

Изх. №

Вх. №

445/29.03.18 20... г.  
“Янко Сакъзов” № 26  
София 1504, тел: 9446999

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Мария Петрова Средкова - Георгиева, д.м.н.,  
на Директора на Национален център по заразни и паразитни болести - София

**Относно:** дисертационен труд на д-р Ива Огнянова Филипова, докторант към Лаборатория „Микози и сексуално предавани инфекции (СПИ)“, отдел „Микробиология“ на НЦЗПБ - София, на тема „Проучвания върху възможностите за диагностика и типизиране на *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* с молекуларно - генетични метод“ и с научен ръководител. проф. д-р Тодор Кантарджиев, д.м.н. и научен консултант проф. Магнус Унемо, д.м.н., представен за публична защита за придобиване на ОНС “Доктор” по научната специалност “Микробиология” (01.06.12) в област на висшето образование 4. „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление 4.3 „Биологически науки“.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с докторантката.

**Актуалност на дисертационния труд.** Въпреки постигнатите сериозни успехи в областта на антибактериалната терапия, сексуално предаваните бактериални инфекции продължават да са сериозен проблем пред общественото здраве. Етиологичната диагноза на тези инфекции е от съществено значение за контрола на тяхното разпространение, прилагането на адекватно антибиотично лечение и предотвратяване на усложненията. Към момента в нашата страна липсва оптимален лабораторно –диагностичен подход при изследването на сексуално предавани инфекции, което рефлектира в тяхната непълна регистрация и неефективен надзор, и в опазването на индивидуалното репродуктивно здраве на инфицираните лица. Не се прилагат методи за типизиране на *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, поради което липсват данни за популационната генетика на тези видове и евентуалните промени в циркулиращите щамове, и по-специално разпространението на полирезистентни щамове.

Дисертационният труд на д-р Ива Филипова представя съвременен подход за диагностика и типизиране на три от водещите бактериални причинители на сексуално предаваните инфекции с молекуларно –генетични методи. Това го прави изключително актуален и значим за клиничната микробиология, епидемиологията и общественото здраве.

**Структура на дисертационния труд.** Дисертационният труд е в обем 133 страници, от които 1 страница заглавие, 5 стр. съдържание, 2 стр. съкращения, 4 стр. приноси, 4 стр. списък на публикациите и научните

съобщения и 15 стр. литературни източници. Трудът е структуриран логично в 6 раздела : Въведение - 4 стр., Литературен обзор - 27 стр., Цел и задачи - 1 стр., Материали и методи - 29 стр., Резултати и обсъждане - 20 стр., и Изводи - 2 стр. Онагледен е много добре с 8 таблици и 18 фигури.

**Оценка на качествата на литературния обзор.** Обзорът е написан стегнато и компетентно на базата на литературна справка, включваща общо 205 източници, от които 1 на кирилица и 204 на латиница. Сто двадесет и осем (61.0%) от източниците са от последните 10 години, 45 (21.9%) от последните 5 години и 30 (14.6%) от последните 3 години. Структурата на обзора корелира с поставените цел и задачи в дисертационния труд. Обзорът завършва с нерешените проблеми в диагностичния и терапевтичен подход, и контрола върху разпространението на инфекции, причинени от *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae* и *M. genitalium*. На базата на тях се поставят целта и задачите на дисертационния труд.

**Цел и задачи на дисертационния труд.** Целта на дисертационния труд е формулирана точно. За нейната реализация са поставени 4 задачи, които са научно - обосновани и включват последователно изпълнение на основните етапи в проучването.

**Оценка на раздел "Материали и методи".** В проучването са включени клинични материали от общо 1328 пациенти (515 жени, 813 мъже) от гр. София. С PCR са изследвани 1124 проби за детекция на *M. genitalium*. Изследвани са 3884 изолати на *N.gonorrhoeae* от пациенти в Швеция. Проучена е тяхната чувствителност към антибиотици и е извършено молекуларното им типизиране чрез NG - MAST метод. Големият брой на изследваните материали и изолати позволява да се получи представа за честотата на *C.trachomatis* и *M. genitalium* при сексуално предаваните инфекции у нас и да се оцени разпространението на щамове *N.gonorrhoeae* с резистентност към цефалоспорините от 3-та генерация. Използвани са голям брой съвременни микробиологични и молекуларно-биологични методи. Извършена е прецизна статистическа обработка, което осигурява достоверна интерпретация на резултатите от проучването.

**Оценка на раздел "Резултати и обсъждане"** Чрез рутинен PCR метод е доказана *C.trachomatis* при 5.87% от изследваните материали. Най-засегната е възрастовата група 15-29 г. , в която са около 2/3 от положителните резултати с трикратно по-висока честота при мъжете (4.36%) в сравнение с жените (1.51%). Чрез филогенетичен анализ са установени 9 различни генотипа с преобладаване на генотипове E (32%) и G (20%) ,което корелира с данните на европейски и американски изследователи. Установено е съвпадение на данните от типизирането на щамовете с ДНК секвениране на *ompA* гена и High resolution melting curve analysis.

*M. genitalium* е доказана в 5 (2.45%) от изследваните материали от възрастовата група 28-37 години с преобладаване на положителните резултати сред мъжете (3.23%) в сравнение с жените (1.25%). Всички положителни резултати са при пациенти с микроскопски данни с/без клинични данни за уретрит или ендоцервицит.

Изпитването на чувствителността към антибиотици при щамове *N.gonorrhoeae*, изолирани в периода 2002-2016 г. показва високи нива на резистентност към ципрофлоксацин (62.8%), умерени към ампицилин (29.5%) и ниски към азитромицин (5.5%), и изцяло запазена чувствителност към спектиномицин. През този период се установява снижаване на чувствителността към цефиксим (5.5%) и цефтриаксон и нарастване на резистентността към двата цефалоспорина, съответно 1.9% и 0.03 %. Извършена е молекулярно епидемиологична характеризация на 236 изолати с намалена чувствителност към цефалоспорините и е доказано наличието на най-малко две отделни гонококови популации.

Получените резултати са анализирани и съпоставени с данни от литературата, включително с данни от български автори, което доказва отлично познаване на проблема. Формулирани са 7 извода, които съвпадат с получените резултати.

**Приноси на дисертационния труд.** Като цяло дисертационният труд има значими приноси в областта на хламидийната и микоплазмената урогенитална инфекция, популационната генетика на циркулиращите *N.gonorrhoeae* щамове с намалена чувствителност или резистентност към трета генерация цефалоспорини. Много 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.

Съгласна съм с формулираните от д-р Филипова 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. Изнесени са 4 научни съобщения, от които едно на международен форум и три на национални форуми. В 5 от статиите и във всички съобщения д-р Филипова е първи автор. Това е доказателство, че дисертационният труд е нейно лично дело.

Нямам критични бележки и препоръки към дисертационния труд.

Не познавам лично дисертантката, но познавам условията за работа в НЦЗПБ и нейния ръководител проф. д-р Тодор Кантарджиев, под ръководството и със съдействието на който през последните 15 години бяха

разработени поредица от стойностни дисертационни трудове, какъвто е и дисертационния труд на д-р Филипова.

**Заключение:**

Представеният дисертационен труд на д-р Ива Огнянова Филипова е върху актуален за медицинската микробиология проблем със съществени приноси в клиничната микробиология, епидемиологията и общественото здраве. Считам, че дисертационният труд по актуалност и съдържание отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и на критериите на НЦЗПБ- София. 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“ на д-р Ива Огнянова Филипова.

07.03.2018

Изготвил становището:

(проф. д-р Мария Средкова, д.м.)

