

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Мария Ангелова, дбн,
Институт по микробиология „Стефан Ангелов“ при БАН

относно дисертационен труд, представен за публична защита
за получаване на образователната и научна степен “доктор”

Автор на дисертационния труд: Розалина Димитрова Йорданова

Тема на дисертационния труд: “Фенотипни и генетични методи за откриване на фактори на вирулетност и резистентност на клинични изолати *Enterococcus* spp.”

АКТУАЛНОСТ И ЗНАЧИМОСТ НА РАЗРАБОТВАНИЯ ПРОБЛЕМ

Антибиотичната резистентност при патогенните бактерии е един от ключовите проблеми на 21 век и една от най-големите заплахи за глобалното здраве днес. Тя може да възникне по естествен път, но злоупотребата с антибиотици ускорява процеса. Едновременно с това се наблюдава модифициране на механизмите на вирулетност. Предполага се, че до 2050 година антибиотичната резистентност може да се превърне в често срещана причина за смърт, отколкото редица тежки заболявания. Нараства броят на инфекциите, които стават все по-трудни за лечение поради снижената ефективност на антибиотиците. Това води до по-дълъг болничен престой, по-високи медицински разходи и повишена смъртност.

В този контекст трябва да се подчертае, че през последните две десетилетия представителите на род *Enterococcus* се превърнаха в тревожен проблем за клиничната медицина. Те се идентифицират непрекъснато като агенти на нозокомиални инфекции с нарастваща честота, успоредно с натрупването на антимикробна резистентност към повечето одобрени в момента агенти, а редица шамове са мултирезистентни. В резултат на това, ентерококите се очертават като едно от водещите клинични предизвикателства. Въпреки многобройните изследвания в тази област, остават неизяснени редица въпроси, като напр. фенотипните и молекулярни механизми на антибиотичната резистентност на ентерококите, вирулентните им профили, както и връзката между вирулентността и резистентността им. Освен това, има сериозна необходимост от разработването на бързи и ефективни молекулярни методи за преодоляване на риска от антибиотичната резистентност. В този смисъл, всяка нова информация за отбелязаните процеси може да допринесе за

изясняване на феномена антибиотична резистентност и ролята на вирулентността в индуциране на трудни за лечение заболявания.

Всичко казано до тук подчертава актуалността и значимостта на докторската теза. Искам да отбележа, че докторантката и нейните научни ръководители доц. Беев и проф. Станилова са си поставили сериозна научна задача с несъмнено приложно звучене. Много важен факт е, че понастоящем няма достатъчно информация от научни изследвания на регионално ниво, което създава предпоставки за оригинални приноси.

Дисертацията на д-р Йорданова е фокусирана върху задълбочаване на изследванията относно взаимодействието между факторите на вирулентност и резистентност при клинично значими патогенни представители на род *Enterococcus*, изолирани от пациенти в болнични заведения в Стара Загора, Пловдив и Плевен. Едновременно с това се цели разработването на бързи и ефективни молекулярни методи за определяне гените, кодиращи факторите на вирулентност и тези, кодиращи антимикуробната лекарствена резистентност при клинични щамове ентерококи.

СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИЯТА И ЛИТЕРАТУРНА ОСВЕДОМЕНОСТ

Дисертационният труд е конструиран в традиционна форма със съответните раздели, които отговарят на изискванията за академичен труд по съдържание и по обем. Написан е на 168 стандартни машинописни страници, цитирани са 420 литературни източника (419 на латиница и 1 на кирилица). Литературният обзор е изготвен целенасочено и конкретно и отчита всички аспекти на изследването. В него са отразени публикации, кореспондиращи с всяка една от поставените задачи. Обзорът представя състоянието на проблема в исторически аспект и по настоящем, като коректно отчита постигнатото и доказва необходимостта от разработването на дисертационната теза. Той също носи белег на актуалност, тъй като над 40% от статиите в него са от последните 10 години, а над 80% след 2000 година. Освен това, в края на обзора е представен раздел, който очертава нерешените въпроси. Всичко това дава възможност на читателя да прецени новите аспекти в разработката.

