



Доклад за изпълнение на изискванията на Рамката за държавна помощ за научни изследвания, развитие и иновации на Центъра за компетентност по проект № BG05M2OP001-1.002-0001-C04 „Фундаментални, транслиращи и клинични изследвания в областта на инфекциите и инфекциозната имунология“

Период на доклада: 01.01.2024 г. – 31.12.2024 г.

I. Въведение

Докладът се съставя на основание на т. 6.10 от административен договор за БФП за проект № BG05M2OP001-1.002-0001-C04 „Фундаментални, транслиращи и клинични изследвания в областта на инфекциите и инфекциозната имунология“ (нар. по-долу „проекта“).

Целта на доклада е да осигури възможност за проследяване на изпълнението на изискванията за публично финансиране на нестопански дейности, поставени в Рамката за държавна помощ за научни изследвания, развитие и иновации на Европейската комисия.

II. Общи положения

Центърът за компетентност по проекта включва следните научни организации и създадените от тях научноизследователски инфраструктурни единици:

- НЦЗПБ
- ИМиК-БАН
- НДНИВМИ
- МИ на МВР

III. Отчет за изпълнението на Годишната програма за дейността на научно-изследователската инфраструктура за 2024 г. по дейности

Дейност 1: Научни изследвания

РП1 Молекулярна епидемиология на инфекции с обществено здравно значение в България.

Работният пакет е насочен към развиване на молекулярно-епидемиологични подходи за анализ на значими за общественото здраве патогени. Представяват интерес както вече установени инфекции, така и нововъзникващите или пренебрегвани патогени, включително такива с потенциал за разпространение чрез международни пътувания, болнични среди или храни.



- **Респираторни вируси**

Респираторните вирусни инфекции са сред най-разпространените заболявания в световен мащаб. Прецизният молекулярен анализ на респираторни вируси е основа за ефективно наблюдение, ранно предупреждение и разработване на превантивни стратегии. В рамките на пакета бяха прилагани чувствителни PCR-базирани методи и секвениране от ново поколение за установяване на циркулиращи вирусни линии и проследяване на генетичните им изменения. Особено внимание бе отделено на коинфекциите с повече от един респираторен вирус, които често са асоциирани с по-тежка клинична картина и могат да затруднят диагностиката и лечението.

Анализът на генетичното разнообразие на вирусите подпомагат моделирането на бъдещи епидемични вълни и корекцията на съществуващите ваксинални щамове.

- **HIV и други кръвно-преносими вируси**

Проследяването на вируси, предавани по кръвен път, изисква изключителна прецизност и конфиденциалност. Чрез използването на молекулярно типизиране и филогенетичен анализ бяха идентифицирани на трансмисионни клъстери и анализ на генетичната резистентност към антивирусни медикаменти.

Молекулярните данни бяха особено полезни за изясняване на географските и демографски модели на разпространение на HIV, както и за адаптиране на терапевтични протоколи. Подходът подпомага и разкриването на "скрити епидемии", които могат да останат незабелязани без прилагането на модерни геномни технологии.

Разширени бяха и изследванията върху други вируси с потенциал за трансмисия чрез кръв и телесни течности – включително хепатитни вируси, за които също бяха използвани методи за генотипиране и мониторинг на мутации.

- **Бактериални патогени и антимикробна резистентност**

В отговор на растящата антибиотична резистентност в пакета бе включен молекулярен мониторинг на патогенни бактерии с фокус върху устойчивостта към антимикробни средства. Чрез целогеномно секвениране, MALDI-TOF маспектрометрия и други съвременни подходи бяха идентифицирани щамове с резистентни профили, както и мутации, отговорни за изява на резистентност. По този начин се изгражда база за ранно предупреждение, позволяваща адекватна антимикробна политика и контрол в болничните заведения.

Изследванията включиха също така трудни за култивиране микроорганизми и полово предавани инфекции, за които молекулярните техники се оказват особено полезни, като *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*.

4. Хранително-преносими и зоонозни инфекции

Храната и животните са важни резервоари на патогени. В пакета бе включено идентифициране на опасни зоонозни агенти, като напр. бруцела и листерия. В България са описани автохтонни взривове, последният с два огнища. Целогеномното секвениране на изолати



от *Brucella melitensis* показва, че и двата епидемични клъстера произлизат от един щам. Филогенетичният анализ изключи Турция като вероятен източник, подчертавайки важността на геномния подход за проследяване на епидемии. Използвани бяха бързи диагностични методи, позволяващи идентификация в кратки срокове, включително при епидемични взривове.

