

СТАНОВИЩЕ

от проф. Райко Димитров Пешев, д.н., рѣк. секция „Епизоотология и инфекциозни болести по животните“ в НДНИВМИ гр. София по обявеният конкурс в ДВ, бр. 11 от 07.02.2025 г. за заемане на академична длѣжност „доцент“ в област на висше образование 4. Природни науки, Професионално направление 4.3. Биологически науки (специалност Вирусология), обявен за нуждите на Лаборатория „Експериментална химиотерапия на грип“, Департамент „Вирусология“, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН

Във връзка с обявения конкурс от Института по микробиология „Стефан Ангелов“ на БАН гр. София за нуждите на Департамент по „Вирусология“, лаборатория „Експериментална химиотерапия на грип“, за заемане на академична длѣжност „Доцент“ са подадени документите от единствен кандидат гл. ас.д-р Лора Симеонова Симеонова. Необходимите за конкурса документи са предоставени: автореферат на дисертация за ОНС доктор, автобиография, декларация за оригиналност, диплома за ОНС доктор, преглед на научно изследователската дейност и визия за бъдеща работа, публикации, свързани с придобиване на ОНС доктор, резюмета на статии на български и английски език, справка за изпълнение на минималните национални изисквания според ЗРАСРБ, справка за изпълнение на допълнителните изисквания на Института по Микробиология на БАН, справка за преподавателска дейност, справка за приносите, справка на написани рецензии, справка за участия в научно изследователски проекти, справка за участия в научни форуми, удостоверение за трудов стаж, заявление за участие в конкурс за доцент, обява в държавен вестник.

Научно-публикационна дейност

Дисертационният труд за получаване на ОНС доктор на гл. ас. Лора Симеонова е защитен през 2011 г. и е на тема: „Проучване на комбинираното действие на римантадин и оселтамивир спрямо грипния вирус А“. В автореферата са представени 2 заглавия на научни публикации и 9 научни доклада, представени на български и световни конгреси и конференции, които вече са рецензирани и използвани при придобиване на общо образователната и научна степен „Доктор“.

Във връзка с обявеният конкурс за доцент гл.ас. Лора Симеонова представя 20 бр. публикации, които са отпечатани в списания с импакт фактор и с рецензенти. По-важните резултати и приноси могат да бъдат разпределени в следните направления:

Противогрипните препарати римантадин и оселтамивир в подоптимални и оптимални дози могат да се комбинират ефективно за предотвратяване тежестта на грипна инфекция, като намаляват леталитета и белодробната патология на експериментално заразени с грипния вирус А/Н3N2 мишки при пет-дневен профилактичен и терапевтичен курс на прилагане на двете вещества (научна статия № 1).

Комбинирането на антивирусен препарат оселтамивир с α -Тосopherol ацетат, повлиява антиоксидантната защита в гостоприемника и намалява тежестта и смъртността на инфекцията с грипния вирус. Тази стратегия може да се прилага и при други респираторни инфекции, при които има свръхактивиране на имунитета и активно генериране на токсични радикали (научна статия № 2).

В научна статия № 3 е сравнен *in vitro* антиоксидантният капацитет на няколко синтетични и природни съединения, прилагани и изследвани за лечение на грип – оселтамивир, изопринозин, елагова киселина, витамин Е и витамин С.

Научна статия № 4 представлява преглед на актуалната информация за най-честите вирусни патогени, причиняващи сериозни икономически загуби в

рибовъдството, с акцент върху основните видове риби, отглеждани в страната - шаран, сом, пъстърва, есетра (4).

В научна статия № 5 са дадени данни за терапевтичния ефект върху преживяемостта на заразените мишки след приложение на вирусен инхибитор, прилаган съвместно с имуномодулатор и антиоксидант. Доказано е, че ефектът е бил най-силно изразен при тройната комбинация – Oseltamivir, Isoprinosine, Ellagic acid (5).

В научно съобщение № 6 са дадени данни от приложението на класически и молекулярни техники за оценка чувствителността на щамове грипни вируси (H1N1) и (H3N2), изолирани в България от 2004 до 2007 г. към инхибитори на невраминидазата и M2 блокери. Проведени са RT-PCR и секвениране, чрез които са анализирани генни сегменти HA, NA и M2 и е установено, че от 26 грипни щамове (H1N1) и (H3N2) 22 са чувствителни и 4 (два H1N1 и два H3N2) са резистентни към римантадин хидрохлорид в постановка на инхибиране на ЦПЕ. На флуоресцентен анализ са подложени 17 изолата като IC50 на занамивир варира от 1.05 nM до 5.28 nM, а за оселтамивир от 0.28 nM до 1.31 nM. След секвениране са установени мутации в трансмембрания регион на M2 протеин, отговорен за резистентност към адамантани в А/София /1250 (H3N2) щам. Вирусът е със запазена чувствителност към невраминидазни инхибитори. При всички други вируси не са открити мутации, свързани с резистентност към M2 блокери или инхибитори на невраминидазата (6).

