

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ЗАРАЗНИ И
ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

Изм. № 20... г.

Вх. № 1676/23.06.2017

бул. "Янко Сакъзов" № 26
София 1504, тел: 9446999

До Председателя на Научното жури,
назначено със Заповед No 76/6.04.2017г.
на Директора на НЦЗПБ-София

СТ А Н О В И Щ Е

от проф. д-р Мариана Атанасова Мурджева, дм, мзм,
Катедра Микробиология и Имунология на Медицински Университет –Пловдив

относно дисертационния труд за ОНС „доктор”
на тема „*Бета-лактамази с карбапенемазна активност, микробиологични и
молекулярно-генетични проучвания*”

с автор Красимира Русева Иванова,
редовен докторант в НЦЗПБ-София
област на ВО 4.Природни науки, математика и информатика
професионално направление 4.3. Биологически науки
научна специалност Микробиология

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Актуалността на разработения от Красимира Иванова дисертационен труд се обуславя от факта, че карбапенемази-продуциращите бактерии се увеличават в световен мащаб. Те заемат сериозно място сред най-значимите резистентни на антимикробна терапия патогени. Въпреки безспорната роля на карбапенемите меропенем, имипенем и ертапенем като едни от най-ефективните антибиотици за лечение на тежки, живото-застрашаващи инфекции, карбапенемза-продуциращите изолати компрометират терапията и водят до увеличаване на риска от развитие на усложнения, летален изход и възникване на епидемични взривове в болнични условия. През м. февруари тази година СЗО отчете продуциращите карбапенемази *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* като първа група бактерии с най-висок приоритет и заплаха за антимикробната терапия. За нашата страна първите два бактерия са чести изолати в болничните лечебни заведения. Това обуславя и интереса на докторантката към избраната тема. Прилагането на надеждни, бързи и достъпни микробиологични тестове за определяне на карбапенезната активност е необходимост за страната и в този смисъл разработеният дисертационен труд е актуален и навременен.

Обща характеристика на дисертационния труд

Написан е на 119 страници и е структуриран по общоприетия начин в следните раздели – 1/ Увод; 2/ Литературен обзор, 3/ Цел и задачи, 4/ Материали и методи, 5/ Резултати и обсъждане, 6/ Заключение, 7/ Изводи, 8/ Публикации и

участия в научни форуми, 9/ Библиография. С удоволствие подчертавам доброто онагледяване на текста с информативни фигури (23 бр.) и таблици (15 бр.). Научният труд е написан на точен и професионален медицински език, в който проличава активното лично отношение на докторантката по дискутирания проблем.

След умело очертаване на водещите тенденции по отношение на карбапенемаза-продуциращите бактерии с епидемиологични данни, механизми на резистентност, класификацията на ензимите, методите за определянето им и състоянието на проблема в страната, авторката извежда ясно поставена цел, за чието изпълнение си поставя 6 стегнати задачи. Изследваните щамове са достатъчни по брой и са подбрани удачно - клинични и референтни изолати на сем. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* Болничните изолати са репрезентативни за страната, тъй като са събирани от 5 области (17 лечебни заведения) за периода 2009-2016 г. Внимателно подбраните високоинформативни методи - фенотипни (три варианта на Carba NP теста) и генетични (PCR, real-time PCR, плазмиден анализ, ДНК секвениране), са предпоставка за логични и последователни резултати. Прави впечатление добросъвестното и подробно описание на използваните методи, което показва и добро усвояване на техниките.

Резултатите и обсъждането са обединени в общ раздел. Той включва собствените проучвания на Красимира Иванова върху фенотипната и молекулно-генетична характеристика на събраните в България карбапенемаза-продуциращи бактериални изолати. Най-напред са изследвани и анализирани нивата на антимикуробната чувствителност към трите класа най-често използвани антибиотици за лечение на инфекции от Грам отрицателни бактерии. Това води до доказването на мултирезистентния профил на голяма част от изследваните продуценти на карбапенемази. За определяне на ефективността на фенотипните методи авторката се насочва към модифициране на собствена методика, базирана на Carba NP теста. По своите диагностични характеристики - чувствителност и специфичност, този модифициран тест превъзхожда останалите фенотипни методи. В допълнение на това тестът дава възможност за разграничаване на отделните класове карбапенемази.

Следващата част от този раздел включва проучването на първата изолирана в страната *K. pneumoniae* - bla OXA-48 продуцент. С помощта на модерни генетични техники са доказани уникални характеристики в генетичното обкръжение на гена bla OXA-48 и кодиращия го плазмид, които до момента не са описани в нашата и световната литература.

Заклучението обобщава основните резултати и включва насоки за бъдещи проучвания. Изводите са 8, правилно и синтезирано формулирани, кореспондиращи на поставените задачи и получените резултати.

Литературната справка съдържа 166 източника, от които 5 на кирилица. Повечето (80 %) от цитираните източници са след 2000 г., а изборът им подкрепя впечатлението за добрата осведоменост на авторката.

Оценка на научните приноси

Приемам формулираните **НАУЧНИ ПРИНОСИ** на дисертационния труд, които могат да се обобщят както следва:

1. **Оригинални** - разработен е комплекс от фенотипни и генетични методи за определяне на карбапенемазна продукция; въведена е оригинална модификация на Carba NP фенотипния метод за бързо двучасово диференциране на всички класове придобити карбапенемази; извършено е първото в България генетично охарактеризиране на изолираната в страната *K. pneumoniae* - bla OXA-48 продуцент; разработен е PCR тест за амплификация и идентификация на проблемни плазмиди от семейство IncL/M.
2. **Научно-приложни** - извършените проучвания имат определена практическа стойност и могат да се прилагат в диагностичната микробиологична дейност.

Публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд

Резултатите от проучванията в дисертацията са представени в списък от 6 публикации и участия в 3 научни форуми. Докторантката е първи автор в две от публикуваните статии, едната от които е в списание с IF (Journal of Chemotherapy). Две от съобщенията са изнесени на научни форуми в чужбина. Водещото участие на авторката недвусмислено говори за активното ѝ участие в разработвания проблем.

В заключение, считам, че представената дисертация на Красимира Иванова е актуален, задълбочен и завършен научен труд, подготвян систематизирано и компетентно, със съществен приложен принос в областта на съвременната микробиологичната диагностика на бактериални изолати с карбапенемазна бета-лактамна активност. Темата е разработена в отговор на нарастващата необходимост от прецизно определяне на терапевтично-проблемни бактерии с висок риск от неповлияване на антимикробната терапия. Тази работа напълно отговаря на научните критерии в ЗРАСРБ и Правилника на НЦЗПБ за придобиване на ОНС “доктор”, което ми дава основание да гласувам убедено за придобиване на същата степен от Красимира Иванова.



23.06.2017 год.

Изготвил становището:
Проф. д-р Мариана Мурджева, дм