От друга страна, молекулярните методи се прилагат и за изследване на полезни бактерии. Щамът *Lactopantibacillus plantarum* L3, изолиран от традиционен български ферментирал продукт, показва необичайно голям брой плазмиди. Чрез геномно секвениране бяха идентифицирани гени, свързани с устойчивост, метаболизъм и ферментация, което отваря възможности за бъдещо приложение в хранителната индустрия.

Молекулярните данни, комбинирани с епидемиологична информация, създават основа за "source-tracking" – определяне на източника и разклонението на инфекции в реално време.

- **Микробиом и пробиотичен потенциал**

Здравата чревна и вагинална микробиота играе основна роля в защитата от инфекции. В рамките на проекта бе извършен детайлен анализ на микробиомни профили с помощта на секвениране на 16S рибозомна РНК. Особен интерес представляваше идентифицирането на щамове от сем. *Lactobacillaceae*, притежаващи пробиотичен потенциал. Бяха проучени щамове с антагонистична активност срещу патогени и с потенциал за използване в терапевтични и профилактични стратегии – както за укрепване на локалния имунитет, така и за възстановяване на микробното равновесие след антибиотично лечение.

- **Векторно-преносими и редки инфекции**

Диагностиката на вектор-преносими заболяванията, причинявани от кърлежи, комари и други вектори често е затруднена поради неспецифичните симптоми, затова молекулярните тестове представляват златен стандарт за откриване на причинителя. В пакета бяха включени и изследвания на т.нар. "neglected infections" — инфекции с ограничено разпространение, но с висок потенциал за тежко протичане, включително вносни случаи, свързани с международни пътувания. В тези случаи именно молекулярните технологии осигуряват необходимата чувствителност и бързина за адекватен отговор.

Работата по този пакет допринася както за натрупване на научно знание, така и за укрепване на капацитета на общественото здравеопазване в България и региона като създава устойчива основа за предвиждане, контрол и предотвратяване на инфекции

Част от изследванията са публикувани реномирани научни списания, за да станат достъпни на научната общественост и да подпомогнат здравната система. (вж. т. 3)

РП2 Изследване на механизми за микробна лекарствена резистентност

През 2024г в ЦК продължи развиването на нови методи за детекция и характеризиране на механизми на резистентност в проблемни за терапия микроорганизми. Приоритетно място в проучванията заема въвеждането на геномния надзор на резистентните микроорганизми и ранната детекция и проследяване на нововъзникващи огнища с потенциал за трансгранично разпространение. Тези дейности са в пряка връзка с изпълнението на Регламент (ЕС) 2022/2371



относно сериозните трансгранични заплахи за здравето, в който надзора на антимикробната резистентност заема централно място.

С помощта въведените техники за целогеномно секвениране и биоинформатичен анализ беше открит и проучен нововъзникващ мултирезистентен клон *Klebsiella pneumoniae* с епидемично разпространение в множество болници. През 2024 бяха депозиран над 80 нови генома в световните бази данни, като подкрепата на проекта е отразена.

РПЗ Разработване на методи за ефективна диагностика на инфекции

Въвеждането и валидирането на нови лабораторни методи за ефективна диагностика на вируси, бактерии и паразити подпомага бързото идентифициране на патогени и осигурява стратегия за навременно управление на епидемичните взривове.

През 2024 година продължи разработването на методология за бързо откриване и идентифициране на специални бактериални патогени (*Brucella canis*; *Legionella* spp., *Streptococcus* spp., *M. tuberculosis*, човешки *Vibrio* патогени); хранителни патогени (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.); причинители на вирусен менингит, гастроентерит и хематологични заболявания (паротит, ентеровирус, пареховирус, херпесвируси, B19V); векторно пренасяни патогени (Hantavirus, CCHFV); медицински значими гъби и създаване на универсален алгоритъм за мониторинг на възникващи инфекции с пандемичен потенциал:

- **Разработване на база данни за циркулацията на клинично значими вирусни, бактериални и медицински значими гъбични щамове в България.**

Наличната Биологична банка на „Имунопатоген“ е обогатена с над 400 клинично значими патогенни щамове.