Въз основа на анализа в литературния обзор е изведена целта на настоящата дисертация: да се проучат факторите на вирулентност и антибиотична резистентност, както и гените, които ги детерминират при клинично значими и коменсални щамове *Enterococcus* spp., изолирани от клинични материали от хоспитализирани пациенти. Тя е ясна, добре

формулирана и обединява всички направления на експерименталната работа. За реализиране на тази цел са формулирани конкретни, взаимно обвързани и логически следващи задачи, които включват всички задължителни етапи на подобно проучване. Още тук се вижда сериозният обем работата, който е включен в разработката.

ОЦЕНКА НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ МЕТОДИ И МАТЕРИАЛИ

Раздел „Материали и методи” демонстрира много широк набор от рутинни и съвременни методи от областта на медицинската микробиология и молекулярната биология, които са подбрани целенасочено според изискванията на експеримента. Те са адекватни на поставените задачи и дават възможност за коректни резултати. В този раздел прави впечатление следното:

- методите са описани прецизно, без излишни подробности, но достатъчно пълно, за да бъдат възпроизведени;
- в експериментите е включен широк набор от конвенционални, автоматизирани и съвременни микробиологични, биохимични и молекулярно-генетични методи и техники, като PCR секвениране, мултиплексен PCR за видово идентифициране, доказване на гени за резистентност и вирулентност и др.;
- трябва да се подчертае разнообразието и взаимното допълване на методите.

ОЦЕНКА НА ПОЛУЧЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ И ТЯХНОТО ОБСЪЖДАНЕ

Разделът „Резултати” в труда на Розалина Йорданова очертава едно научно изследване с подчертан фундаментален характер и сериозна заявка за приложение в клиничната практика. Разработката се отличава с мащабност и ясно изразена логическа последователност. Отделните етапи са разработени с убедителен доказателствен материал и всеки един от тях е отправна точка за следваща насоченост на работата. Това придава на дисертацията характеристика за цялостност. Като илюстрация на направената преценка искам да отбележа, че докторантката тръгва от разработването на 188 неповтарящи се изолати от *Enterococcus* spp. от клинични и фекални проби на хоспитализирани пациенти, които идентифицира по няколко метода, включително и молекулярно-генетични и предоставя достоверна информация след сравняване на статистически обработените данни. Това е една изключително трудоемка работа, в резултат на която е направен анализ на разпространението на ентерококите в зависимост от вида на пробата и вида на материала.

Сериозно внимание е отделено на доказване на множествената резистентност на изолатите и корелацията между тези, които показват такава резистентност и тези, които са отрицателно охарактеризирани. Искан да подчертая мащабността на молекулярно-генетичните изследвания относно разпространението и разпределението на гени за антимикробна резистентност сред 110 клинични щамове *Enterococcus* spp. по материали, както и доказването на *vanA* и *vanB* гени. Получена е важна информация за наличието на гените на резистентност сред щамове с множествена лекарствена резистентност. Високо оценявам раздела, в който детайлно е проучена биофилм-образуващата активност на изолатите и връзката ѝ с антибиотичната и с множествената резистентност. В съответствие с подхода на докторантката и тук са приложени няколко метода за доказване на видово-специфичната зависимост на формирането на биофилми.

Следвайки логиката на поставените задачи, в дисертацията са отразени резултатите от експериментите относно разпространението на някои фактори на вирулентността (синтеза на цитолизин и желатиназа), наличието на гените, които ги кодират както и съответствието между фенотип и генотип при проявата на тези фактори в проучваните щамове *Enterococcus* spp. Също толкова мащабна работа е включена в раздела за определяне на quorum-sensing регулиращите гени *asaI* и *esp* чрез мултиплексен PCR и тяхното значение за фенотипната характеристика на резистентните щамове. Резултатите подчертават връзката между броя на доказаните гени и потенциала на вирулентност при всички изолати. Положителна оценка заслужава и детайлното изследване за разпространението на *asaI* и *esp* гените в щамове с доказано наличие на гени за множествена антибиотична резистентност. С това кръгът на изследвания се затваря. На лице е една завършена научна разработка, с ясно изразена приложимост.

