновите нива и Th1/Th2 съотношението в серума след автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

3.2. Оригинални изследвания са публикувани върху възстановяването на клетъчно медирания имунитет при първите пациенти с алогенна трансплантация на стволови клетки

4. Терапевтично възстановяване на имунния отговор

4.1. Осъществени са първите систематични проучвания върху ефектите на оригиналните български полибактериални имуностимулатори **Dentavax** и **Respivax**. Съществен е изводът, че препаратите не предизвикват значими отклонения в съотношенията и количествата на основните популации на адаптивния имуен отговор, което потвърждава благоприятния имуномодулиращ характер на действието им.

4.2. Подробно са изследвани механизмите на въздействие на Респивакс върху елементите на естествената резистентност. Установено е, че в основата на имуномодулацията стои комплексен ефект върху ефекторната, индуктивна и регулаторна функция на естествения имунитет и като резултат е повишаване ефективността на адаптивния имуен отговор.

4.3. Установен е диференциран дозо-зависим ефект на българския прополис върху преживяемостта и пролиферацията на човешки лимфоцитни субпопулации *in vivo*.

Научно-приложни приноси

1. Създадени са 11 миши хибридомни линии, секретирани срещу антигени на човешките лимфоцити, които се съхраняват в клетъчната банка на НЦЗПБ. Част от тях (7E12 (CD45), CAF7 (CD98), 7H5 (CD13), са използвани за търговски препарати (пречистени и флуорохром-конюгирани моноклонални антитела срещу антигени на човешки лимфоцити) - производство на НЦЗПБ.

2. Изработени са препарати, представляващи комбинации от моноклонални антитела, конюгирани с флуорохроми, които са апробирани и въведени в рутинната диагностична практика, за флоуцитометрично определяне на процентно съотношение и абсолютен брой на лимфоцитни субпопулации в периферната кръв, за оценка на Th1/Th2 функционален профил след неспецифична *in vitro* стимулация, за оценка на Т клетъчната популация в условия на имунно възпаление.

3. Въведено е в практиката изследването на рецепторите SC5, KIR3DL2 (CD158k) и ILT2 (CD85j) като маркери за разграничаване на туморните от реактивните Т лимфоцити, както и на различната степен на малигненост.

4. Апробиран и въведен в диагностичната практика е флоуцитометричен метод за оценка на естествена NK-клетъчна цитотоксичност с помощта на клетки-мишени, маркирани с циановото багрило DiO.

5. Въведени са методи за мониториране на имунния отговор и имунното възпаление:

- определяне на количествена експресия на ектонуклеотидазата CD38 от CD4 и CD8 ;

- едновременното използване на маркерите CD45RA/CD27/ CD28/CD57 при инфекции с различна тежест и продължителност;

- определяне на съотношението CD27+CD45RA-/CD27-CD45RA-CD8 Т като показател за разграничаване на протективния и неефективен имуен отговор

6. Установени са маркери и констелации с прогностична стойност:

- съотношението CD27+CD45RA-/CD27-CD45RA- CD8 Т - показател за разграничаване на протективния и неефективен имуен отговор.

- повишената експресия на молекулата CD160 от CD8 Т лимфоцитите е с благоприятно прогностично значение при хронична инфекция

7. Предложен е диагностичен алгоритъм за оценка на пациенти с вероятно имунно възпаление въз основа на анализ на 31 фенотипни и функционални параметри на Т-клетъчния имуен отговор

8. Изработени са нормални референтни граници за посочените параметри в българската популация, което позволява директното им приложение в лабораторната практика.

9. Разработени са фенотипни и функционални характеристики на CD8 Т-клетъчния отговор за диагностициране на EBV-свързан хепатит и за разграничаване на активна от вероятна латентна туберкулозна инфекция.

10. Въведен е в диагностичната практика метод за флоуцитометрична оценка на антиген-специфичен Т-клетъчен отговор към HIV, EBV, CMV, HBV и МТВ.

11. Разработена, апробирана и въведена е система за междулабораторен качествен контрол на измерванията във флоуцитометрични лаборатории, която

функционира за осма поредна година и разширява обхвата на оценяваните параметри.

IV. Учебно-преподавателска дейност

Доц. д-р Мария Николова организира и участва активно в учебно-преподавателската дейност на отдел „Имунология и алергология“ на НЦЗПБ като ръководител на дипломанти, специализанти и докторанти, зачислени към отдела; курсове за следдипломно обучение и индивидуално обучение, съгласно програмата на СДО на НЦЗПБ с лекции, упражнения и семинари.

Доц. д-р Мария Николова провежда:

- Лекционно обучение на медицински специалисти в УМБАЛ „Г. Странски“ – Плевен и МУ – Пловдив, относно превенция, диагностика и медицинско обслужване на пациенти с ХИВ/СПИН;
- Лекционен курс по молекулярна имунология и инфектология по проект BG051PO001-3.3.04. „Подкрепа на развитието на докторанти, постдокторанти, специализанти и млади учени“ – 2010 г.
- Курс Упражнения по флоуцитометрия – по проект BG0513D001-3.3.04/58 Институт по молекулярна биология – БАН – 2009 -2011 г.