- **Разработване на бързи, чувствителни, надеждни и лесни за изпълнение методи за ефективна диагностика на редица значими за общественото здраве патогени.**
 - Разработване на мултиплексен real time PCR подход за лабораторна диагностика на остри респираторни инфекции, включващ едновременно изследване на 13 респираторни вируса. Проследяването на пациенти, заболели в периода 2020 - 2023 г. доказва водещата роля на RSV инфекцията като причинител на сериозни респираторни заболявания в ранна детска възраст ([doi: 10.3389/fmicb.2024.1376389](https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1376389)).
 - Разработване на комплексен подход при лабораторна диагностика и проследяване на пациенти с остри инфекции на горните или долните дихателни пътища, в т.ч. определяне на потенциални съпътстващи инфекции. Пациенти, заболели по време на КОВИД-19 пандемията в България са изследвани за 17 респираторни вируса с цел доказване на възможни ко-инфекции ([doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29258](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29258)).
 - Разработване на подход за целогеномно секвениране на плазмиди на щам *Lactopantibacillus plantarum* L3 и циркулиращи през 2015 г. изолати *Brucella melitensis*, и използването му при анализ на български секвенции. Резултатите са представени на **две научни конференции** (Galaxy Community Conference 24-29 June 2024, Brno, Czech Republic и 16th Scientific conference of the Bulgarian focal point of EFSA)



- Разработване и въвеждане на мултиплексен RT PCR анализ чрез система QIAstat-Dx Analyser за комплексно идентифициране на вирусни и бактериални патогени, причиняващи чревни инфекции, и на бактериални, вирусни и гъбични патогени, причиняващи менингит и енцефалит.

- **По-задълбочено проучване и характеризиране на циркулиращите щамове CCHFV и Hantavirus чрез методи за клетъчно култивиране**

През отчетния период стартираха проучвания върху култивирането на щамове CCHFV и Hantavirus в клетъчни култури и набиране на подходящи български изолати.

РП4 Протективен имунитет и имунно остаряване: биомаркери за мониторинг и прогноза

През 2024 г. в рамките на работния пакет се изпълняваха следните задачи по планираните направления

- **Фенотипни и метаболитни маркери на имунно възстановяване при продължително лекувани ХЖХИВ**

Целта на изследването е да се идентифицират маркери, които по-пълно да характеризират имунното възстановяване и евентуална вирусна реактивация при пациенти, лекувани продължително и успешно с антиретровирусна терапия.

Проби от HIV+ лица на продължителна (>1г) антиретровирусна терапия (n = 40) с вирусологичен и имунологичен успех (абс. брой на CD4+ Т лимфоцити >350 клетки/мкл), новооткрити лица с активна HIV инфекция (n = 27) и HIV(-) здрави контроли, съответни по пол и възраст (n = 19) са анализирани за експресията на фенотипни маркери на хронична активация, имунно остаряване и изтощение върху CD4 и CD8 Т клетките: CD45RA, PD-1, PDL-1, CD57, TIGIT, CD127, CD38, CD39, както и маркери на митохондриална активност (маса и мембранен потенциал) ; От потенциален интерес са следните резултати: експресията на PD1 върху CD4 и CD8 Т и субпопулацията CD57+TIGIT- CD8 продължават да са значимо повишени при успешно лекувани пациенти в сравнение със здравите контроли, независимо от възрастта им.

ММ на CD4 Т и MMP на CD4 и CD8 Т остават повишени, независимо от успешната терапия.

Изследвани са концентрациите на редуциран и окислен глутатион (GSH, GSSG), каталаза и супероксиддисмутаза (SOD) в периферни мононуклеарни клетки (ПМНК) на HIV+ лица на дългосрочна ART (сART) с недоловим HIV вирусен товар и добър имунологичен отговор, (A, n=29), в сравнение с нелекувани HIV+ индивиди (B, n=11) и HIV(-) доброволци, съответни по пол и възраст (C, n=28). Нивата на GSSG остават значително по-високи и в двете HIV+ групи, в пряка корелация с CD8AC (R=0,40, p<0,05). Средните вътреклетъчни концентрации на каталаза и SOD също са по-високи в групи A и B, в сравнение с HIV- контроли (съответно 41,0 и 40,5 с/у 36,5 p>0,001 и 32,5 и 47,8 с/у 18,9 p >0,01). Задържането на високи нива на GSSG на фона на дългосрочна сART показва възможни нарушения в активността на глутатион редуктазата в ПМНК на HIV+ лица. Засегнатият клетъчен редокс статус, заедно с повишените нива на каталаза и SOD, могат да се интерпретират като сигнал за имунна активация.



