

## Рецензия

на проф. д-р **Ивайло Стефанов Стефанов**, д-р, Медицински факултет, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас, Председател на Научно жури на конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ по Заповед № РД – 134 /12.04. 2024г. на Ректора на Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас.

**Относно:** Провеждане на конкурс за заемане на академичната длъжност „професор“ по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“, в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. „Медицина“, обявен в ДВ, брой 13 /13.02. 2024 г.

Депозирани са материали за участие в конкурса единствено от проф. д-р Мая Вladoва Гълъбова, д-р.

Представеният от кандидата комплект от материали е в пълно съответствие с националните нормативни изисквания за заемане на академични длъжности и с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности към Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас.

### **I. Карьерен профил на кандидата**

Професор д-р Мая Гълъбова завършва висше образование през 1983г. в Медицинска академия гр. София, специалност „Медицина“. Специализира патологоанатомия през 1984г в РБ гр. Свищов. През същата година започва професионалния й път като преподавател и научен изследовател на длъжността „асистент“ в Катедрата по обща и клинична патология към ВМИ – Стара Загора. В периода 1993-2002г., заема длъжността „главен асистент“ към МФ на Тракийския университет, след което е назначена на длъжността доцент, а през 2013г. заема длъжността професор. През 1989г. преминава специализация по чернодробна патология в I Московски медицински институт „И. Сеченов“. През 1999г. придобива ОНС „доктор“ по медицина след защита на дисертационен труд на тема „Роля на синусоидалните клетки на Ito и pit клетките във фибропластичния и неопластичен процес в черния дроб“. Професор д-р Мая Гълъбова притежава богат административен опит, обхващаш периода 2004-2024г., в качеството й на ръководител катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология и дерматовинерология (2003-2023г.), заместник декан по НИД в МФ (2004-2027г), декан на МФ (2004-2027г.) към Тракийския университет, и действащ Ръководител на Клиниката по обща и клинична патология към УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ -АД. Впечатляващите административни качества на проф. Гълъбова намират израз в осъществяване на програмна акредитация на редица медицински специалности, акредитация на докторски програми (25 актуални, 16 в процедура, 6 нови). Активно се

ангажира в развитието на научно-изследователската дейност в МФ като съдейства за оборудване на лобартории по молекулярна биология, имунология, биохимия, биофизика, физиология, молекулярна патология, имунохистохимия, конфокална микроскопия, както и в закупуване на апаратура за обучение и научна дейност на УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ – АД.

Научноизследователската дейност на кандидата се развива в няколко основни морфологични направления, които напълно съответстват на областта на висше образование 7. Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1. „Медицина”, научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“:

- Колоректален, ректален, стомашен, ендометриален, белодробен и тиреоиден карцином, с акцент върху цитокините и имунните клетки – миелоидни и плазмочитоидни дендритни клетки, Т-хелпери, NK и NKT клетки чрез използване на прецизни и съвременни методи.
- Чернодробна патология, включваща хепатоцелуларен карцином, чернодробни метастази, чернодробни синусоиди, патология на жлъчните пътища, пелиоза, интегрини, адхезионни молекули, екстрацелуларен матрикс.
- Експериментален диабет, акцентирайки върху инсулин продуциращи клетки в жлъчни пътища, панкреасен канал и черен дроб.
- Третични лимфоидни структури, индуцируеми от тумор, инфекциозни агенти и автоимунни процеси.

Важна част от кариерното развитие на проф. д-р Гълъбова представлява участието ѝ в ръководството и обучението на 22 докторанти. Участва и в обучението на специализанти по клинична специалност „Обща и клинична патология“. Спечелила е 4 научно-изследователски проекти към МОН за МФ, съответстващи на научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“.

Получените оригинални научни резултати са публикувани в реномирани международни списания.

## **II. Общо описание на представените материали по конкурса**

Проф. д-р Гълъбова е представила за участие в конкурса 21 статии в престижни международни и български реферирани списания, от тях 18 са с импакт фактор (IF= 22.385, а общият IF на всички публикации, от 1984г. до днес, е 106.006) и 2 с импакт ранг, квартали: 2 с Q1, 4 с Q2, 13 с Q3, 1 с Q4. Изключително високият H-index = 21 е важен показател за значимостта на научната ѝ продукция. Личният принос на кандидата в научни изследвания се откроява с участието му в 10 публикации, където е водещ автор, в 4 публикации е на второ място, в 1 на трето място, а в останалите на четвърто и следващо място. Приложен е списък с 32 цитирания в чужди специализирани списания.