През 2011 - 2012 год. доц. Николова е била поканена като гост-преподавател и назначена в университет Пари-Ест-Кретей за срок от два месеца за обучение на студенти по магистърски програми.

Учебната натовареност на доц. д-р Мария Николова през последните пет години е следната (съгласно справите за учебна заетост на преподавателите в НЦЗПБ в СДО курсове и индивидуално обучение):

2008 г. – 136,1 часа; 2009 г. – 116,2 часа; 2010 г. – 182,4 часа; 2011 г. – 228,0 часа
2012 г. – 321,1 часа. Средната натовареност на доц. д-р Мария Николова за периода 2008 – 2012 г. е 196,8 часа.

Доц. д-р Мария Николова е научен ръководител на 4 докторанти и на един дипломант (успешно защитили образователна и научна степен „доктор“, а един докторант биолог е зачислен в момента)

Участва в изпитни комисии за провеждане на държавен изпит за придобиване на специалност по „Клинична имунология“.

Участва в научно жури по „Имунопатология и алергология“ за защита на дисертационни трудове или за процедури по заемане на академични длъжности – 8 участия

V. Участия в проекти

1) Национални проекти - Фонд “Научни изследвания” към Министерство на образованието и науката

Тема: “Участие на регулаторни Т клетки в CD8 лимфоцитния отговор в хода на HIV инфекция: роля на пътищата PD1/PDL1 и CD39/ATP” - Проект №503/2008

Тема: “Подтискане на алерген-специфични В-клетки при хуманизирани SCID мишки чрез химерни антитела” - Проект №ТК01/0182 (2008)

Тема: “ Проучвания върху процесите на възстановяване на имунната система след трансплантация на хемопоеични стволови клетки ” - Проект №ТК-717/2006

Тема: “Изследване влиянието на полибактериалния имуномодулятор “Респивакс” върху някои клетъчно-медирирани механизми на вродения имунитет при хора ” - Проект №Л-1519/05
Тема: “Характеристика на антеген-специфичните ефекторни и паметови CD8 лимфоцити при различни хронични вирусни инфекции (HIV-1, EBV, CMV)” - Проект № Л-1309/03

Тема: “Характеризиране на Т лимфоцитната субпопулация CD160+CD8+ в периферна кръв на HIV-1+ пациенти: клинично и прогностично значение” - Проект № Рила/15 (2003)

Тема: “Изследване на въглехидратните епитопи 1D8 и 3B1 във връзка с диференциацията и пролиферацията на човешките В-лимфоцити” – Проект № 1215/1995

VI. Членство в научни и професионални организации

Доц. д-р Мария Николова членува в Европейско клинично дружество по СПИН, Секретар на секция „Имунология” към СУБ, Секция “Имунология”, СУБ, Европейска мрежа по флоуцитометрия, Българска асоциация по клинична имунология, БЛС, Балканска и Европейска федерация на имунологичните дружества (EFIS).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Представените в конкурса научни трудове на доц. д-р Мария Николова показват впечатляващо високи достойнства и приноси в нейната научна, научно-приложна, практическа и професионална дейност. Освен обема на научното ѝ творчество, прави впечатление и широкият обхват на нейните интереси, проявен в изследователската и практическата ѝ работа – съчетание на фундаментални изследвания с тези със значение за медицинската практика. Този широк диапазон е съчетание на лабораторните ѝ умения в молекулярната имунология, във въвеждането на съвременните флоуцитометрични и други имунологични методи на изследване с фундаменталните ѝ изследвания за откриване на нови антигенни структури и изучаването на тяхната експресия, характеристика и специфична роля, с изследванията на имунната хомеостаза – изучаване на регулацията, нарушенията и възстановяването на имунния отговор, с проучванията върху терапевтичното моделиране на имунния отговор, с организаторските качества на имунолог, въвела външния флоуцитометричен контрол в имунологичните лаборатории в страната, с преподавателските качества на търсен научен ръководител и преподавател в чужбина, с перфекционизма на атрактивен лектор. Цялата изследователска, научна, преподавателска и организационна дейност на доц. д-р Мария Николова е в областта на имунологията и напълно съответства на научната специалност в обявения конкурс “Имунология”, както и отговаря напълно на критериите за присъждане на академичната длъжност „Професор”. Доц. д-р Мария Николова е високоспециализиран лекар, водещ специалист в областта на фундаменталната и клиничната имунология, ръководител на отдел “Имунология и алергология” на Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) - София, изследовател от висок ранг с международна известност, с аналитични качества, с прецизност и перфекционизъм.

С голямо удоволствие, въз основа на своята убеденост в научната стойност на творчеството и личните качества на кандидатката, си позволявам да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури на Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) - София да гласуват положително за присъждане на академичната длъжност „Професор” по “Имунология” на доц. д-р Мария Християнова Николова.

07.08.2013 г.
София

Член на Научното жури:
(Проф. д-р Фани Мартинова, д.м.н.)