Д-р Йорданова представя дискусията на получените резултати в отделно обособен раздел, като успешно избягва повторение на написаното в раздел „Резултати”. Използвани са съвременни литературни източници за интерпретиране на отделните насоки в изследването, с което авторката убедително защитава дисертационната си теза. Това, разбира се, е възможно благодарение на много доброто познаване на проблема и задълбочената научна разработка. Получените данни са сравнени с такива от подобни изследвания, докладвани от голям брой изследователи. Едновременно с това се търсят възможни обяснения на базата на съвременни постижения в тази област, като напр. ниско

ниво на експресия или подтисната регулация, „мълчанието“ на някои гени; комбинации от мутации и рекомбинации, които дават адаптивни предимства на вътреболничните клонове; ролята на *esp* в патогенезата на инфекциите на уринарния тракт и др.

ПРИНОСИ И ЗНАЧИМОСТ НА РАЗРАБОТКАТА, ЗАБЕЛЕЖКИ И ВЪПРОСИ

Към достоинства на дисертационния труд се прибавят както достоверността на материала, така и предпоставките, на които се градят приносите. Тук искам да отбележа богатия експериментален материал, който е онагледен с 40 таблици и 15 фигури. Представените снимки са с отлично качество и са образец за прецизност и функционалност. Дисертацията се чете леко, написана е в отличен академичен стил, не се откриват правописни и типографски грешки. Във връзка с дисертацията са публикувани 5 научни статии, 2 от тях са в специализирани списания и 3 са в сборници от научни форуми. Последната, току-що отпечатана статия в *Applied Sciences* е с Q2 и ИФ 2.94. Докторантката е първи автор във всички, което е указание за нейното участие в разработването на тезата.

Искам да отбележа, че Йорданова е взела в пред вид всички забележки и препоръки, посочени от мен в предварителното мнение за апробацията. Приемам новата формулировка на изводите, те са логично следствие от експерименталните данни и дават необходимата информация за стойността на проведените изследвания. Приемам и формулировката на приносите.

Към докторант Йорданова имам следните въпроси:

1. Как са избрани местата за събиране на проби, може би имат регионално значение или имахте други съображения?
2. Кои са основните причини за появата на мултирезистентните ентерококи?
3. Считате ли, че чрез снижаване употребата на антибиотици може да се реши въпроса за резистентността на ентерококите?
4. Разработените от Вас методи на базата на мултиплексен PCR анализ на ентерококи използват ли се в клиничната практика на Медицинския факултет на Тракийския университет?

В порядък на забележка мога да маркирам, че използването на термина „супероксид“ не е коректно. Целта на определянето на този фактор също не е аргументирана. Всъщност, в дисертацията се определя гена, кодиращ експресията на антиоксидантния ензим Mn-съдържаща супероксид дисмутаза.

Посочената забележка ни най-малко не намалява стойността на дисертацията. Отбелязвам я с презумпцията да бъде полезна за бъдещата работа на д-р Йорданова. Още повече, че извършените изследвания дават възможност да се открият сериозни теоретични приноси, както оригинални, така и потвърдителни. По същество, те се отнасят до следното:

1. На базата на мултиплексен PCR анализ са разработени и въведени в клиничната практика бързи и ефективни методи:

- за видово идентифициране на *E. faecalis* и *E. faecium*.
- за доказване присъствието на гени, кодиращи антимикробна лекарствена резистентност сред клинични щамове *Enterococcus* spp. (за първи път в България).
- за едновременно доказване на гени (включително quorum-sensing детерминирани), кодиращи основните фактори на вирулентност.

2. Получена е нова информация относно ролята на гените *gelE* и *cylA* за по-високото ниво на вирулентност на щамове *E. faecalis* спрямо *E. faecium*.

3. Получена е конкретна информация за резистентността и връзката ѝ с вирулентността при щамове *Enterococcus* spp. от региона на събраните проби, която може да бъде използвана успешно в клиничната практика.

Не познавам лично докторантката, но от представената дисертация и съпътстващите я научни статии оставам с впечатлението, че д-р Йорданова един много добре подготвен учен в областта на молекулярната генетика на ентерококите.

ОЦЕНКА НА МИНИМАЛНИТЕ ИЗИСКВАНИЯ

Д-р Розалина Йорданова изпълнява изискванията на ЗРАСРБ и Правилника към него, както и критериите МФ при Тракийския университет. Кандидатката е:

- съавтор на 5 научни публикации;
- водещ автор във всички статии, свързани с дисертацията;
- участвала е в два научно-изследователски проекта
- участвала е 4 научни форума, 2 от които са международни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение искам да отбележа, че е налице едно добре обмислено научно изследване, осъществено на съвременно методично ниво, със силно изразен фундаментален

характер, но и с потенциално практическо приложение. Представеният материал е дисертационен, темата е актуална и предлага съвременно ниво на важен за теорията и практиката въпрос. В процеса на обучение докторантката е усвоила широк набор от модерни методи, а така също умението да интерпретира данни, да търси и критично да оценява подобни изследвания в литературата. Получените резултати са достоверни и са база за следващи научни и приложни разработки.