Анализът на супероксид дисмутазната активност в плазма (SOD3) и перифирни моноклеарни клетки (SOD 1/2) показва, че нивата на SOD1 и SOD3 отразяват продължаваща имунна активация и митохондриални увреждания в CD4 и CD8 T- лимфоцитите.

Изследването на фенотипни и метаболитни биомаркери на имунна активация и изтощение на CD4 и CD8 T лимфоцитите при нелекуван пациент, диагностициран с HIV инфекция през 2018 г. и с трайно недоловим HIV вирусен товар (т.нар. elite controller) показва, че нивата на SOD, GSH и GSSG при ЕС са по-ниски в сравнение с ART+HIV+ лица с възстановени CD4 абсолютен брой (АБ) и CD4/CD8 индекс и с HIV- здрави контроли (HC). Наблюдаваните промени подсказват, че T лимфоцитните субпопулации на ЕК са подложени на сериозен оксидативен стрес и функционално натоварване, вероятно във връзка с поддържането на ефективен HIV-специфичен имунен отговор.

- **Откриване на иРНК профили, свързани с остатъчна имунна активация при ХЖХИВ на АРТ.**

Целта е въвеждането на метод за ранно и чувствително идентифициране на остатъчна имунна активация при успешно лекуваните пациенти с възстановени по настоящите критерии за имунологичен успех абсолютен брой на CD4 T лимфоцити (CD4AC): над 500 клетки/мкл и CD4/CD8 >0.9. Сравнението между ХИВ+ пациенти с CD4 AC <1000 и CD4 AC >1000 показва значимо по-висока експресия на иРНК за CSF2 и IL6 в първата група. Използването на количествената експресия на някои от гените, свързани с хроничното имунно възпаление и вирусната реактивация може да подобри мониторинга на антиретровирусната терапия.

- **Параметри на вроден и Т-клетъчно медиран имунитет, предсказващи реактивиране на латентна МТВ инфекция**

През периода 01.09.2024 - 31.01.2025 г. са архивирани 290 остатъчни проби на здравни работници от 20 здравни заведения, обслужващи пациенти с доказана или вероятна ТВ инфекция, изследвани с Quantiferon TB тест. Пробите представляват плазма от нестимулирана, специфично и неспецифично стимулирана периферна кръв от лица с положителен (n=94), 4 неопределен (n=4) и отрицателни (n=191) резултат от IGRA. Същите ще послужат като контроли при оценката на прогностичната стойност на различни комбинации от цитокини и други разтворими медиатори.

- **Оценка на Т-клетъчните цитокинови профили в зависимост от стадия/тежестта на инфекцията при пациенти с болести, пренасяни от кърлежи.**

Събрани са 46 клинични материали (серумни проби и цяла кръв) от пациенти с доказана Лаймска борелиоза и бяха проведени тестове за продукция на IFN-gamma след стимулация със специфични *борелийни* антигени (B31 и Ospmix). Положителен отговор на специфичната стимулация е установен при 25 от изследваните, както следва: при 12 проби и с двата антигена, при 11 само с Ospmix и при 2 –само B31. За всички проби е направено изследване на цитокинов профил, като предстои анализ на данните за установяване на специфични профили на експресия. Получените данни ще бъдат анализирани и според: давност на заболяването, проведена антибиотична терапия и наличие или липса на клинични данни за неврологични, ставни и др. оплаквания.



- **Изследване на хуморалния и клетъчно-медиаторния имунен отговор във връзка с клиничната прогресия при паразитни зоонози с медицинско и социално значение.**

Събрани са проби и клинични данни за групи пациенти, суспектни да токсоплазмоза (n=60), ехинококоза и токсокароза (n=43). Включени са и 12 здрави лица, отрицателни в серологичните тестове за посочените паразитози

Специфични антитела за остра токсоплазмоза (наличие на специфични IgG, IgM и IgA или само на IgG и IgM и нисък или граничен авидитет на IgG) са установени при 30% от изследваните. Латентна форма на заболяването (само специфични IgG антитела) е установена при 25% от изследваните от трите групи. При останалите 27 изследвани лица резултатът е отрицателен. За токсокароза и ехинококоза положителни в серологичните тестове са 16 за токсокароза и 4 за ехинококоза.

