

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Гриша Стефанов Матеев, д.м.

Доцент в катедра по „Дерматология, венерология”  
Медицински факултет, Медицински Университет – София

На дисертационен труд на тема „ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА ДИАГНОСТИКА И ТИПИЗИРАНЕ НА *NEISSERIA GONORRHOEA*, *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* И *Mycoplasma genitalium* С МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИ МЕТОДИ“, представен за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по професионално направление „Биологически науки“ 4.3, специалност “ Микробиология ” шифър 01.06.12 с автор д-р Ива Огнянова Филипова, докторант по докторска програма „Микробиология“ в Национален център по заразни и паразитни болести – София, отдел по микробиология и научен ръководител проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн.

Назначен съм като член на Научното жури, определено със Заповед № 426/29.11.2017г. на Директора на Национален център по заразни и паразитни болести – София, по процедура за защита към отдел по микробиология на Националния център по заразни и паразитни болести – София на горепосочения дисертационен труд. Предоставената ми документация е съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав на Националния център по заразни и паразитни болести – София.

Декларирам, че нямам общи научни трудове с дисертанта д-р Ива Филипова.

Бактериалните сексуално предавани инфекции (СПИ) остават един от основните проблеми на общественото здраве както в нашата страна, така и в световен мащаб. За съжаление в България лабораторно-диагностичният подход не е напълно оптимизиран, което възпрепятства не само прилагането на антибиотично лечение на отделния индивид, но и сериозно нарушава превенцията и контрола на тези инфекции. У нас не са провеждани задълбочени проучвания за типизиране на бактериалните причинители на СПИ, поради което липсват репрезентативни данни относно популационната генетика на тези щамове, особеностите на циркулиращите щамове и разпространението на антибиотичната резистентност. Адекватният лабораторно-диагностичен подход, изследването на лекарствената чувствителност, както и познаването на актуалните характеристики на циркулиращите щамове са от съществено значение за назначаване на правилната терапия и предотвратяване на последващото разпространение.

До сега у нас са провеждани няколко микробиологични проучвания относно епидемиологията, етиологията и клиничната значимост на бактериалните СПИ, които несъмнено пораждат нуждата от по-нататъчни изследвания по проблема. Това дава основание на докторантката да проведе това обширно и задълбочено проучване разпространението и характеризиране на три от най-често срещаните бактериални СПИ – *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Mycoplasma genitalium*.

Дисертационен труд на д-р Ива Филипова съдържа 134 стандартни машинописни страници и е онагледен с 8 таблици и 18 фигури. Библиографският списък съдържа 205 литературни източника, от които от които 1 на кирилица и 204 на латиница.

Разпределението е както следва: заглавие – 1 страница, съдържание – 5 страници, съкращения – 2 страници, въведение - 4 страници, литературен обзор – 38 страници, цел и задачи – 1 стр., материали и методи – 31 стр., резултати и обсъждане – 20 стр, изводи -2 стр., приноси – 7 стр. Общо девет на брой, от тях оригинални- 5 бр. и с научно-приложен х-р- 4 бр., библиографска справка - 16 страници.

Във връзка с дисертационния труд са публикувани 5 журнални статии, едната от които в международно списание с импакт фактор, и 4 в български списания, предстои публикуването на 1 статия в международно списание с импакт фактор. Резултатите, свързани с дисертационния труд, са представени на 3 национални конгреса и на 1 международен.

Обзорът е написан на базата на литературна справка, включваща общо 205 източници, от които 1 на кирилица и 204 на латиница. Повече от половината - (61.0%) от източниците са от последните 10 години, като 36,5% са от последните 5 години. Структурата на обзора корелира с поставените цел и задачи в дисертационния труд. Обзорът завършва с изводи за проблемите в лабораторно диагностичния подход и терапията, както и контрола върху разпространението на инфекциите, причинени от *S.trachomonatis*, *N.gonorrhoeae* и *M. genitalium*. На базата на това логично са изведени целта и задачите на дисертационния труд. Поставени са 4 задачи, които са научно - обосновани и включват последователно изпълнение на основните етапи в проучването.

В раздела ‘‘Материали и методи’’ са включени клинични материали от общо 1328 пациенти (515 жени, 813 мъже) от гр. София. С PCR в реално време са изследвани 1124 проби за детекция на *S.trachomonatis*, *M. genitalium*.

