



ДО

НАУЧНОТО ЖУРИ

ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №75/06.04.2017

НА ДИРЕКТОРА НА НЦЗПБ

### СТАНОВИЩЕ

**ОТ:** доц. д-р Елизабета Василева Бачийска, дм, завеждащ Националната референтна лаборатория по туберкулоза, НЦЗПБ

**ОТНОСНО:** дисертационния труд на Станислава Пламенова Йорданова на тема: „Микробиологични проучвания на туберкулозата с екстензивна резистентност в България” – за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”, Област на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.3. Биологически науки, Научна специалност: Микробиология. Научни ръководители: проф. д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дмн и доц. д-р Елизабета Василева Бачийска, дм.

Имам общи публикации с докторанта Станислава Пламенова Йорданова и съм ѝ научен ръководител, като нямам конфликт на интереси от друг характер по смисъла на чл.4, ал.4, на ЗРАСРБ.

Представените ми от докторанта документи по процедурата за изготвяне на становище са коректно подготвени и съответстват на ЗРАСРБ и на Правилника за приложението му в НЦЗПБ.

#### **Кратки биографични данни.**

Станислава Пламенова Йорданова е родена в град Варна. Завършва последователно: Медицински колеж на Медицински университет „Проф. П. Стоянов”, гр.

Варна със специалност медицински лаборант, през 2002г.; Биологически факултет на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ и се дипломира през 2008г. с образователна степен „Бакалавър“ по биология и Биологически факултет на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“, и се дипломира през 2013г. с образователна степен „Магистър“ по медицинска биология. В периода от 2003г. до 2010г. работи в няколко болнични и амбулаторни микробиологични лаборатории. През 2010г. след спечелен конкурс започва работа по Програма „Подобряване на контрола на туберкулозата в България“ и участва в първото „Национално проучване на резистентността към противотуберкулозни лекарствени продукти в България“. През 2011г. е назначена на щатно място в НРЛ ТБ, НЦЗПБ. Преминва обучение в Супранационалната референтна лаборатория по туберкулоза на Научния институт „Сан Рафаеле“, гр. Милано, Италия – двукратно. През 2014г. е зачислена за докторантура на самостоятелна подготовка, с научен ръководител проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн с тема: *„Микробиологични проучвания на туберкулозата с екстензивна резистентност в България“*. През 2016 научен ръководител ѝ става доц. д-р Елизабета Бачийска, дм. През 2016г. получава диплома „Support expert“ от Европейския център по превенция и контрол на заболяванията и Обществено здраве – Англия (ECDC-PHE), след двугодишно обучение в курсовете на Европейската мрежа на националните референтни лаборатории по туберкулоза (ERLTB-Net).

### **Актуалност на разработвания проблем**

Туберкулозата запазва своята значимост, и в наше време продължава да е сериозно предизвикателство, независимо от постигнатите големи успехи в областта на инфекциозната патология през изминалото столетие. В края на 20-ти век се появи един от най-сериозните проблеми в контрола на туберкулозата – резистентната туберкулоза, особено мултирезистентната ѝ форма (MDR-TB), като в началото на 21-и век бяха регистрирани и първите случаи на екстензивнорезистентната туберкулоза (XDR-TB). В някои региони на света, като Африка, Азия и някои Източно Европейските страни, на фона на високата заболяемост от СПИН, тези две форми на резистентната туберкулоза рязко увеличиха смъртността в редица страни. Мултирезистентната и нейната разновидност – екстензивнорезистентната туберкулоза представлява световен проблем не само заради начина си на предаване, но и възможността за лесно придвижване на хората от едно място на друго в рамките на часове, както и недостатъчните мерки за инфекциозен контрол. Първите случаи с XDR-TB в България са открити през 2010г. До настоящият момент

липсваше задълбочен анализ на фенотипните и генетични характеристики на разпространените в България туберкулозни щамове с екстензивна резистентност, както и не са разглеждани и анализирани трансмисията и придобиването на XDR-TB. Считам, че темата на дисертационния труд е изключително актуална и освен с научната си стойност е от голямо значение за разрешаване на основните проблеми, свързани с лечението на страдащите от XDR-TB в страната.

### **Структура на дисертационния труд.**

Дисертационният труд е правилно структуриран и е написан на 121 стандартни страници. Съдържа 30 таблици и 24 фигури. Оформени са всички необходими раздели на дисертационния труд: увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, декларация за оригиналност, приноси, използвана литература, публикации свързани с дисертацията и участия в научни форуми.