С търговски тест ProcartaPlex™, Invitrogen за 13 цитокина са определени маркери на Th1 и Th2 клетъчните отговори при положително реагиращите. Резултатите показват значими различия в продукцията на цитокини при протозойните (токсоплазмоза) и хелминтните инфекции (токсокароза, ехинококоза).

РП5 Микробиом и възпаление

- **Комплексна оценка ролята на лактобацилната микробиота като фактор в ранната архитектура на бебешкия микробиом.**

Съвместна научно-изследователска работа с НРЛ КМАР - НЦЗПБ доц. Иван Иванов:

Пълногеномно секвениране на изолат от кърмаче, родено с цезарово сечение, от вида *Lactobacillus helveticus*. Подготовка на статия

- **Въздействие на богатата на метилови донори диета върху микробиома на мишка при спонтанни и индуцирани модели на възпалителни заболявания**

За изпълнение на работната задача са използвани женски мишки, които развиват лупусоподобни симптоми. Животните бяха разделени в 2 групи (5 - 8 бр./група) и бяха подложени на контролна диета или на високо-метиловата храна за период от 26 седмици. Ежеседмично беше събиран фецес от всяко опитно животно; изготвен е протокол за определяне на антиген-специфично IgA във фецес.

- **Ефекти на биологично-активни молекули върху възпалителни и дегенеративни състояния – въздействие върху местните имунни играчи.**

Бяха проведени предварителни изследвания за подбор на подходящ модел на възпалителни и дегенеративни състояния. Беше проведено пилотно проучване за оптимизиране на дозировката и приложението на подбрани биологично активни молекули.

2. Спомагателни Дейности



- **Закупуване на спомагателно оборудване, надграждане и поддръжка на съществуващото оборудване.**

Няма активности по тази дейност, тъй като до края на 2024 г. все още не е сключен договор за финансиране по ПНИИДИТ

- **Регистриране на ЮЛНЦ**

Като задължително условие за участие в процедурата за развитие и устойчивост с бизнес план за ЦВП и ЦК, на 16.01.2025 г. беше регистрирано Сдружение „ИмуноПатоген, ЕИК 208309129, с цел да реализира резултатите от научните изследвания, от иновационната дейност или от правата върху обекти на интелектуална собственост, създадени в рамките на Центъра за компетентност, “Фундаментални, транслиращи и клинични изследвания в областта на инфекциите и инфекциозната имунология”.

- **Вътрешен правилник за стопанска дейност в Институт по микробиология „Стефан Ангелов”.**

Дейност 3. Разпространение на резултатите от научните изследвания, обучения

Публикации през 2024 г.

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S2405-8440%2824%2905289-7>

- Trifonova, I.; Korsun, N.; Madzharova, I.; Alexiev, I.; Ivanov, I.; Levterova, V.; Grigorova, L.; Stoikov, I.; Donchev, D.; Christova, I. Epidemiological and Genetic Characteristics of Respiratory Viral Coinfections with Different Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Viruses* **2024**, *16*, 958. <https://doi.org/10.3390/v16060958>
- Korsun N, Trifonova I, Madzharova I, Alexiev I, Uzunova I, Ivanov I, Velikov P, Tcherveniakova T, Christova I. Resurgence of respiratory syncytial virus with dominance of RSV-B during the 2022-2023 season. *Front Microbiol.* **2024** Apr 2;15:1376389. doi: 10.3389/fmicb.2024.1376389. PMID: 38623185; PMCID: PMC11016702.
- Trifonova I, Korsun N, Madzharova I, Velikov P, Alexiev I, Grigorova L, Voleva S, Yordanova R, Ivanov I, Tcherveniakova T, Christova I. Prevalence and clinical impact of mono- and co-infections with endemic coronaviruses 229E, OC43, NL63, and HKU-1 during the COVID-19 pandemic. *Heliyon.* **2024** Apr 7;10(7):e29258. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e29258. PMID: 38623185; PMCID: PMC11016702.
- M. Pavlova, R. Stoyanova, M. Popov, V. Veleв A case report of sepsis associated with escherichia coli 0157:h7, *Probl. Inf. Parasit. Dis.* 52 2024 11,1
- Павлова М., Томов Т., Великов П., Гецова Ж., Йорданова Р., Капинцева Н., Попов М., Акцентьева Ю., Велінова А., Иванов И.Р., Толчков В., Корсун Н., Велев В. Иммунопатология, алерголог, инфектолог. **2024**; 3:6-12. DOI: 10.14427/jipai.2024.3.6
- Stefana Sabtcheva, Ivan Stoikov, Deyan Donchev, Sylvia Georgieva, Elina Dobрева, Ivan Nikolaev Ivanov, Complete genome characterization of mcr-1-mediated colistin-resistant Escherichia coli from outpatients in Bulgaria, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, **2024**, IF 2.6, Q3, <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->



