



до
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ
ДОЦ. Д-Р ЕЛИЗАБЕТА БАЧИЙСКА, д.м.
НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Галина Железова Железова, дм,
Катедра „Биология, медицинска генетика и микробиология“,
Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

относно конкурс за защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и
научна степен “Доктор“

Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, Научна
специалност: Микробиология

**Тема на дисертационния труд: МИКРОБИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА
ТУБЕРКУЛОЗАТА С ЕКСТЕНЗИВНА РЕЗИСТЕНТНОСТ В БЪЛГАРИЯ**

Автор на дисертационния труд – Станислава Пламенова Йорданова
докторант към отдел Микробиология, НЦЗПБ, София

Научни ръководители:
Проф. д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дмн
Доц. д-р Елизабета Василева Бачийска, д.м.

Актуалност на темата и общи данни за представения труд

Дисертационният труд на Станислава Пламенова Йорданова е посветен на проблем с изключително високо ниво на актуалност - екстензивната резистентност на туберкулозните бактерии (XDR-TB) в България. При все още неразрешените проблеми с множествената резистентност на *M. tuberculosis*, днес сме изправени пред още по-голямо предизвикателство – екстензивно резистентната туберкулозна инфекция. Този сравнително от скоро познат феномен се характеризира с неефективност на основните познати лекарствени средства, висока смъртност и се оценява като сериозна заплаха за здравето. Глобалното му разпространение не е хомогенно, но с ясна тенденция за нарастване. За България първите случаи с XDR-TB са открити през 2010г., липсва

задълбочен анализ на фенотипните и генетични характеристики на разпространените в страната туберкулозни щамове с екстензивна резистентност,

Дисертационният труд е правилно и добре структуриран: представен е литературен обзор, материали и методи, резултати и тяхното обсъждане, изводи, приноси и използвана литература. Дисертацията е онагледена много добре с информативни 30 таблици и 24 фигури.

В литературния обзор от 38 страници авторката представя подробно данни относно генома и еволюцията на *Mycobacterium tuberculosis* complex, разпространението на MDR и XDR-TB в световен и европейски мащаб, пътищата за предаване на инфекцията, както и значимостта на тези проблеми. Детайлно са отразени видовете лекарствена резистентност и механизмите за тяхното развитие. Специално внимание е отделено на антибиотичните препарати препоръчвани за лечение на XDR-TB според най-новите насоки на СЗО. Обзорът е изгoten на базата на 88 литературни източника, преобладаващата част от които са от последните няколко години. Той дава изчерпателна и актуална информация с която мотивира поставената цел - да се охарактеризират фенотипно и генетично разпространените в България туберкулозни щамове с екстензивна резистентност и да се проследи чрез микробиологични методи трансмисията и придобиването на тази инфекция. Логично следват поставените пет задачи: да се определят клиничните изолати с MDR-TB и да се изработят тестове за лекарствена чувствителност с конвенционален метод към втори ред противотуберкулозни лекарствени средства, да се определят мутациите в таргетните гени посредством молекулярно-генетични методи, да се типизират установените XDR-TB клинични изолати и да се анализира разпространението им на територията на България, да се проследи еволюцията на резистентността при случаите с придобита XDR-TB и да се анализира разпространението на случаите с първична такава.

Раздел Материали и методи представя фенотипни методи за идентификация на бактериите и определяне на антибиотичната им резистеност. За генетичен анализ са използвани методи позволяващи доказване на *M. tuberculosis* complex и определяне на най-чести мутации, свързани с резистентността (GenoType® MTBDRplus v 1.0, v 2.0 и GenoType® MTBDRsl). За типизиране на изследваните XDR-TB щамове са използани сполиготипизиране и 24 локусен MIRU-VNTR, позволяващи определяне на

резистентността, ДНК полиморфизма в участъка на директни повтори (сполиготипизиране) и определяне на количеството копия на тандемните повтори (VNTR/MIRU). Изпозваните методи са съвременни, високоинформативни и адекватни за решаване на поставените задачи. Прилагането на вътрешен и външен качествен контрол на микробиологичната диагностика, както и спазването на правилата за транспорт на биологично-опасен инфекциозен материал гарантират качество на получените резултати.

Резултатите следват логичната последователност на задачите, обсъдени са в отделен раздел. В този раздел се очертава способността на автора за анализ, обобщение и интерпретация. Представени са отлично онагледени резултати в таблици и графики. Тъй като първичните материали са на база 34-те лаборатории от ТБ мрежата в България, това дава възможност получените резултатите да се оценят като представителни за цялата страна. Правят впечатление някои от основните получени резултати - определени са 18 случая на MDR-TB щамове за периода 2011-2016 год.; разработени са тестове за лекарствена чувствителност с конвенционален метод към втори ред противотуберкулозни средства; чрез молекулярно - генетични тестове са определени най-честите мутации свързани с резистентност към рифампицин, флуорохинолони и инжекционните лекарствени средства от втори ред – аминогликозиди и циклични пептиди; чрез методите за молекулярно – епидемичното типизиране са определени три основни клъстера сред щамовете XDR-TB и тяхното разпределение за територията на страната и др.

Оценка на научните приноси

Приемам формулираните от авторката научни приноси които се свеждат до:

Приноси с научен характер - извършено е характеризиране на фенотипната резистентност и свързаните с нея мутации на туберкулозни щамове с екстензивна резистентност в България; анализирано е тяхното разпространението на територията на страната, проследена е еволюцията на резистентността при XDR-TB; установен е водещият сполиготип 41, група TUR при XDR-TB в България.

Приноси с научно-приложен характер – въведен е тест за лекарствена чувствителност към втори ред противотуберкулозни лекарствени средства с които са определени случаите на XDR-TB в България; установени са случаите които могат да бъдат тествани за

определяне на минимални инхибиращи концентрации на изониазид, рифамицини и флуорохинолони; сформирана е колекция от българските XDR-TB щамове.

Публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд

Авторката представя общо 5 публикации в списания - 1 в чуждо списание с импакт фактор и 4 в реферирани български списания. Има участие в 10 конгреси и научни форуми. Авторефератът е оформлен съгласно изискванията и съдържа основните резултати на дисертационния труд. С изброените показатели авторката отговаря и надхвърля изискуемите задължителни наукометрични критерии на НЦЗПБ за получаване на ОНС „Доктор“.

Заключение

Представеният дисертационен труд на Станислава Пламенова Йорданова притежава актуалност, задълбоченост и постига значими научни резултати със съществено теоретично и практическо приложение. Впечатлена съм от постиженията на дисертанта, от рационалния замисъл и прецизното изпълнение на представения труд, за което безспорна заслуга имат и научните ръководители.

Дисертацията има качества, които отговарят напълно на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на НЦЗПБ за придобиване на ОНС „Доктор“. Като член на научното журю изразявам категоричното си мнение за това, на Станислава Пламенова Йорданова да бъде присъдена образователна и научна степен „Доктор“.

София, 15.05.2017 г.

Изготвил становището:

Проф. д-р Галина Железова, дм