Докторантката Розалина Йорданова е изпълнила всички изисквания на ЗРАСРБ и допълнителните критерии на Тракийския университет за получаване на научната и образователна степен „доктор“.

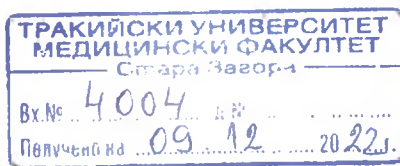
Въз основа на направения разбор, и като имам предвид актуалността и нивото на работата, убедено предлагам на уважаемите членове на Научното жури, сформирано със заповед № 3738 от 17.11.2022 г. на Ректора на Тракийския университет да **присъдят на Розалина Димитрова Йорданова образователната и научна степен “доктор”**.

05. 12. 2022 г

София

Рецензент:..

/проф. М. Ангелова, дбн/



REVIEW

by Prof. Maria **Bogomilova Angelova-Dyankova, DSc**, The Stefan Angelov Institute of Microbiology at Bulgarian Academy of Sciences

on a dissertation submitted for public defense for obtaining the educational and scientific degree "Doctor"

Author of the dissertation: Rosalina Dimitrova Yordanova

Topic of the dissertation: "Phenotypic and genetic methods for the detection of virulence and resistance factors of clinical isolates of *Enterococcus* spp."

RELEVANCE AND SIGNIFICANCE OF THE STUDIED PROBLEM

Antibiotic and drug resistance in pathogenic bacteria is one of the key topics of the 21st century and one of the greatest threats to global health today. It can occur naturally, but the abuse of antibiotics accelerates the process. Simultaneously, a modification of the virulence mechanisms was observed. It is predicted that by 2050, antibiotic resistance could become a more common cause of death than several serious diseases. There is a growing number of infections that are becoming increasingly difficult to treat due to the reduced effectiveness of antibiotics. This results in longer hospital stays, higher medical costs, and increased mortality.

In this context, it should be emphasized that during the last two decades, representatives of the genus *Enterococcus* have become an alarming problem for clinical medicine. They are continuously being identified as agents of nosocomial infections with increasing frequency, in parallel with the accumulation of antimicrobial resistance to most currently approved agents, and a number of strains are multidrug-resistant. As a result, enterococci have emerged as one of the leading clinical challenges. Despite numerous studies in this area, several questions remain unanswered, such as the phenotypic and molecular mechanisms of antibiotic resistance of enterococci, their virulence profiles, as well as the relationship between their virulence and resistance. Furthermore, there is a strong need to develop rapid and effective molecular methods to overcome the risk of antibiotic resistance. In this sense, any new information about the noted processes can contribute to the clarification of the phenomenon of antibiotic resistance and the role of virulence in the induction of difficult-to-treat diseases.

Everything said so far emphasizes the relevance and importance of the doctoral thesis. I want to note that the doctoral student and her scientific supervisors Assoc. Beev and Prof. Stanilova have set themselves a serious scientific task with an undoubtedly applied sound. A very important fact is that currently there is not enough information from scientific research at the regional level, which creates prerequisites for original contributions.

Dr. Yordanova's dissertation is focused on deepening research about the interaction between virulence and resistance factors in clinically significant pathogenic representatives of the genus *Enterococcus* isolated from patients in hospitals in Stara Zagora, Plovdiv, and Pleven. At the same time, the development of fast and efficient molecular methods for determining the genes encoding virulence factors and those encoding antimicrobial drug resistance in clinical strains of enterococci is aimed.

