

Мах. № 20... г.
1076/18.05.07

БДЛ „Никола Сакъзов“ № 26
г. София 1500, тел: 9446999

СТАНОВИЩЕ

относно защита на дисертационен труд
**“МИКРОБИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА ТУБЕРКУЛОЗАТА С
ЕКСТЕНЗИВНА РЕЗИСТЕНТНОСТ В БЪЛГАРИЯ”**
за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“
Научна специалност: Микробиология
Профессионално направление: 4.3. Биологически науки

с кандидат: **Станислава Пламенова Йорданова**

изготвил становището: Доц. д-р Надя Димитрова Маркова, дб
Институт по Микробиология, БАН

Успех е, че за последните години броят на болните от туберкулоза в България е намалял два пъти, благодарение усилията на много специалисти от цялата страна и с огромния принос на НРЛ по туберкулоза и молекуларно-микробиологичната лаборатория към НЦЗПБ в контрола на заболяването у нас. Но, туберкулозата макар и добре позната на човечеството от древността, в наши дни ни изправя пред нови предизвикателства – изменчивост на причинителя и феномен на лекарствената резистентност, проявен в различна степен (отmono- до мултилекарствена и екстензивна резистентност), водещ до неефективна терапия и неблагоприятен изход.

Предоставеният ми за становище дисертационен труд е ориентиран към значимо и актуално направление от областта на медицинската микробиология, засягащо разпространението на екстензивно-резистентна туберкулоза в България. Искам да отбележа със задоволство, че настоящият труд е логично обосновано поредно проучване върху туберкулозата, което доразвива и надгражда защитените през последните години дисертации в НЦЗПБ с тази тематична насоченост. В този смисъл, изследванията и анализът върху екстензивно-резистентната туберкулоза в

България, обхващащ шестгодишен период (от 2011 до 2016г.), представляват сериозна и значима научна разработка.

Дисертационният труд е структуриран по приетите правила, като по обем и съотношение на отделните раздели отговаря на изискванията. Изложен е общо на 120 страници. Цитирани са 88 литературни източника. Литературният обзор е изчерпателен, последователен и в съответствие с разработваната тема, като фокусирано запознава читателя със съвременното състояние на туберкулозата с екстензивна резистентност по света и у нас и механизмите на устойчивост при *M.tuberculosis*. В заключителната част на обзора се обобщава информацията, въз основа на която, дисертантът мотивирано формулира целта и задачите на своите изследвания. Прави много добро впечатление стегнатото и ясно описане на схемата на проучванията в тяхната последователност и изпозваните методики в частта „Материали и Методи“. Най-голям дял в дисертацията заема разделът „Резултати“, където дисертантът отново последователно излага изследванията си върху фенотипната лекарствена чувствителност, откриване на мутации, свързани с резистентността, молекулярно – епидемиологичното типизиране на щамовете-XDR-TB, анализ върху еволюцията на щамове *M.tuberculosis* до екстензивна резистентност, както и случаите с първична екстензивна резистентност.

Бих искала да отбележа и оцена високо изследванията свързани с фенотипното тестване на лекарствената чувствителност по пропорционалния метод в течни хранителни среди към втори ред ПЛС, а именно: офлоксацин, амикацин, канамицин, капреомицин. Вниманието привличат и интересните наблюдения върху най-често срещаните мутации в гени, свързани с екстензивната резистентност за всеки пациент поотделно. Открити са също така и мутациите в таргетните гени, свързани с висока степен на резистентност към основните противотуберкулозни лекарствени средства. Особена стойност имат и изследванията върху

типизирането на установените XDR-TB клинични изолати и направеният анализ за разпространението им на територията на България. Съвсем основателно дисертантката отделя специално внимание върху еволюцията на резистентността при случаите с придобита екстензивна резистентност на *M.tuberculosis* и отделно анализира разпространението на случаите с първично регистрирана такава. В обсъждането тя охарактеризира фенотипно и генетично разпространените в България туберкулозни щамове с екстензивна резистентност, както и коментира аналитично трансмисията и придобиването на XDR-TB. Направените изводи и справката за приносите, представени с дисертационния труд, отразяват обективно реалните постижения и личното участие на дисертантката. Бих искала да посоча по-значимите от тях, а именно, че разширяване на класическия формат на тестовете за лекарствена чувствителност към втори ред ПЛС с нови представители от групата на флуорохинолоните допринасят за идентифицирането на случаите с XDR-TB, както и откряването на линезолид като ефективен за лечение на резистентните форми на туберкулоза, поради липса на *in vitro* резистентност към него. В по-общ план, базирайки се на собствените изследвания и върху анализа на литературни данни, дисертантката обобщава, че неефективното лечение на MDR-TB остава като една от основните предпоставки за развитието на придобитата екстензивна резистентност. Тя търси обяснения за наблюдавания феномен от една страна в изменчивостта на причинителя, респективно в разнообразните механизми на устойчивост при *M.tuberculosis*, и от друга страна в човешките фактори, свързани с пропуски в медицинските услуги, качеството на лекарствените средства и съдействието от страна на пациентите. Смяtam, че макар и ефективността на лечението на туберкулоза с екстензивна резистентност към настоящия момент да е пессимистично ниска, настоящата разработка ни вдъхва оптимизъм за търсене на нови терапевнични режими, бърза диагностика и

ограничаване развитието и трансмисията на тази особено опасна изява на туберкулозата.

Във връзка с дисертацията са представени 5 излезли от печат статии, като Станислава Йорданова е първи автор в 2 от тях. Резултатите са представени и на 10 научни конференции.

В заключение, дисертационният труд представлява оригинално и прецизно изпълнено комплексно проучване по актуален проблем. Предоставената ми за становище дисертация отговаря по обем и качество на изискванията, поради което си позволявам да препоръчам на уважаемите членове на научното жури да присъдят на **Станислава Пламенова Йорданова** научната и образователна степен „Доктор“ по научна специалност „Микробиология“.

10.05.2017

Гр. София

Изготвил становището:

Доц. Надя Маркова