В научно съобщение № 7 са дадени резултати от определяне на антиоксидантната активност на полифенолен екстракт от *Geranium sanguineum* в хемилуминесцентни моделни системи и е проучена антиоксидантната активност на ензимите супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза. Установено е че полифенолният комплекс реагира срещу всички изследвани реактивни кислородни видове, има изразени хелатиращи свойства спрямо Fe^{2+} и че референтната концентрация (0,1 mg/mL) е най-подходяща за терапевтични цели.

В статия № 8 е проучена *in vitro* антивирусната активност на етанолов екстракт от надземни части на *Tanacetum vulgare* L. срещу вирусни щамове от три таксономични групи коксаки вирус В1 (семейство *Picornaviridae*), херпес симплекс вирус тип 1 (семейство *Herpesviridae*) и вирус на грип А (семейство *Orthomyxoviridae*). Установено е, че суровият екстракт от растението *Tanacetum vulgare* L. показва ниска цитотоксичност при клетки Нер-2 и MDBK и умерени цитотоксичност при MDCK клетки. Етаноловият екстракт има значителна антивирусна активност срещу HSV-1, като инхибира вирусната репликация, блокира навлизането на вируса в етапа на абсорбция и директните вирусоцидни ефекти върху извънклетъчните вириони. Наблюдаваният ефект при тестване на екстракта от *Tanacetum in vitro* върху инфекция с вируса на грип А H3N2 е по-слаб. Има наличие на вирусоцидна и потискаща адсорбцията активност, но липсват инхибиторни ефекти върху вирусната репликация срещу CBV-1 (8).

В научно съобщение № 9 е проучена *in vitro* антивирусната активност на 11 постбиотични проби (лизати или клетъчно-свободни супернатанти – CFS), получени по време на ферментацията на шест пробиотични щамове *Lactobacillus*, изолирани от български ферментирали млечни продукти срещу Herpes simplex вирус тип 1 (HSV-1) и е установено, че избраните щамове *Lactobacillus* демонстрират щам-специфични ефекти срещу HSV-1. Тези постбиотици влияят на различни етапи от вирусната инфекция в клетъчни култури.

В научно съобщение № 10 е извършен "зелен" синтез на лактоза октаацетат чрез микровълново облъчване и е проучена неговата биологична активност. Установено е, че това съединение показва активност с SI = 2,4 само срещу PV-1, но срещу HSV-1,

IAV/H3N2 и Coxsackievirus B1 е неактивен. Авторите считат, че лактозните ацетати могат да се прилагат като антимикробни и антивирусни вещества в хранителни, фармацевтични, селскостопански и козметични препарати (10).

В научно съобщение № 11 са дадени данни за химичния състав, антиоксидантната активност, антибактериалните, антивирусните и ацетилхолинестеразните инхибиторни свойства на етеричното масло от *Carlina acanthifolia*. Етерично масло от *Carlina acanthifolia* демонстрира антивирусен ефект върху човешкия полиовирус-1 (LSc-2ab) чрез инхибиране на адсорбцията на вирусните частици върху клетъчните линии (човешки епител тип 2). Фармакологичната активност, демонстрирана от етеричното масло от *C. acanthifolia radix*, показва потенциалното му приложение като лечебно средство.

В научна статия № 12 са изследвани девет постметаболита от млечнокисели бактерии (LAB) е проучена тяхната антивирусна активност срещу KOI *herpesvirus* с помощта на теста за инхибиране на цитопатичния ефект. Съединенията, произведени от лактобацили по време на ферментацията, култивирани върху различни хранителни среди и събрани в различно време, инхибират значително извънклетъчните KHV вириони.