DISSERTATION STRUCTURE AND LITERARY AWARENESS

The dissertation is constructed in a traditional form with relevant sections that meet the requirements for an academic paper in terms of content and volume. It is written on 168 standard typewritten pages, 420 literary sources are cited (419 in Latin and 1 in Cyrillic). The literature review is purposefully and specifically prepared and takes into account all aspects of the study. It reflects publications corresponding to each of the set tasks. The overview presents the state of the problem in a historical aspect and the present, correctly accounting for what has been achieved and proving the necessity of developing the dissertation thesis. It also bears the mark of timeliness, as over 40% of the articles in it are from the last 10 years and over 80% after 2000. In addition, at the end of the review, a section is presented that outlines outstanding issues. All this allows the reader to evaluate the new aspects of the study.

Based on the analysis in the literature review, the aim of the present dissertation is derived: to study the factors of virulence and antibiotic resistance, as well as the genes that determine them, in clinically significant and commensal strains of *Enterococcus* spp., isolated from clinical materials from hospitalized patients. It is clear, well formulated, and brings together all strands of experimental work. To achieve this goal, specific, interrelated, and logically following tasks have been formulated, which include all mandatory stages of such a study. Even here you can see the serious amount of work involved in the development.

EVALUATION OF USED METHODS AND MATERIALS

The section "Materials and Methods" demonstrates a very wide range of routine and modern methods from the field of medical microbiology and molecular biology, which have been purposefully selected according to the requirements of the experiment. They are adequate for the tasks and enable correct results. In this section, the following is striking:

- the methods are described precisely, without unnecessary details, but sufficiently complete to be reproduced;
- the experiments include a wide range of conventional, automated, and modern microbiological, biochemical, and molecular genetic methods and techniques, such as PCR

sequencing, multiplex PCR for species identification, proving resistance and virulence genes, etc.;

- diversity and complementarity of methods should be emphasized.

ASSESSMENT OF THE RESULTS OBTAINED AND THEIR DISCUSSION

The section "Results" outlines a scientific study with an emphasized fundamental character and a serious request for application in clinical practice. The development is distinguished by its large-scale and clearly expressed logical sequence. The individual stages are developed with convincing evidence and each of them is a starting point for the next direction of the work. This gives the dissertation a characteristic of completeness. As an illustration of the judgment made, I would like to point out that the doctoral student starts from the development of 188 non-repeating isolates of *Enterococcus* spp. from clinical and fecal samples of hospitalized patients, which it identifies by several methods, including molecular genetics, and provides reliable information after comparing the statistically processed data. This is extremely labor-intensive work, as a result of which an analysis of the distribution of enterococci was made depending on the type of sample and the type of material. Serious attention has been paid to demonstrating the multiple resistance of isolates and the correlation between those showing such resistance and those that are negatively characterized. I want to emphasize the magnitude of molecular genetic studies on the prevalence and distribution of antimicrobial resistance genes among 110 clinical strains of *Enterococcus* spp. on materials, as well as the demonstration of *vanA* and *vanB* genes. Important information was obtained on the presence of resistance genes among strains with multidrug resistance. I highly appreciate the section in which the biofilm-forming activity of the isolates and its relation to antibiotic and multiple resistance is studied in detail. In accordance with the approach of the doctoral student, several methods were applied here to prove the species-specific dependence of the formation of biofilms.

Following the logic of the set tasks, the dissertation reflects the results of the experiments regarding the spread of some virulence factors (synthesis of cytolysin and gelatinase), the presence of the genes that encode them as well as the correspondence between phenotype and genotype in the manifestation of these factors in the studied strains *Enterococcus* spp. No less large-scale work is included in the section on the determination of the quorum-sensing regulatory genes *asa1* and *esp* by multiplex PCR and their significance for the phenotypic characterization of resistant strains. The results highlight the relationship between the number of detected genes and virulence potential in all isolates. The detailed

study of the distribution of the *asa1* and *esp* genes in strains with the proven presence of genes for multiple antibiotic resistance deserves a positive evaluation. This closes the circle of research. On the face is a complete scientific development, with clearly expressed applicability.

Dr. Yordanova presents the discussion of the obtained results in a separate section, successfully avoiding repetition of what was written in the "Results" section. Modern literary sources were used to interpret the individual directions in the research, with which the author convincingly defends her dissertation thesis. This, of course, is possible thanks to a very good knowledge of the problem and thorough scientific development. The data obtained were compared with those of similar studies reported by a large number of researchers. At the same time, possible explanations are sought based on modern achievements in this field, such as e.g. low level of expression or suppressed regulation, the "silence" of some genes; combinations of mutations and recombinations that confer adaptive advantages on inbred clones; the role of *esp* in the pathogenesis of urinary tract infections, etc.

