



ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО  
ЖУРИ, НАЗНАЧЕНО СЪС ЗАПОВЕД  
№76/ 06.04.2017г. на Директора на НЦЗПБ

## СТАНОВИЩЕ

относно процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ с кандидат Красимира Русева Иванова, редовен докторант в НЦЗПБ, в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки, по научната специалност „Микробиология“

**Тема на дисертационния труд:** „БЕТА-ЛАКТАМАЗИ С КАРБАПЕНЕМАЗНА АКТИВНОСТ, МИКРОБИОЛОГИЧНИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ“

**Изготвил рецензията:** Доц. Иван Николаев Иванов, дм завеждащ Национална референтна лаборатория по контрол и мониториране на антимикробната резистентност, отд. Микробиология, Национален център по заразни и паразитни болести

Представените ми документи по процедурата са изгответи коректно и в съответствие със Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и правилника за прилагането му в НЦЗПБ.

**Кратки Биографични данни за дисертантката.** Красимира Иванова се дипломира като бакалавър в Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“ през 2010г, а през 2013г. успешно придобива и магистърска степен по Клетъчна биология и патология. Същата година е приета като редовен докторант в отдел Микробиология на НЦЗПБ. Специализира микробиология и е преминала редица курсове за следдипломна квалификация.

**Актуалност на темата.** Препаратите от групата на карбапенемите доскоро се считаха като средство на последен избор при лечение на инфекции причинени от Грам-

отрицателни мултирезистентни бактерии. През последните 15 години, в следствие на свръх консумацията на бета-лактамни антибиотици наблюдавахме, рязко пандемично разпространение карбапенемаза продуциращи клонове, което постави пред изпитание терапията и доведе до ръст в смъртността от такъв тип инфекции. Бързото разпространение на тези клонове се обуславя от хоризонталния трансфер на гени, кодиращи продукцията на карбапенемази, които от своя страна се локализират в изключително мобилни плазмиди носещи и редица други механизми на устойчивост към други класове антибиотици.

Отчитайки проблема като заплаха в световен мащаб, тази година СЗО категоризира продуцентите на карбапенемази от видовете *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* и сем. *Enterobacteriaceae*, в група с най-висок приоритет. Обезпокоителни са и данните за България. Според националната система за надзор на антимикробната резистентност БулСтар, карбапенемната резистентност сред *A. baumannii* е вече над 60%, а при *P. aeruginosa* е 12%. Интересно е, че сред представителите на сем. *Enterobacteriaceae*, тя е едва около 3%, на фона на >20% докладвани нива на продуценти на карбапенемаза, от съседките ни, като Гърция и Румъния са сред водещите в Европа. Очевидно е, че тези ниски стойности не отразяват реалната ситуация в България. В най-голяма степен това се дължи на затруднената детекция и липсата на надежден и достъпен фенотипен метод, който успешно да се прилага и при трите основни групи карбапенемаза продуциращи бактерии в България.

Предвид изложеното считам, че подраната тема е изключително актуална, което видно и от факта че в библиографската справка, близо половината от заглавията са публикувани през последните пет години.

**Структура на дисертационния труд.** Дисертационния труд е написан по общоприетата схема на 121 страници, включва стандартните глави и 23 фигури и 15 таблици.

**Литературният обзор** е написан на стегнат научен стил и предвид мащабната тема, представя кратко и същевременно изчерпателно, най-важните характеристики на карбапенемазите, тяхното разпространение, класификации и тн. Разгледани са

фенотипните и генетичните методи за доказване и диференциация и тяхното значение в практиката. Особено ценна е прецизно обобщената информация за възможностите на фенотипните методи в светлината на нарастващото разнообразие от типове карбапенемази в България. В заключителната част на обзора са разгледани проучванията върху карбапенемазите в страната, и са обобщени настоящите предизвикателства и проблеми, насочвайки читателя към целта на дисертацията.

**Цел и задачи.** Целта и шестте задачи са прецизно формулирани, отразявайки същността на дисертационния труд.

**Материали и методи.** Използвани са над 150 прецизно охарактеризирани полирезистентни изолата от колекцията на НРЛ-КМАР събирана в период от пет години от 17 лечебни заведения от пет области. Усвоен и приложен е разнообразен, огромен по обем комплекс от съвременни фенотипни и молекулярно-генетични методи като напр.: Carba NP, PCR, Real-time PCR, плазмиден анализ, пулсова електрофореза, ДНК секвениране и др.

**Резултатите и обсъждането** са обединени в общ раздел, което в значителна степен улеснява проследяването на множеството проведени експерименти, получените резултати и следствията от тях.

Логично, първо са установени нивата на антимикробна чувствителност към трите класа антимикробни средства използвани най-често за терапия на инфекции от Грам-негативни бактерии. По този начин е доказан мулти-резистентният характер на повечето от изследваните продуценти на карбапенемази, което има огромно значение за практиката.

Спрямо генетично-потвърдените щамове са изпитани редица фенотипни методи за доказване на карбапенемази, в следствие на което се установява необходимостта от универсално приложима методика за всички типове ензими установени в България. Така докторантката се насочва към модифициране и усъвършенстване на своя методика на базата на Carba NP теста, при което е получен нов тест, чийто специфичност и чувствителност превъзхождат всички други използвани фенотипни методи. Тестът е

пригоден и за диференциране на отделните класове карбапенемази, което го прави особено ценен в практиката.

Вторият раздел обхваща проучването на първия български изолат *K. pneumoniae* продуцент на ОХА-48 чрез задълбочени и съвременни генетични техники. Установени са редица уникални особености в генетичното обкръжение на гена blaOXA-48 и кодирация го плазмид, които не се наблюдават при подобни щамове в Европа и света. На базата на тези данни дисертантката прави извода, че по-нататъшното разпространение на този щам е малко вероятно.

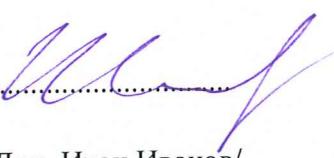
**Осемте извода** са коректно формулирани и обобщават основните акценти в работата. Дисертантката представя **четири оригинални и четири научно-приложни приноса** с които съм напълно съгласен.

Представени са **шест публикации** по темата, една от които е публикувана в престижно международно списание с имапкт фактор и три участия в научни форуми.

**В заключение като ръководител считам, че дисертационният труд на Красимира Иванова представлява съвременна разработка върху един много актуален проблем и резултатите, от който притежават безспорна практическа стойност и са в помощ на микробиологичната практика.**

**На базата на изложеното, считам че Красимира Иванова напълно изпълнява критериите за придобиване на ОНС Доктор и давайки своя положителен вот, предлагам на уважаемите членове на научното жури да одобрят кандидатурата ѝ.**

Дата: 15/06/2017

Изготвил становището: .....  
  
/Доц. Иван Иванов/