Впечатляващ е общият брой на цитиранията към момента – 1621, отразени в базата данни на SCOPUS.

Кандидатът след назначаването на длъжността „професор“ е участвал в изпълнението на 10 научно-изследователски проекти, съответстващи на научната специалност „Патологоанатомия и цитопатология“, на 9 от които е ръководител.

Значителният принос на проф. д-р Гълъбова в сферата на патологията отрежда заслуженото ѝ място в престижната класация на Станфордския университет (САЩ, Калифорния), която на базата на комплексен анализ на научната ѝ продукция, определя проф. д-р Гълъбова, заедно с още 48 български учени, като един от най-добрите учени в света.

#### **Оценка на научните трудове на кандидата**

Проф. д-р Гълъбова е приложила много добре подготвена подробна справка за приносите от научните трудове, която точно отразява постиженията ѝ в отделните научни направления с важно практическо значение. Основните научни приноси на кандидата са свързани със:

##### **1. Изследвания на жлъчни пътища:**

Те включват рутинна електронна микроскопия на ендокринни клетки и мастоцити, светлинна и електронномикроскопска имунохистохимия при пациенти с екстрахепатална холестаза. Установените триптаза, химаза VIP и SP имунопозитивни мастоцити, в съседство с NSE позитивните нервни влакна и серотонин позитивните ендокринни клетки в долната част на общия жлъчен канал дават основание да се преположи, че участват в регулацията на мотилитета, евакуация на жлъчка и на хормоналната секреция в гастроинтестиналния тракт. Установено е, че при обострения холангит плътната адхезия на възпалителните клетки към съдовия ендотел се медира от адхезионни молекули ICAM-1/LFA-1 и ICAM-1/Mac-1 осигурявайки миграцията предимно на неутрофили към огнището на възпалението. Чрез светлинномикроскопска и ултраструктурна имунохистохимия са определени гастрин, соматостатин, секретин, серотонин, хромогранин и синаптофизин позитивни ендокринните клетки в долната трета на човешкия холедох, което е свързано с участието им в регулацията им на физиологичните и патологичните процеси на това място.

Друга част от изследванията са свързани с чернодробни проучвания на екстрахепатална холестаза. Чрез светлинномикроскопска и ултраструктурна имунохистохимия е проучено отлагането на колаген тип III и тип IV в синусоидите и порталните пространства в черен дроб на пациенти с екстрахепатална холестаза. За първи път в българската литература се дава информация за експресията на адхезионната молекула ICAM-1 в чернодробните синусоиди при холестатичен хепатид, а за първи път в световната литература е документирана експресията на

ICAM-1 върху клетъчната мембрана на клетките на Ito, което означава, че тези клетки участват в транспорта на възпалителни клетки през пространството на Дисе до хепатоцитите. За първи път е изследвана експресията на колаген тип III и тип IV в черния дроб при реактивен билиарен хепатит, с установяване на начална капилляризация на синусоида.

## **II. Изследвания върху чернодробните синусоиди около метастатични и първични тумори чрез светлинно и електронномикроскопска имунохистохимия и флоуцитометрия.**