CONTRIBUTIONS AND SIGNIFICANCE OF THE DEVELOPMENT, COMMENTS, AND QUESTIONS

The credibility of the material and the premises on which the contributions are built are added to the merits of the dissertation work. Here I want to note the rich experimental material, which is illustrated with 40 tables and 15 figures. The presented photos are of excellent quality and are a model of precision and functionality. The dissertation is easy to read, it is written in an excellent academic style, there are no spelling and typographical errors. In connection with the dissertation, 5 scientific articles have been published, 2 of them are in specialized journals and 3 are in the Proceedings of scientific forums. The latest, just-printed article in Applied Sciences has a Q2 and an IF of 2.94. The PhD student is the first author in all of them, which is an indication of her involvement in the development of the thesis.

I would like to point out that Yordanova took into account all the remarks and recommendations indicated by me in the preliminary opinion on the approval. I accept the new wording of the conclusions, they are a logical consequence of the experimental data and provide the necessary information about the value of the conducted research. I also accept the wording of the contributions.

I have the following questions for doctoral student Yordanova:

1. How were the sampling sites chosen, perhaps they have regional significance, or were there other considerations?

2. What are the main reasons for the emergence of multiresistant enterococci?

3. Do you think that by reducing the use of antibiotics, the issue of enterococci resistance can be solved?

4. Are the methods developed by you based on multiplex PCR analysis of enterococci used in the clinical practice of the Medical Faculty of Thrace University?

As a note, I should mark that the use of the term "superoxide" is not accurate. The purpose of determining this factor is also not substantiated. In fact, the thesis defines the gene encoding the expression of the antioxidant enzyme Mn-containing superoxide dismutase.

This remark does not detract in the least from the value of the dissertation. I note it with the presumption of being useful for Dr. Yordanova's future work. Moreover, the conducted research makes it possible to highlight serious theoretical contributions, both original and confirmatory. Essentially, they refer to the following:

1. Based on the multiplex PCR analysis, fast and effective methods have been developed and introduced into clinical practice:

- for species identification of *E. faecalis* and *E. faecium*.
- to prove the presence of genes encoding antimicrobial drug resistance among clinical strains of *Enterococcus* spp. (for the first time in Bulgaria).
- for simultaneous proof of genes (including quorum-sensing determined) encoding the main virulence factors.

2. New information was obtained regarding the role of *gclE* and *cylA* genes for the higher level of virulence of *E. faecalis* strains compared to *E. faecium*.

3. Specific information was obtained on resistance and its relationship with virulence in strains of *Enterococcus* spp. from the region of the collected samples, which can be successfully used in clinical practice.

I do not know the doctoral student personally, but from the presented dissertation and the accompanying scientific articles, I am left with the impression that Dr. Yordanova is a good scientist in the field of molecular genetics of enterococci.

EVALUATION OF THE MINIMUM REQUIREMENTS

Dr. Rozalina Yordanova fulfills the requirements of ZRASRB and its Regulations, as well as the criteria of Thrace University. She is:

- co-author of 5 scientific publications;
- lead author on all dissertation-related papers;
- participated in two research projects

- participated in 4 scientific forums, 2 of which were international.

CONCLUSION

In conclusion, I would like to note that there is a well-thought-out scientific study, carried out at a modern methodical level, with a strong fundamental character, but also with potential practical application. The presented material is dissertation-able, the topic is up-to-date, and offers a modern level of an important issue for theory and practice. In the process of training, the doctoral student has mastered a wide range of modern methods, as well as the ability to interpret data, and search for and critically evaluate similar studies in the literature. The obtained results are reliable and are a basis for further scientific and applied studies.

The doctoral student Rozalina Yordanova has fulfilled all the requirements of the DASRBA and the additional criteria of the University of Thrace for obtaining the educational and scientific degree "doctor".

Based on the analysis made, and bearing in mind the relevance and level of the work, I confidently propose to the respected members of the Scientific Jury, formed by Order No. 3738 of 17.11.2022 of the Rector of Thrace University, **to award Rosalina Dimitrova Yordanova the educational and scientific degree "doctor"**.

05. 12. 2022

Sofia

Reviewer...

/Prof. M. Angelova, DSc/