В научна статия № 13 авторите си поставят за цел да оценят *in vitro* антиканцерогенният, антивирусният и антиоксидантният ефект на суров метанолов екстракт от листата на *Rhus typhina* L. Антиканцерогенният капацитет на екстракта е оценен върху две човешки клетъчни линии, получени от рак на гърдата (MCF7 и MDA-MB-16 231), като е използван тестът за пролиферация на клетки с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид (MTT), а ефектът му върху инхибирането на растежа на раковите клетки е сравнен с действието му върху нехимически клетъчни линии на епителни клетки на гърдата (MCF10A). Антивирусната *in vitro* активност на растителния екстракт е изследвана и срещу вирусни щамове от три таксономични групи: херпес симплекс вирус тип 1 (HSV-1), коксаки вирус B1 (CVB1) и вирус на грип А (IAV/H3N2), като са използвани тестове за инхибиране на цитопатичния ефект, оценка на цитотоксичността на екстракта чрез метода за усвояване на неутрално червено, вирусоциден тест, тест за привързване на вируси и предварително третиране на клетките с екстракта. Растителният екстракт притежава антипролиферативна активност срещу изследваните клетъчни линии, като ефектът е по-силен върху раковите клетки. Установен е умерен инхибиторен ефект върху репликацията на IAV/H3N2, както и ефект върху херпес вируси и върху адсорбцията на щамовете HSV-1 и IAV/H3N2, както и защитен ефект върху неинфектираните клетки преди контакт с HSV-1. Екстрактът от листа на *R. typhina* също показва силна активност за улавяне на свободни радикали.

В научно съобщение № 14 е изследван потенциалният синергизъм на конюгати на хлорхексидин-сребърни наночастици срещу грипен вирус тип А, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Сребърните наночастици (SN) са получени чрез редукция на сребърни йони с общ фенолен екстракт от зелен чай и конюгирани с хлорхексидин (Cx). Получен е стабилен, отрицателно зареден наноколоид със сребро. Конюгатите (SN-Cx) демонстрират потенциране на ефектите си срещу *S. aureus* и *C. albicans*, както и синергизъм срещу *E. coli*, с минимални инхибиторни концентрации на SN от 5,5 µg/mL + Cx 8,8 µg/mL. SN проявяват отлични вирусоцидни свойства, които се засилват и показват ниска токсичност. свързването на хлорхексидин със сребърните наночастици не намаля неговата цитотоксичност върху различни клетъчни линии (MDCK, BJ и A549). Новосинтезираният антимикробен агент има обещаващ терапевтичен спектър.

В статия № 15 е изследван потенциала на пробиотиците за намаляване или дори предотвратяване на инфекция с Koi херпесвирус. Направен е анализ на заболяването предизвикано от Koi herpesvirus, разпространението му и някои от конвенционалните методи за лечение. Разгледан е потенциалът на пробиотиците за подобряване скоростта на растеж и имунната резистентност на шарана, свързани с лигавичната чревна имунната система като първа имунна бариера при рибите (15).

В научно съобщение № 16 са дадени изследванията на произведените от лактобацили постметаболити като широкоспектърни инхибитори на херпесни вируси *in vitro*. Оценени са цитотоксичността, инхибирането на цитопатичния ефект, вирусцидният ефект, влиянието върху адсорбцията на вируса към клетките, както и защитният ефект на постметаболитите върху здрави клетки. Инхибиторният ефект е по-изразен срещу HSV-1, отколкото срещу KHV на всички изследвани етапи от вирусния цикъл.

В научно съобщение № 17 е проучена антикоронавирусна активност на стабилизирани с хитозан липозомни наноносители, заредени с естествени екстракти от българската флора. Използвани са растителни екстракти от *Sambucus nigra*, *Potentilla reptans*, *Allium sativum*, *Aesculus hippocastanum* и *Glycyrrhiza glabra* L. Установено е че наночастиците не влияят директно върху вирусната повърхност или клетъчната мембрана, а служат единствено като носители на активните вещества, като установената защита се дължи единствено на вълтреклетъчното действие на екстрактите.

В съобщение № 18 комбинацията от Poloxamer 407 (P407) и хидроксипропилметилцелулоза (HPMC) хидрозоли е предложена като *in situ* термогелиращ носител за назална доставка на конюгати от хлорхексидин-сребърни наночастици (SN-CX). Проведени са тестове за разпръскваемост, време на отмиване, *in vitro* освобождаване на лекарството, *ex vivo* пермеация и антимикробна активност. Установена е антиинфекциозна активност срещу сезонен грипен вирус и бета-коронавирус, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и други патогени.

В научна статия № 19 са отразени резултатите от проучванията за наличие на вирусна ДНК при трима пациенти, с диагноза доброкачествени брадавици в устната кухина. За целта е използвана полимеразно верижна реакция (PCR) кит за качествено откриване на човешките папилома вируси, като мишена на полимеразно верижната реакция са вирусните гени E6, E2, E1 и L1. За валидиране на резултатите са използвани положителни и отрицателни контроли, а резултатите показват наличие на вирусна ДНК (HPV 6) във всички изследвани проби.

