



## СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р МАРИЯ ХРИСТИЯНОВА НИКОЛОВА, д.м.н.,  
зав. Национална референтна лаборатория по имунология, НЦЗПБ, София  
член на научно жури, съгласно заповед №14/18.01.2016 г. на директора на НЦЗПБ

за дисертационния труд на

доц. СТЕФАН ВЪЧЕВ ПАНАЙОТОВ

на тема: „**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ  
ЕТИОЛОГИЯТА НА ТУБЕРКУЛОЗАТА В БЪЛГАРИЯ**”

за придобиване на научната степен „Доктор на науките”

в професионално направление „Медицина“,

по научна специалност „Микробиология“

Туберкулозата е една от най-древните болести, познати на човечеството, но въпреки успехите в областта на инфекциозната патология представлява сериозно предизвикателство до днес. Още през 1993 г. СЗО определя туберкулозата като „глобална опасност”, а понастоящем е предприета амбициозна стратегия за елиминирането ѝ. България е сред 27-те страни в света с най-висока честота на MDR-TB и се отличава със значително по-висока заболяемост от средната за Европейския съюз. Ето защо профилактиката и контролът на това социално значимо заболяване е първостепенна задача на нашето общество. Основни нерешени проблеми по отношение на туберкулозата са разпространението на мултирезистентни (MDR) и екстензивно-резистентни (XDR) щамове, липсата на ваксина с траен протективен ефект, липсата на бързи достъпни методи за идентификация на причинителя, за разграничаване на латентна от активна инфекция, както и на индивидуализирана ефективна терапия. Молекулярното генотипиране може да се определи като стратегически подход, касаещ едновременно епидемиологичния контрол, диагностиката, терапията и ваксинапрофилактиката на заболяването. Ето защо, определям темата на настоящия труд като научно обоснована, значима и изключително актуална.

Дисертационният труд на доц. Панайотов е развит на 258 страници, с общоприетата структура и съотношение: въведение – 4 стр., литературен обзор – 35 стр., цел и задачи – 1 стр., материали и методи – 14 стр., резултати и обсъждане - 142 стр., изводи – 4 стр. Отделно са изведени приносите, свързаните с дисертацията

публикации и участия в научни проекти. Трудът е илюстриран с 38 таблици, 39 фигури и няколко приложения със списъци и дендрограми. Библиографията включва 303 литературни източника от които 9 на български език, но необичайният подход за цитиране в текста лично за мен затруднява практическото им използване и оценка на актуалността им. Обзорът е добре структуриран и изчерпателно разглежда пряко свързаните с темата проблеми, в т.ч.: подробна сравнителна характеристика на методите за генотипиране, алгоритмите за класифициране на генотиповете, географското разпространение и еволюционна генетика на *M.tuberculosis* и софтуеърни продукти за молекулярно-епидемиологичен анализ. Намирам, че в обзора липсват, макар и най-обща, данни за връзката между генотипните особености и биологията на микроорганизма, в т.ч. вирулентност, имуногенност и ефекти върху различни звена на имунния отговор (като се има пред вид, че авторът сам определя генотипирането като източник на полезна информация за разработване на ваксини и схеми на лечение).

Дисертационният труд на доц. Панайотов се базира на внушителен материал (694 щамове, изолирани в България за период от 12 г.) и без съмнение има характер на обобщаващо национално проучване (генотипирани са около 75% от изолираните в България MDR щамове). Използвани са съвременни методи за генотипиране (сполиготипиране и MIRU-VNTR анализ), чиито предимства са подробно описани в обзора, съответни подходи за качествен контрол и специализиран софтуеър за анализ. Тази методология е гаранция за коректността на представените резултати.

Във връзка с основната цел: проучване на молекулярно-генетичното биоразнообразие на МТВ в България през периода 2005 – 2014, са формулирани много стегнато четири конкретни задачи: въвеждане на съответни високодискриминативни методи, проследяване на щамовото разнообразие, филогеографски анализ и практически препоръки за контрол на инфекцията. Резултатите (над 20) изчерпателно отговарят на изброените задачи, а успоредното им обсъждане улеснява четенето и възприемането на доста сложната материя и същевременно насочва към по-нататъшни изследвания. Като най-важни резултати бих открито следните: чувствителните щамове се отличават със значително разнообразие: установени са над 95 сполиготипа, 14 от които - преобладаващи и вероятна етническа специфичност; наред с типичната за Европа група 4, се установяват, макар и в нисък процент щамове от група Пекин, известна с висока вирулентност и множествени механизми са потискане на вродения имунен отговор; основна характеристика на MDR щамовете, доказани в България е тяхната хомогенност (близо 50% са група TUR, сполиготип SIT41), генотип SIT 125 е

филогеографски специфичен сред MDR щамове; установяват се съществени разлики между честотата на отделните генотипове сред чувствителните и MDR щамове, като SIT41 е доминантен за България MDR генотип и може да се приеме за маркер на MDR туберкулоза; установена е относителна стабилност на сполиготиповете в хода на лечение на пациенти с MDR TB; формулирана е идеята за разработване на индивидуализирани схеми за лечение на MDR TB на базата на съответния генотип/субгрупа, в т.ч. – специфични средства за мониториране на лечението, фактори за компрометиране на терапията, генетичен профил на възприемчивост към инфекцията и пр.; предложена е организационна скринингова схема, позволяваща ограничаване разпространението на доминантни MD и е разработен достъпен скринингов тест за идентификация на SIT41. Изводите са прекалено подробни и нямат обобщаващ характер.

Напълно приемам формулираните от автора теоретични и научно-практически приноси, по-голямата част от които, поради уникалния характер и мащабите на това национално проучване, са оригинални. Като най-съществени оригинален принос бих открила установеният доминиращ характер на SIT41 (TUR) и определянето му като маркер на MDR, както и липсата на връзка между географския произход на гостоприемника и генотипните характеристики на инфектиращите щамове *M. tuberculosis*. С най-голямо потенциално приложно значение са картирането на разпространението на чувствителни и резистентни щамове у нас, установената стабилност на сполигопрофила, за разлика от MIRU-VNTR профила в хода на лечението на MDR туберкулоза, разработеният метод за масов скринингов за идентифициране на SIT41.

Познавам доц. Панайотов от създаването на ръководената от него лаборатория в НЦЗПБ и за мен няма съмнение, че дисертацията е негов оригинален труд. За това говорят и високите му наукометрични показатели. Авторът е представил 21 публикации извън докторската си дисертация, (16 на английски език и 5 на български език и две глави в монографии на английски език, с общ импакт фактор 44.842, индекс на Хирш 10) и много активна проектна дейност през последните 12 г. (11 изследователски проекта, от които 8 международни и ръководител от българска страна на 5 от тях).

**Заклучение:** Дисертационният труд на доц. Стефан Панайотов е сериозна и мащабна научна разработка в областта на медицинската микробиология, насочена към актуален глобален проблем с огромно социално и икономическо отражение. Най-

големите достойнства на представения труд са обобщаването дългогодишна лабораторна дейност в резултати с общонационално значение и голям потенциал за доразвиване и практическо приложение в посока диагностика, лечение и превенция. Качествата на дисертанта и неговата работата напълно покриват и надхвърлят изискванията на ЗРАСБ и правилника за приложението му. Убедено препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да присъдят научната степен “Доктор на науките” на доц. Стефан Върчев Панайотов, дм.

5.04.2015 год.

София

РЕЦЕНЗЕНТ: .....  .....