Изследването на мастоцитите в черния дроб около и в метастази показва увеличен брой на тези клетки в екстратуморната тъкан, около чернодробните метастази и в самите метастази в сравнение с контролна чернодробна тъкан. За първи път е направена електронномикроскопска диференциация между гранулите на триптаза положителните и химаза положителните мастоцити. Оригинален принос са и установените промени в синусоидите при наличие на чернодробни метастази от различни гастроинтестинални тумори. Изследванията върху екстрацелуларните матриксни протеини и техните интегринови рецептори показват повишена експресия на тенасцин и  $\alpha 9\beta 1$  – интегрин, които са маркери за перисинусоидална фиброза и синусоидална трансформация. Изследвано е отлагането на тенасцин в първични колоректални карциноми и в симулантно появилите се чернодробни метастази. Установено е, че тенасцин, фибронектин, ламинин, клоган тип IV,  $\alpha 9\beta 1$  и  $\alpha 5\beta 1$  – интегрини се експресират интензивно в некапсуларния модел, а пациентите с капсула около чернодробните метастази имат по-дълга преживяемост. Представени са оригинални данни относно адхезионните молекули, техните лиганди и някои цитокини в чернодробните синусоиди. Например, за първи път е установено, че в синусоидите около метастазите се експресират адхезионни молекули VCAM-1 E-selectin върху синусоидалния ендотел и върху ендотела на туморните съдове. На това място е засилена и експресията на лигандите на адхезионните молекули LFA-1, Mac, VLA-4 върху неутрафилите и лимфоцитите.

Проведени са имунохистохимично и флоуцитометрично изследване на имунните клетки в черния дроб, съдържащ метастази от гастроинтестинални карциноми. Представени са данни за CD83+ - S100+ дендритни клетки в черния дроб, съдържащ метастази от гастроинтестинални тумори като е установено, че по-високият брой на S100+ дендритни клетки в метастазите и чернодробните синусоиди корелира с по-дълга преживяемост на пациентите. Извършено е флоуцитометрично типизиране на T лимфоцитите (CD4+, CD8+, NKT CD3+/ CD56+, NK) в хомогенат изолиран от човешки черен дроб, резециран по повод метастази. Имунохистохимичното изследване на pit (NK/NKT ) клетки в човешки и плъши черен дроб позволява да се представят оригинални данни за стимулиращия ефект на препарата Polyerga върху пролиферацията и активирането на плъшите NK/pit клетки. Представени са

оригинални данни относно морфологичните особености на човешките NK/pit клетки в черния дроб на пациенти с първични злокачествени тумори на гастроинтестиналния тракт с и без метастази.

Изследвани са чернодробните синусоиди при други заболявания, например при пациенти с  $\beta$  таласемия с мутации в кодони 39, 8/9 и 110. Проведеното електронномикроскопско изследване показва отлагане на хемосидеринови гранули в хепатоцит, канал на Херинг, Купферова клетка и синусоидална ендотелна клетка.

Проучена е пептидергичната инервация на чернодробните синусоиди чрез имунохистохимична експресия на SP, NPY, CGRP, SOM, SER в черен дроб на пациенти с първични злокачествени тумори на гастроинтестиналния тракт и при чернодробна цироза. Изтъква се за първи път значението на пептидергичната инервация в регулацията на синусоидалния кръвоток и в регулацията на трансформацията на клетките на Ito, намаляване на пептидергичните нерви в порталните пространства и септите при цироза, участие на соматостатин позитивните нервни влакна в увеличаване на чувствителността на хепатоцита към алкохола.

### III. Имунохистохимични и генетични проучвания при колоректален карцином.

Имунохистохимичната експресия на GST-p в туморната тъкан при първичен колоректален карцином показва, че когато тя е повишена, пациентите имат по-кратка преживяемост и води до намалена ефективност на антитуморната терапия. Проведени са изследвания за установяване на генетичните полиморфизми на гените, кодиращи протеиновата експресия на GST-p. Други изследвания установяват микросателитна нестабилност при колоректален карцином. Изследвани са ендокринните клетки и ензими, участващи в антиоксидантната защита срещу свободни радикали GST-p, SOD1, SOD2, и цитокина VEGF в туморната тъкан при първичен колоректален карцином. При анализите за преживяемост е доказано, че карциномите, съдържащи ендокринни клетки имат по-лоша прогноза. Оригинален принос е експресията на ензими, участващи в антиоксидантната защита на GST-p SOD1 и SOD2 в ендокринни клетки от колоректален карцином.