Докторантката е изследвала и 3884 изолата на *N.gonorrhoeae* от пациенти в Швеция, като тя е проучила тяхната чувствителност към антибиотици и е типизирала резистентните и с намалена чувствителност към цефалоспорини от III генерация чрез молекулярни методи (NG – MAST и ДНК секвениране на генетичните детерминанти за резистентност).

Обема на изследваните материали и изолати позволява да се добие представа за честотата на *S.trachomonatis* и *M. genitalium* у нас и да се оцени разпространението на щамове *N.gonorrhoeae* с резистентност към цефалоспорините от III та генерация. Използвани са съвременни молекулярно-генетични и микробиологични и методи.

Извършена е статистическа обработка, което осигурява достоверна интерпретация на получените резултати.

В раздела ‘‘Резултати и обсъждане’’ са изведени резултатите за разпространението на *C.trachomonatis* - 5.87% положителни от всички изследвани материали. Най-засегната е възрастовата група 15-29 г.. Чрез филогенетичен анализ са установени 9 различни генотипа с преобладаване на генотипове E (32%) и G (20%). Тези данни корелират с данните на европейски и американски изследователи.

*M. genitalium* е доказана в 2.45% от изследваните материали от възрастовата група 28-37.

Изпитването на чувствителността към антибиотици при щамове *N.gonorrhoeae*, изолирани в периода 2002-2016 г. показва високи нива на резистентност към ципрофлоксацин и към ампицилин, и по-ниски към азитромицин. Установено е снижаване на чувствителността към цефиксим и цефтриаксон, както и нарастване на резистентността към двата цефалоспорина. Охарактеризирани са, чрез молекулярно – генетични методи 236 изолата с намалена чувствителност и резистентност към цефалоспорини от III генерация и е доказано наличието на обособени гонококови популации, носещи гени за цефалоспоринова резистентност, но все още със запазена чувствителност.

Резултатите са анализирани и съпоставени с данни от световната и от българската литература, което доказва отлично познаване на проблема. На базата на резултатите са формулирани 7 извода.

Дисертационният труд има значими приноси в областта на сексуално предаваните инфекции - хламидийната и микоплазмената урогенитална инфекция, популационната генетика на циркулиращите *N.gonorrhoeae* щамове с намалена чувствителност или резистентност към трета генерация цефалоспорини. Съществен научно-практически принос са апробираните молекулярно генетични методи, които могат да бъдат успешно използвани в диагностичните микробиологични лаборатории за генетична идентификация и типизиране на основните бактериални причинители на сексуално предавани инфекции.

Съгласен съм с формулираните от докторанта 5 научно-теоретични приноса с оригинален характер.

Получените резултати са публикувани в 2 статии в чуждестранни списания, една от които в списание с IF 5.071, и една в списание с SJR 0.788, и в 4 статии в българско списание с SJR 0.17. Резултатите са изнесени на 4 научни форума, от които едно на международен и три на национални форуми.

В 5 от статиите и във всички съобщения д-р Филипова е първи автор. Това е доказва личния принос на дисертантката в дисертационния труд.

Нямам критични бележки и препоръки към дисертационния труд.

В заключение оценявам положително дисертационния труд на д-р Филипова. Основанията за това е факта, че в настоящата работа са събрани едни наистина съвременни проучвания върху актуален за медицинската микробиология проблем със съществени приноси в клиничната микробиология и епидемиологията.

Считам, че дисертационен труд на тема „ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА ДИАГНОСТИКА И ТИПИЗИРАНЕ НА *NEISSERIA GONORRHOEAЕ*, *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* И *Mycoplasma genitalium* С МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИ МЕТОДИ“, отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р.България.

На основание чл. 32 от Правилника за приложение на ЗРАСРБ и на гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд и препоръчвам на членовете на научното жури да присъдят образователна и научна степен „Доктор“ по професионално направление „Биологически науки“ 4.3, специалност “Микробиология” шифър 01.06.12 на д-р Ива Огнянова Филипова.

15. март 2018 г.  
гр. София

Изготвил становището:  
Доц.д-р Гриша Стефанов Матеев