



ДО

ЧЛЕНОВЕТЕ НА НАУЧНОТО ЖУРИ

ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №14/ 18.01.2016

НА ДИРЕКТОРА НА НЦЗПБ

СТАНОВИЩЕ

върху дисертационен труд на тема „Молекулярно-генетични проучвания върху етиологията на туберкулозата в България“ за придобиване на научната степен „Доктор на науките“ с автор Доц. Стефан Въчев Панайотов, дм в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. „Медицина“, по научна специалност „Микробиология“ за нуждите на отдел Микробиология“ НЦЗПБ.

Изготвил становището: Доц. Иван Николаев Иванов, дм завеждащ Национална референтна лаборатория по контрол и мониториране на антимикробната резистентност, отд. Микробиология, НЦЗПБ

Представеният дисертационен труд е изготвен в съответствие със Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и правилника за прилагането му в НЦЗПБ.

Туберкулозата продължава да е една от най-значимите инфекции в 21 век. Едва ли има друго инфекциозно заболяване, което да е познато от толкова отдавна и все още да отнема толкова човешки животи. Според данни на СЗО за 2014г, два милиарда души в света са инфектирани с *M. tuberculosis*, като 9,6 млн. са новите, а 1,5 млн. са смъртните случаи от туберкулоза. Тревожно е и процентното нарастване на броя на пациентите инфектирани с мултирезистентни и екстензивно резистентни щамове (MDR и XDR), а продължителната терапия и тежките странични ефекти от нея, водят до преждевременно ѝ прекъсване в до 75% от случаите. Налага се схващането, че при тези случаи е подходящо прилагането на персонализираната терапия, оптимизирана и съобразена с индивидуалните генетични характеристики на щамата причинител, както и специфични полиморфизми на пациента. За ефективното прилагане на тези и други иновативни подходи, е важно познаването

(клоналната) структура на циркулиращите щамове на локално ниво и в света като цяло. Ето защо разглеждайки тези проблеми, дисертационния труд на Доц. Панайотов се явява изключително актуален.

Целта на дисертацията е да се изследва географското разпределение и разпространение на циркулиращите чувствителни и резистентни клонове *M. tuberculosis* в България. Дисертантът много правилно подчертава, че събраните данни не са просто изследователски интерес, а „представляват ценна информация за управленски решения с дългосрочно значение за ограничаване на туберкулозата и мултирезистентността, като следствие от възникване и разпространение на епидемичен генотип, който успешно се адаптира и избягва човешкият имунен отговор“.

Дисертационният труд е структуриран стандартно, с всички необходими раздели и обхваща 258 страници, като 45 от тях приложения. Онагледен е с 39 фигури и 38 таблици. Цитирани са 303 литературни източника, от които 9 на български език, 9 интернет адреса и 285 заглавия на латиница.

Литературният обзорът е написан компетентно и показва задълбочен и всеобхватен поглед върху проблема. Разгледани са съвременната класификация, класическите и модерните методи за типизиране на *M. tuberculosis*, софтуерните продукти и базите данни за биоинформатичен анализ. На базата на обзора логически е изведена целта : „**Да се проучи молекулярно-генетичното биоразнообразие на *Mycobacterium tuberculosis* в България за периода 2005-2014г.**”, като четирите поставени задачи ясно очертават подходите за нейното изпълнение.

Материалите и методите са описани детайлно и дават възможност протоколите да бъдат прилагани успешно и в бъдещи проучвания. Прави впечатление големия брой щамове обект на проучването: общо 694, от които 253 MDR, изолирани в 13 годишен период и от всички области на страната, което гарантира репрезентативността на извадката. Приложените методи за генотипизиране (сполиготипизиране и MIRU-VNTR) са правилно подбрани и резултатите от тях способстват в и сравняването на българските изолати и депозирането им в световните бази данни.

Разделът «Резултати и обсъждане» обхваща над 140 страници. Мащабен и задълбочен анализ е извършен във всички направления. При идентификацията на щамовете чрез

сполиготипизиране са използвани най-съвременните схващания за класификацията групите и субгрупите на *M. tuberculosis* като се прави сравнение на старата и новата номенклатура. Резултатите сочат, че сред чувствителните щамове преобладава субгрупа T1 (65.5%), докато при MDR водеща е SIT41(TUR) (49,8%). Интересен е факта, че над 75% от MDR изолатите се групират в едва четири генотипа, което потвърждава хипотезата изказана от дисертанта, че определени генетични линии са по-адаптивни и притежават по-висок потенциал за развиване на MDR. Направено е подробно картиране на страната по отношение на циркулиращите щамове, от където става ясно, че SIT41 се открива в 18 области, като очевидно в Северна България е доминиращ. Панайотов извършва убедителен статистически анализ, чрез който доказва, че 97% от пациентите с туберкулоза в България, инфектирани със сполиготип SIT41 на *M. tuberculosis* задължително развиват мултирезистентна форма на туберкулоза. Тези впечатляващи резултати дават възможност на дисертанта да дискутира въпроса за бъдещо прилагане на индивидуален подход при терапията на пациенти инфектирани с SIT41, което представлява значителен принос на работата.

Друг важен принос е доказването на четири уникални и специфични генотипа за България, както и наличието и разпространението на високо патогенния щам Пекин.

Прави впечатление задълбочеността на дискусията, критичното отнасяне на собствените резултати към публикуваните от други автори и способността на автора компетентно да формулира хипотези и изводи.

Изводите и приносите са представени много добре и обобщават научните достойнства на работата.

Във връзка с темата на дисертацията, са представени са 21 публикации (16 на английски език и 5 на български език) и две глави в монографии на английски език, публикувани след защита на докторска дисертация с общ импакт фактор 44.842, над 250 цитирания и индекс на Хирш=10. При първите две публикации в списъка от 2015г и 2014г, импакт фактора на списанията е некоректно даден за предходната година (съответно за 2014 и 2013г) и следва да се намали. Разбира се, това не оказва съществено влияние върху иначе впечатляващите науко-метрични показатели.

Доц. Панайотов участва в 11 изследователски проекта (3 национални и 8 международни) като е ръководил пет международни проекта от българска страна.

В заключение, считам че дисертационния труд е завършен, предоставя значителен обем от нови данни, резултати и приноси и отговаря на всички необходими критерии и наукометрични показатели за защита. С настоящото становище предлагам на членовете на уважаемото жури и научния съвет на НЦЗПБ, да присъди на Доц. Стефан Въчев Панайотов, научната степен «Доктор на науките».

С признателност трябва да отбележа качествата на Доц. Панайотов като блестящ ръководител и мой дългогодишен ментор, бидейки човека който ми показва първите стъпки в молекулярната биология.

Дата: 05/04/2016

Изготвил становището:.....


/Доц. Иван Иванов/