85209579596&doi=10.1016%2fj.eimc.2024.10.002&partnerID=40&md5=2bcc7b877e151bfd707e31d935c1067d

Sabtcheva, S.; Stoikov, I.; Ivanov, I.N.; Donchev, D.; Lesseva, M.; Georgieva, S.; Teneva, D.; Dobрева, E.; Christova, I. Genomic Characterization of Carbapenemase-Producing Enterobacter hormaechei, Serratia marcescens, Citrobacter freundii, Providencia stuartii, and Morganella morganii Clinical Isolates from Bulgaria. *Antibiotics* **2024**, *13*, 455.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics13050455>, IF 4.3, Q1, H-INDEX 77
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85194194929&doi=10.3390%2fantibiotics13050455&partnerID=40&md5=195cf2d550058adb9b2252003326e534>

Donchev, D.; Ivanov, I.N.; Stoikov, I.; Ivanova, M. Metagenomic Investigation of the Short-Term Temporal and Spatial Dynamics of the Bacterial Microbiome and the Resistome Downstream of a Wastewater Treatment Plant in the Iskar River in Bulgaria. *Microorganisms* **2024**, *12*, 1250.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms1206125>, IF 4.1, Q2, H-INDEX 87
<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85197179444&origin=resultslist>

Sabtcheva, S.; Stoikov, I.; Georgieva, S.; Donchev, D.; Hodzhev, Y.; Dobрева, E.; Christova, I.; Ivanov, I.N. Genomic Characterization of 16S rRNA Methyltransferase-Producing Enterobacterales Reveals the Emergence of Klebsiella pneumoniae ST6260 Harboring rmtF, rmtB, blaNDM-5, blaOXA-232 and blaSFO-1 Genes in a Cancer Hospital in Bulgaria. *Antibiotics* **2024**, *13*, 950. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13100950>, IF 4.3, Q1, H-INDEX 77
<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85207601534&origin=resultslist>

Donchev, D.; Stoikov, I.; Diukendjieva, A.; Ivanov, I.N. Assessment of Skimmed Milk Flocculation for Bacterial Enrichment from Water Samples, and Benchmarking of DNA Extraction and 16S rRNA Databases for Metagenomics. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 10817.
<https://doi.org/10.3390/ijms251910817>, IF 4.9, Q1, H-INDEX 269
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85206444699&doi=10.3390%2fijms251910817&partnerID=40&md5=3da70364cdab33331cce3820cd9d92e2>

Asenova A, Hristova H, Ivanova S, et al. Identification and Characterization of Human Breast Milk and Infant Fecal Cultivable Lactobacilli Isolated in Bulgaria: A Pilot Study. *Microorganisms*. **2024** Sep 5;12(9):1839. doi: 10.3390/microorganisms12091839 . IF 4.1, Q2, H-INDEX 87
<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85205102698&origin=resultslist>

Kizheva Y, Pandova M, Dimitrova M, et al.. First Report of Curtobacterium flaccumfaciens in Bulgaria. *Pathogens*. **2024** Jun 6;13(6):483. doi: 10.3390/pathogens13060483 IF 3.3, Q2, H-INDEX 70 <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85196872378&origin=resultslist>