В **литературения обзор** на 40 страници са представени: етиологията на туберкулозата, генома и еволюцията на *M.tuberculosis* complex; типовете лекарствена резистентност; разпространението на XDR-TB в световен и Европейски мащаб, както и на територията на България. Подробно са разгледани рисковите фактори, причините за развитието на екстензивната резистентност и са описани естествените и придобитите механизми на резистентност. В заключение изтъквайки значимостта на проблема, докторантът логично достига до **целта** за проследяване на трансмисията и придобиването на XDR-TB чрез фенотипното и генетично охарактеризиране на циркулиращите в България щамове. Ясно са формулирани петте **задачи**, във връзка с поставената цел.

В **материали и методи** са представени: дизайна на проучването, обхващащ 6 годишен период от време: 2011г. (когато НРЛ ТБ въвежда и сертифицира за първи път в България метода за определяне на лекарствена резистентност към втори ред противотуберкулозни лекарства) до 2016г., вкл.; съвременните фенотипни и молекулярно генетичните методи, като: BACTEC MGIT 960; GT HAIN Lifescience; сполиготипиране и 24 локусен MIRU-VNTR, отличаващи се с висока специфичност, чувствителност и дискриминативна способност, необходими за решаването на поставените задачи.

**Резултатите** са представени в съответствие изпълнението на набелязаните задачи за постигане на поставената цел. Спазен е дизайнът на проучването, като от представителните за страната положителни първични материали от цялата туберкулозна лабораторна мрежа, в НРЛ ТБ, НЦЗПБ са доказани 210 случая на MDR-TB, от които са с

XDR-TB определени 18 от тях (8,5 %), в съотношение 2:1 мъже/жени. Резултатите са представени точно и ясно и са онагледени много добре в 20 таблици и 12 фигури. Използваните от докторанта модерни фенотипни и молекулярно генетични методи, които се допълват при охарактеризирането на разпространените в България туберкулозни щамове с екстензивна резистентност, като се проследява трансмисията и придобиването на XDR-TB в страната. Представени са най-честите мутации, асоциирани с резистентността на изследваните щамове, а именно: S531L в *rpoB* гена в 88,88% – за рифампициновата резистентност; за изониазидовата резистентност преобладаваща е мутацията C15T в промотора на *inhA* гена в 55,56% над тази в *katG* гена – S315T1 (само в 9,5%); за флуорохинолони – D94G в 44,44% и мутацията A1401G в *rrs* гена, определяща резистентността към аминогликозиди и циклични пептиди. Определени са генотипните сполиго- и VNTR профили на XDR-TB щамовете, като сформиранияте кълстери са нагледно представени с тяхното географско разпределение на територията на страната и детайлно е проследена еволюцията на резистентността в случаите на придобитата XDR-TB

При **обсъждането** в отделно представения раздел от Станислава Йорданова, прави впечатление задълбочения анализ на получените резултати и съпоставянето им с публикуваното по проблематиката от други автори, като тя убедително защитава тезите си.

**Изводите** отразяват пълно получените резултати и тяхното обсъждане.

**Оценка на научните приноси.** Приемам добре формулираните от докторанта приноси с научен и научно-приложен характер.

**Библиография.** В дисертацията са цитирани 88 литературни източника: 10 на кирилица и 78 на латиница, като повечето от източниците са от последните 10 години.

**Публикации и други научни активности свързани с дисертацията.** Станислава Йорданова представя общо 5 публикации в реномирани научни списания, като 1 в чуждо списание с импакт фактор. Тя е първи автор в 2 от публикациите. Взела е участие в 10 научни форума: 3 международни и 7 национални конгреса.

**Авторефератът** на докторанта е оформен, съгласно изискванията.

Познавам Станислава Йорданова от 2010г. като амбициозен, съвестен и прецизен млад изследовател – с усет към новостите и тяхното приложение в областта в която работи.

### **Заклучение.**

Считам, че дисертационният труд на Станислава Йорданова разглежда един много актуален проблем в съвременната микробиологична диагностика на туберкулозата, като

постигнатите научни резултати, освен теоретично имат и реално практическо приложение в името на страдащите от тази тежка форма на резистентна туберкулоза и е част от цялостните усилия за изучаването и контрола на това заболяване в България.

Дисертацията отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и на правилника на НЦЗПБ за неговото приложение. С оглед на казаното по-горе, убедено давам положителната си оценка и предлагам на членове на Научното жури, да присъдят образователната и научна степен „Доктор” по микробиология на Станислава Пламенова Йорданова.

**Изготвил становището:**

Доц. д-р Елизабета Бачийска, дм

23.05.2017г.

