

№ 1664
05.06.2013

бул. „Янко Сакъзов“ № 26
София 1504, тел: 9446900

СТАНОВИЩЕ

Относно: дисертационен труд на тема: "МИКРОБИОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА МЕТИЦИЛИН-РЕЗИСТЕНТНИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, ИЗОЛИРАНИ В БЪЛГАРИЯ" за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Микробиология“ с шифър 01.06.12

на Д-Р ДИМИТЪР ГЕОРГИЕВ НАШЕВ, с научен ръководител Проф. Д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дмн, мзм

от Доц. Д-р Магдалена Иванова Лесева дм, член на научното жури съгласно заповед № 143/26.04.2013 г. на Директора на НЦЗПБ, София.

MRSA инфекциите са един от най-важните, широко обсъждани в научната литература и детайлно проучвани медицински проблеми в световен мащаб. Те варират по клиничната си значимост от повърхностни кожни – до тежки, включително животозастрашаващи хирургични инфекции и сепсис. Познанията върху фенотипните и генотипните характеристики на MRSA изолатите и определянето на принадлежността им към международно разпространени епидемични клонове е от изключително значение за успешния контрол на причиняваните от тях инфекции. Доскоро у нас нямаше систематизирани, съвременни данни за генетичните и други характеристики на разпространените в българските болници и в обществото щамове, както и за принадлежността им към съответни епидемични клонове. Тази важна ниша в микробиологичната наука и практика запълва дисертационният труд на Д-р Нашев.

Дисертацията е в завършен вид и отговаря на структурните изисквания за подобен труд – увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и

методи, резултати и обсъждане, изводи, литературна справка, научни приноси и публикации. Съдържа 113 страници текст, подходящо илюстриран с фигури и таблици.

Литературният обзор е базиран на авторитетни български и чуждестранни литературни източници, большинството от които след 2000 г. В рамките на 35 страници е направен стегнат и съдържателен анализ на историята на MRSA, разпространението им в Европа и България, характеризирана е генетичната детерминанта на метицилиновата резистентност и нейния произход, както и на носещите я SCCmec мобилни елементи. Подробно са описани методите за типизиране на MRSA, с акцент на най-съвременните генетични техники, достатъчно внимание е отделено и на придобитите в обществото MRSA, както и на разпространението на епидемични щамове в болниците и обществото.

Задачите на дисертанта са формирани след обстойно и задълбочено проучване на литературните данни и в съответствие с поставената цел: Фенотипно- и генотипно характеризиране на MRSA, изолирани в болниците и обществото в България с оглед подобряване диагностиката, контрола и лечението на инфекциите, причинени от тях.

В раздел “Материали и методи” е извършено точно дефиниране за разграничаване на болничните от придобитите в обществото MRSA. Описани са методите за идентификация, изпитване на антибактериалната чувствителност и типизиране. Прави впечатление използването на едни от най-modерните методи за генетично типизиране – spa-типови, SCCmec и PCR за детекция на гените за PVL. Въз основа на тях става възможно свързването на spa-типа със съответен MLST клонален комплекс и извършването на клъстърен анализ. Изследвани са голям брой (320) щамове, събрани през период от 6 години от различни клинични материали, което позволява да се направят достоверни изводи.