- Grigorova, L.; Partsuneva, A.; Dimitrova, R.; Kostadinova, A.; Alexiev, I. Molecular virological analysis of the transmission clusters and resistance mutations of hiv-1 subtype b in bulgaria (2012-2020). *Probl Infect Parasit Dis* **2024**, 51 (3), 11-16. <https://doi.org/10.58395/ye8wd203>. Q4 (2019)
- D. Vangelov, R. Emilova, Y. Todorova, I. Alexiev, N Yancheva, S.J. Gadher, M. Nikolova Genetic Signatures of Immune Recovery in People Living with HIV on Long-Term cART. *AIDS. Res Human Retrov* , **2025** (accepted)
- Bradyanova, S, Manoylov, I, Boneva, G, Kechidzhieva, L, Tchorbanov, A, Nikolova-Ganeva, K. *Methyl-supplemented nutrition delays the development of autoimmune disease in pristane-induced murine lupus*. *Immunology*, 172, 2, 2024, <https://doi.org/10.1111/imm.13774>. Q1
- Emiliya Stoyanova, Nikolina Mihaylova, Nikola Ralchev, Silviya Bradyanova, Iliyan Manoylov, Yuliana Raynova, Krassimira Idakieva, Andrey Tchorbanov. *Modified Hemocyanins from Rapana thomasiana and Helix aspersa Exhibit Strong Antitumor Activity in the B16F10 Mouse Melanoma Model*. *Marine Drugs*, 22, 10, MDPI, 2024, DOI: <https://doi.org/10.3390/md22100462>. Q1
- Nikola Ralchev, Silviya Bradyanova, Nikola Kerekov, Andrey Tchorbanov, Nikolina Mihaylova. *Suppression of Pathological Allergen-Specific B Cells by Protein-Engineered Molecules in a Mouse Model of Chronic House Dust Mite Allergy*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25, 24, MDPI, 2024, DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252413661>. Q1
- Nikola Ralchev, Silviya Lyubenova Bradyanova, Yana Valerieva Doneva, Nikolina Mihaylova, Elena Vikentieva Elefterova-Fl, Andrey Ivanov Tchorbanov, José Francisco Muñoz-Valle, Maria Cristina Petralia, Ferdinando Nicoletti, Paolo Fagone. *Cytokine Signatures and Immune Dysregulation in COVID-19 Patients: Transcriptomic and Serum Analysis*. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 44, 8, Mary Ann Liebert, Inc., publishers, 2024, DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2024.0083>. Q2
- Dobрева, L.; Atanasova, N.; Donchev, P.; Krumova, E.; Abrashev, R.; Karakirova, Y.; Mladenova, R.; Tolchkov, V.; Ralchev, N.; Dishliyska, V.; et al. Candidate-Probiotic Lactobacilli and Their Postbiotics as Health-Benefit Promoters. *Microorganisms* **2024**, 12, 1910. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091910> Q2

Участия в научни конференции

- V Tolchkov, L Dobрева, N. Atanasova, G. Atanasov, K. Mancheva, S. Panaiotov, Y. Hodzhev, B. Tsafarova, S. Danova, Investigation of Plasmids of Lactoplantibacillus plantarium L3 Strain Using



Whole Genome Sequencing and Bioinformatics Assay. Poster #9, Galaxy Community Conference 24-29 June 2024, Brno, Czech Republik.

Толчков В, Ходжев Й, Цафарова Б, Ненова Р, Томова И, Горянова Л, Иванов И, Стойков И, Дончев Д, Панайотов С. Филогенетичен анализ на 7 целогеномно секвенирани изолата *Brucella melitensis*, циркулирали през 2015 г. по време на автохтонната епидемия на бруцелоза в България, 16th Scientific conference of the Bulgarian focal point of EFSA. Risk Assessment Centre on Food Chain "Science. Responsibility. Safety." 16 May 2024, Sofia, Bulgaria

1. Участие в обучителен курс „МИКРОБИОМЕН АНАЛИЗ И БИОИНФОРМАТИКА“ организиран от НЦЗПБ лектор Проф. Светла Данова с тема :„ЧОВЕШКИЯТ МИКРОБИОМ - ЗАБРАВЕНИЯТ ОРГАН ЗА ЗДРАВЕ“ на 09.04.2024 г.
2. Лекция на тема „Вагинален микробиом и здраве“ XXV Национален Конгрес По Стерилитет И Репродуктивно Здраве С Международно Участие-4 – 7 април 2024 г., хотел „Рила“, к.к. Боровец; Проф. Светла Данова, (Светла Данова, Силвия Димитопова, Лили Добрева, Николета Атанасова и Петя Андреева)
3. Сертификат за участието в годишната среща на Мрежата пастьор: *Digital Poster Exhibition at the Pasteur Network Annual Meeting, held in Rio de Janeiro, Brazil, from 21 to 23 October 2024. The poster, entitled «Host -Gut Microbiome-Probiotics as an axe for health?», was displayed digitally for the attendees' viewing throughout the event. Автори: S Danova, M Leseva, P Dimitrova, L Dobрева, N Atanasova, K Krusteva, N Riera, A Lavergne, S Hamdi, PI-Martial Marbouty.*