В научна статия № 20 е предоставена актуализация на последните открития за епигенетично - чувствителни механизми, засегнати при вирусни инфекции от високопатогенни щамове на грипен вирус (IAV подтип H1N1 или свински грип и IAV подтип H5N1 или птичи грип) и коронавирус (CoV) (тежък остър респираторен синдром (SARS)-CoV, респираторен синдром на Близкия изток (MERS)-CoV и SARS-CoV-2). Взаимодействията гостоприемник - патоген могат да определят клиничния резултат от инфекцията. При критично болни пациенти вирусният товар перзистира заедно с анормален имунен отговор и тежко белодробно заболяване. Вирусите могат да използват клетъчните механизми на гостоприемника не само за да се възпроизвеждат, но и за да променят генната експресия на гостоприемника, създавайки благоприятна за вируса среда.

Изпълнение на минималните национални изисквания

Съгласно справката за минималните национални изисквания по показател А - 1 кандидатката има 50 точки, по показател Б няма точки, по показател В при

необходими 100 точки, кандидатката има 102 точки, като научните публикации в издания, които са реферирани и индексирани в WoS/Scopus са 2 в Q 1, 2 в Q 2 и 1 в Q4. Показател Г- сума от показатели от 5 до 10 са необходими 220 точки, а тя има 236 точки, като 3 са Q1, 4 са Q2, 3 са Q3 и 3 са Q4. По показател Д цитирания в научни издания реферирани и индексирани в WoS/Scopus са необходими 60 точки, тя представя 50 цитирания, които носят 100 точки. Вижда се че кандидатката изпълнява националните критерии и повишените критерии на Института по микробиология на БАН.

Изпълнение на допълнителните изисквания на Института по микробиология

Съгласно справката за допълнителните критерии на Института по микробиология са представени 20 публикации (след „доктор“) в списания с IF/SJR, монографии, глави от монографии, сборници от международни форуми, публикувани в пълен текст, като в 5 от тях тя е първи или кореспондиращ автор. За цялата научна кариера има 149 цитати при необходими 100 точки. IF за цялата научна кариера трябва да е 20, а той е 48.03. Съгласно критериите на Института по микробиология Н фактора трябва да е 5, а тя има Н фактор 7. Участие в научни проекти при необходими 3 проекта, тя има участия в 9 проекта - 8 национални и 1 международен. От справката за проведените обучения се вижда, че гл.ас.Симеонова през 2016 г. е провела 40 часа упражнения в магистърска програма по Вирусология, програма "Фармация" в Софийски университет (СУ) "Св. Климент Охридски. През 2024 г. е провела 40 часа упражнения на английски език в магистърска програма по Микробиология и вирусология, специалност "Фармация" в СУ - Биологически факултет. През същата 2024 г. е изнесла и 20 часа лекции на английски език по магистърска програма Микробиология и Вирусология, специалност "Фармация" в Биологически факултет на СУ. През 2025 г. е изнесла на английски език 20 часа лекции по магистърска програма Микробиология и Вирусология, специалност "Фармация" в Биологически факултет на СУ. Гл. ас. Симеонова е написала и 29 рецензии на научни статии в престижни списания. Участвала е в 28 национални и международни научни форуми, от които 12 са с представяне с постер и 16 - с устен доклад.

Заклучение

Представените ми научно-изследователски достижения от гл.ас. Лора Симеонова Симеонова и получените резултати в областта на вирусологията ми дават основание да заключа, че тя превишава изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му на Института по микробиология на БАН. Наукометричните показатели са преизпълнени и покриват изискванията за придобиване на академичната длъжност "Доцент". Личните ми впечатления за гл. ас. Симеонова като научен работник са отлични и това ми позволява да препоръчам на членовете на Научното жури и на членовете на Научния съвет на Института по микробиология на БАН гр. София да гласуват положително за присъждане на академичната длъжност "Доцент" на гл.ас. д-р. Лора Симеонова Симеонова – в професионално направление 4.3 Биологични науки (специалност Вирусология), обявен за нуждите на Лаборатория „Експериментална химиотерапия на грип“, Департамент „Вирусология“, Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ – БАН.

**На основание
чл. 2 от ЗЗЛД**

10.06.2025 г.
София

Написал становището:
(проф. Райко Пешев, дн)