### IV. Изследвания на патологичните процеси в матката, простатата и пикочния мехур.

Те могат да бъдат разделени на: изследвания върху хипертрофията и карцинома на простатната жлеза, клинични и имунохистохимични изследвания върху пренеопластичните лезии на маточната шийка. При биопсично изследване е установено, че HPV инфекцията се свързва най-често хистологично с плосък папилом, инвертен папилом и екзофитен папилом. Установено е, че имунореактивността на тенасцин е по-изявена в стромата около солидните туморни гнезда и е по-слаба в инфилтративния тип на тумора, което се свързва с по-лоша прогноза за пациентите. Съществен принос е, че p16<sup>ink4a</sup> може успешно да се използва за установяване на високите степени на CIN.

Изследвана е микросателитната нестабилност при ендометриалния карцином, като е установено, че тя се асоциира предимно с ендометроидния хистологичен тип карцином.

V. Имунохистохимични изследвания при стомашен карцином.

Те позволяват да се определи разпределението на незрелите (CD1a+ и S100+) и на зрелите (CD 83+) дендритни клетки. При пациенти с метастази в регионалните лимфни възли броят на CD1a+ и на CD 83+ дендритни клетки е силно намален. Пациенти с нисък брой CD 83+ дендритни клетки и тези експресиращи TGF- $\beta$  са с по-кратка преживяемост. Наблюдавана е засилена HER2/new експресия в туморните клетки, което корелира с по-кратка преживяемост на пациентите. Експресията на VEGF в туморните клетки корелира с наличие на далечни метастази.

VI. Имунохистохимични проучвания при карцином на щитовидната жлеза.

Проучено е участието на Th2 цитокина TGF- $\beta$ 1 имолекулите от TGF- $\beta$ 1 сигналния път Smad4, Smad7, TGF- $\beta$  RII както и на дендритните клетки в туморната тъкан на първичните карциноми на щитовидната жлеза.

VII. Редки случаи.

Описан е случай на фибросарком в щитовидната жлеза, случай на папилиферен кистаденом с гранична малигненост и висок оперативен риск, случай на серонегативна спондилоартропатия, усложнена с ХУКХ и случай на Churg-Strauss синдром, случай на гоблетовклетъчен карцином в апендикса и цекума, случай на хетеротопична и гастероинтестинална киста, разположена между шийката на жлъчния мехур и холедоха, три случая на чернодробна пелиоза.

**Преподавателската дейност** на Проф. д-р Гълъбова включва провеждането на значителен брой часове упражнения и лекции за периода 1984-2024г. по следните дисциплини:

- „Обща и клинична патология”, на студенти специалност „Медицина“ от III и IV курс.
- „Соматопатология и онкопатология“ на студенти II курс, специалност „Социални дейности“ – редовно и задочно обучение.
- „Клинична патология“ на студенти I курс, специалност „Медицинска сестра“ и специалност „Акушерка“

Проф. Гълъбова има общ преподавателски стаж 39 години, а общата ѝ годишна натовареност варира от 360 до 480 часа.

Комплексният анализ на преподавателската и научноизследователската дейност показва, че кандидатът е изпълнил изискуемите критерии за заемане на академичната длъжност „професор“, заложен в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности към Университет „Проф. д-р Асен

Златаров“ – Бургас, които са включени в група от показатели А, В, Г, Д и Е. Важно е да се отбележи, че точките от показателите към групите Д и Е, значително превишават минималните изисквани точки.

### **III. Критични бележки и препоръки**

Нямам забележки по представените научни трудове и материали.

### **IV. Заключение**

Кариерното развитие на проф. д-р Мая Гълъбова, наукометричните ѝ показатели, приносите от научноизследователската ѝ дейност напълно съответстват на изискванията, посочени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности към Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас относно заемане на академичната длъжност „професор“.

Натрупаният богат професионален опит определя кандидата не само като успешен изследовател, но и като ръководител на научноизследователски екипи, докторанти и специализанти.

По тези причини, убедено давам своята **положителна оценка** на проф. д-р Мая Влагова Гълъбова и **препоръчам** на членовете на уважаемото Научно жури да подкрепят избора ѝ за заемане на академичната длъжност „професор“ по научна специалност „Патологоанатомия и цитопатология“, в област на висшето образование област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. „Медицина“ към катедра „Анатомия, хистология и ембриология, патология, съдебна медицина и деонтология“, МФ, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“.

Изготвил рецензията:

19.06.2024г.

/проф. д-р Ивайло Стефанов Стефанов, двм/