Получените Резултати са систематизирани логично и последователно в 7-те под-раздела на „Резултати и Обсъждане”. Д-р Нашев определя най-честите *spa*-типове от общо 21, установени сред изследваните щамове и разпределението им в болниците и обществото, както и другите им характеристики, позволяващи да се отнесат към определени ST – епидемични клонове. С помощта на алгоритъм BURP той разпределя клонално свързаните помежду си *spa*-типове в 3 *spa*-клонални комплекса, като большинството изолати MRSA са включени в два от тях - spaCCt010 и spaCCt1143. Авторът определя водещите три *spa*-типа (79,7%) сред болничните MRSA изолати: t010, t030 и t037, като при първия установява SCC_{mec} тип IV, а при другите два - SCC_{mec} тип III. Той определя и към кои *spa*-типове принадлежат болничните щамове, носители на кодиращите PVL гени. Чрез комбиниране на *spa*-типа със SCC_{mec} типа и продукцията на PVL при изолатите, д-р Нашев дефинира вероятните международни клонове към които те принадлежат, съответно, Педиатричен (за t010) и Бразилски/Унгарски (t030 и t037) и стига до извода, че това са най-широко разпространените епидемични щамове MRSA в България през периода 2005-2011 г. Всеки от тези клонове има специфичен произход, характерни особености, региони на разпространение, клинична значимост и други важни особености, много обстойно и компетентно описани от автора. Прави впечатление, че те са пречупени през личното му мнение за мястото и особеностите на българските MRSA изолати, включително възможностите за заместване на варианти и възникване на нов локален клон. Авторът също така детайлно проучва и описва вероятния произход, принадлежност и други характеристики и на по-рядко установените (17%) - спорадичните болнични *spa*-типове, които определя като потенциални за поява на нови доминиращи щамове. Написаното е изключително интересно, задълбочено, логично анализирано и на високо научно ниво.

Д-р Нашев подробно анализира и 27-те изолата (8%) придобити в обществото MRSA и вероятната им връзка с международно разпространени клонове CA-MRSA със съответна клинична значимост; определя и *spa*-типовата принадлежност на PBL-позитивните CA-MRSA. В отделна глава авторът критично оценява използваната система за генетично типизиране, изтъква предимствата и недостатъците и предлага възможности за подобряване на резултатите. Апробираните от него методи за генетично типизиране позволяват анализ на епидемични ситуации в болниците и обществото, както и надзора на стафилококовите инфекции на национално и наднационално ниво. Важен принос на дисертанта е установяването на връзките между фенотиповете на антибиотична резистентност със съответстващите им *spa*-типове при изолатите MRSA - както болнични, така и придобити в обществото. Той обяснява генетичните механизми, отговорни за съответните фенотипове на резистентност и разпространението на подобни фенотипове сред щамове от други съседни или далечни страни. Тези резултати имат и важна практическа значимост за успешен контрол и етиотропна антибактериална терапия на MRSA инфекциите. Интересни са резултатите от проучването на гликопептидната чувствителност от д-р Нашев и, особено, установяването на единични щамове с повишени МПК на ванкомицин, както и на един чувствителен към ванкомицин, но с повишена МПК на тейкопланин щам. Авторът анализира тези резултати в светлината на противоречивите литературни данни за VISA и hVISA и ги оценява като алармиращ признак за потенциал за развитие на гликопептидна резистентност в българските болници. Въз основа на резултатите от своето проучване, д-р Нашев определя и насоките за бъдещи проучвания, необходими за още по-детайлно характеризиране на разпространните в България MRSA щамове. Всъщност авторът много точно определя приносите на своя труд.

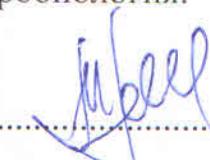
Резултатите от изследванията са публикувани в 10 журнални статии с много висок общ импакт фактор (26,421) и са представени на 3 национални и международни форума. С това са получили необходимата международна оценка.

Считам, че дисертацията е новаторска, изпълнена е прецизно и са получени оригинални резултати, които са от голямо практическо значение за установяване епидемиологията и еволюцията на MRSA в нашата страна, а апробираната система за типизиране е основа за въвеждане на допълнителни генитични методи за характеристика на българските изолати.

В **Заключение** искам да подчертая, че дисертационният труд на д-р Димитър Нашев е напълно завършено проучване, проведено на високо научно равнище. Трудът напълно отговаря за изискванията на Закона за развитие на академичния състав и Правилника към него за присъждане на научно-образователната степен и убедено препоръчвам на научното жури да присъдят на д-р Димитър Георгиев Нашев образователната и научна степен „Доктор” по научната специалност Микробиология.

04.06.2013 г.

София



.....

(Доц. Д-р Магдалена Лесева, дм)