Дейност 4. Трансфер на знания и осигуряване на специализирани научно-изследователски услуги

През отчетния период са активни следните договори за ефективно сътрудничество, сключени пред предходния програмен период:

- **Разработване, валидиране и прилагане на ефективен Shotgun метагеномичен подход за откриване на гени на антимикробна резистентност (ARGs) в проби от речни води“ договор за ефективно сътрудничество между НЦЗПБ и Сдружение „Биокампус“, София.**

В резултат на съвместната дейност по договора бяха публикувани две статии в престижни международни списания с импакт фактор (вж. Donchev et al.). Също така на базата на получените резултати има защитена докторска дисертация докторанта Деян Дончев

- **„Проучване на ефекта от действието на хомеопатични препарати срещу биофилм-продуциращи микроорганизми.“ Договор за ефективно сътрудничество между НЦЗПБ и Алпен Фарма България**



По този договор резултатите все още се обработват и анализират. Първоначалните данни сочат, че двата изследвани препарата не притежават въздействие (in-vitro) срещу биофилми продуцирани от *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*

- **„Флоуцитометрична детекция на IgE-медирана алергия към антибиотици и плесени“. НЦЗПБ с партньор „СМДЛ Геномен център България“ АД.**

Договорът е изпълнен в рамките на една година с над 100 теста на пациенти със съмнения за лекарствена алергия. Активираните базофили бяха определени флоуцитометрично като процент на CCR3+/CD63+ експресия след стимулация на периферна кръв (K-EDTA) със съответния медикамент (Flow CAST® Basophil Activation Test, CAST® Allergens, BÜHLMAN, Switzerland). Повишена активация на базофилите (> 5 %) е установена при 69% от изследваните лица в отговор на стимулация с: клавуланова киселина/амоксисилин (n=22), пеницилин (n=6), цефалоспорин С (n=5), цефтриаксон (n=7), цефазолин (n=5) и цефаклор (n=6). При 13% от пациентите се установи полиалергия към медикаменти от групата на цефалоспорините, пеницилин или клавуланова киселина/амоксисилин.

Заклучението е, че БАТ потвърждава наличието на алергия безопасно, удобно и с висока степен на сигурност.

Към момента изследванията продължават под формата на стопанска дейност.

- **Изолиране и показване на микробни щамове за целите на външен качествен контрол и ин витро диагностика. НЦЗПБ с партньор „MICROBIX“ Ltd, Онтарио, Канада**

По този проект за сътрудничество през 2024 г. са експортирани 3 микробни щамове (MTB DNA, Shigella, Campylobacter) за характеризиране и оценка на място от канадския партньор.

На базата на високата оценка на чистотата и характеристиките на българските щамове, към НЦЗПБ, като водещ партньор в ЦЗК, е отправена покана за сключване на договор за изключителни доставки на щамове, произвеждани от НЦЗПБ, които ще се използват от канадския партньор за изработване, използване, прехвърляне и продаване на продукти за качествен контрол за търговски цели в областите на употреба и за срок от пет години с възможност за подновяване.

В края на 2024 г. водещият партньор, НЦЗПБ, е въвел Вътрешен правилник за стопанска дейност. Със Заповед 387/30.10.2024 г. на Директора на НЦЗПБ са утвърдени 31 броя услуги, които могат да се извършват като стопанска дейност; 19 от тях са залегнали в бизнес плана на ЦЗК ИмунОПатоген като уникални или от съществено значение за общественото здравеопазване.

IV. Обобщена информация от седмичните дневници за всяка отделна инфраструктурна единица и годишен процент от капацитета на научната инфраструктура, използван за стопанска дейност

За отчетния период участващите организации не са извършвали стопанска дейност. Годишният процент от капацитета на научната инфраструктура, използван за стопанска дейност, е 0%.

НЦЗПБ извършва стопански дейности от началото на 2025!



V. Аналитична информация за годишните приходи по всеки от видовете стопанска дейност

Не е приложимо. В периода не е извършвана стопанска дейност.

Приложение:

1. Копие на годишен финансов отчет за 2024 г. на всеки от партньорите.

Изготвил: проф. д-р Мария Николова, дмн

Дата: 30.04.2025 г.