

## РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Ива Стефанова Христова, д.м.н.

На дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“ по научната специалност „Микробиология“ – шифър 01.06.12; област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт; професионално направление 7.1. Медицина

Тема на дисертационния труд: МИКРОБИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ЕТИОЛОГИЯТА НА МУЛТИРЕЗИСТЕНТНАТА ТУБЕРКУЛОЗА В БЪЛГАРИЯ”

Автор на дисертационния труд: д-р Елизабета Василева Бачийска, свободен докторант към НЦЗПБ с научен ръководител Проф. Д-р Тодор Кантарджиев, дмн.

Дисертационният труд на д-р Елизабета Бачийска е посветен на един изключително важен и много актуален проблем в нашата инфекциозна патология. Според доклада на СЗО България е на 4-то място сред Европейските страни – след Румъния, Литва и Латвия, по честота на новооткрити случаи на туберкулоза с 2500-3500 случая. Допълнително нарастващата множествена резистентност на причинителя, *M. tuberculosis*, усложнява терапията. Заслугите на д-р Бачийска са именно в проучване на множествено резистентните щамове *M. tuberculosis*, причиняващи заболявания в България.

Резистентността към противотуберкулозните лекарства поражда значителни проблеми в днешно време. Пациентите, инфицирани с MDR-TB се лекуват по-трудно. Вместо обичайното лечение с четворна комбинация за 2 месеца, последвана от двойна комбинация за 4 месеца, лечението на MDR-TB пациентите може да продължи повече от 2 години.

Като завеждащ Националната Референтна Лаборатория по туберкулоза към НЦЗПБ, д-р Бачийска организира действаща мрежа от микробиологични лаборатории за диагностика на туберкулозата в страната, въвежда алгоритъм при определяне на лекарствена чувствителност към първи и втори ред противотуберкулозни средства, усъвършенства фенотипните методи, разработва и въвежда за първи път в България генетични методи за откриване на резистентност към първи и втори ред противотуберкулозни средства.

На базата на 152 литературни източника докторантката прави задълбочен литературен обзор на 56 страници. Разгледани са епидемиологичните данни за разпространението на MDR/XDR-TB в света и в България, съвременните проблеми на MDR/XDR-TB и значението им за клиниката и терапията. Задълбочено са представени механизмите на резистентност към противотуберкулозните средства (от първи ред: рифампицин, изониазид, стрептомицин, етамбутол; от втори ред: флуорохинолони, аминогликозиди и циклични пептиди). Описани са методите за изследване на резистентността на *M. tuberculosis* и определяне на MDR/XDR-TB, както и методите за генетично типизиране на MDR/XDR-TB.

Прави впечатление стегнатия стил с изчерпателно представяне на фактите. Обзорът логично извежда до целта на дисертационния труд. Задачите са ясно и точно формулирани, като очертават конкретните области на изследване.

Материалите и методите на дисертационния труд са представени много детайлно. Те са в обем общо 66 страници, с много схеми и подробно описание на всеки един от методите. Описани са първо фенотипните методи – изолиране, видова идентификация, тест за лекарствена чувствителност, и след това молекулярно-генетичните методи за определяне на резистентността на *M. tuberculosis* – полимеразната верижна реакция, доказването на ДНК полиморфизъм в участъка от директни повтори (сполиготипиране) и определяне на количеството копия на tandemните повтори (VNTR/MIRU). Начинът на представяне говори за методичната подготвеност на д-р Бачийска. Това са авангардните методи за откриване и молекулярно-генетично типизиране на MDR/XDR-TB.

Резултатите от собствените изследвания са представени и обсъдени на 43 страници. Илюстрирани са богато с 43 таблици и 36 фигури. Описанието на резултатите е точно, ясно, стегнато, информативно. Резултатите са представени в 4 раздела, като следват логичната последователност на поставените задачи.

Като особено достойнство на дисертационния труд считам проведените изследвания върху огромен брой щамове – 272 щама *M. tuberculosis* от цялата страна, доказани от д-р Бачийска като MDR-TB. На тези щамове е проведено фенотипно определяне на чувствителността към противотуберкулозните средства от първи и от втори ред, като съответно щамовете са групирани в зависимост от резистентността си. Д-р Бачийска установя, че най-голям е дельт на щамовете едновременно резистентни към 4-те лекарства от първи ред, но чувствителни към лекарствата от втори ред. Анализът на получените данни й позволяват да очертава географското разпределение на установените MDR-TB и XDR-TB щамове на територията на България.

В следващия раздел от Резултати и Обсъждане д-р Бачийска представя доказването на мутациите, свързани с развитието на резистентност към противотуберкулозните средства от първи и втори ред и високата корелация с фенотипните методи за откриването ѝ. Особено достойнство на труда с практическо приложение е определянето на честотата на различните комбинации от мутации, водещи до съответен тип резистентност.

Проучените MDR/XDR-TB щамове са типизирани чрез сполиготипиране и VNTR, двата водещи метода, които се препоръчват от СЗО. Определени са сполиготиповете и тяхната честота общо и по региони. Интерес представлява проведеното от д-р Бачийска проследяване на динамиката на резистентността на MDR-TB щамове, изолирани от едни и същи пациенти в хода на проучването, 2007-2011 г.

Реалният практически принос на дисертационния труд е във въвеждането за първи път в България на комплексен подход за определяне на резистентността на *M. tuberculosis*, въвеждането на алгоритъм за определяне на лекарствена чувствителност, в получаването на надеждни данни за разпространението на множествено резистентните щамове *M. tuberculosis* в страната.

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 2 наръчника (единият на английски език), 15 журнални статии, 3 от които вrenomирани списания с висок импакт фактор (FEMS Immunology & Medical Microbiology, J Clin Microbiol, PlosOne) с общ импакт фактор 10,686. Данните са представени и на 13 научни конференции, основната част от които в чужбина. Д-р Бачийска е първи или втори автор на 15 от тези общо 28 публикации и участия в научни форуми. Това е доказателство, че има основно участие за тяхното осъществяване.

В заключение, дисертационният труд на д-р Елизабета Василева Бачийска представлява изключително значим труд, с добра теоретична основа, перфектно изпълнение, научно-теоретични и научно-приложни приноси за едно наистина съществено по своето значение за нашата страна заболяване и върху проблем, който е в основата на неговото лекарствено повлияване, а именно – резистентността на неговия причинител към прилаганите средства. Считам, че рецензираният дисертационен труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника за неговото приложение и Правилника на НЦЗПБ. Като давам положителната си оценка, убедено предлагам на членовете на научното жури да присъдят на д-р Елизабета Бачийска образователната и научна степен „Доктор” по научната специалност 01.06.12 - Микробиология.

Гр. София

02. 06. 2013 г.

Рецензент:

(Проф. Д-р И. Христова, дмн)

