



ДО  
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НАУЧНОТО ЖУРИ  
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №304/20.12.2021  
НА ДИРЕКТОРА НА НЦЗПБ

## СТАНОВИЩЕ

**От:** доц. д-р Елизабета Василева Бачийска, дм, НЦЗПБ

**Относно:** дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” на Юлияна Асенова Атанасова, докторант на самостоятелна подготовка, Национален център по заразни и паразитни болести

**Тема на дисертационния труд:** „Микробиологични проучвания върху нетуберкулозните микобактерии в България”

**Област на висшето образование:** 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.3. Биологически науки, Научна специалност: Микробиология

**Научен ръководител:** проф. д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дмн и доц. д-р Елизабета Василева Бачийска, дм

Представените ми от докторантката Юлияна Асенова Атанасова 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

Юлияна Асенова Атанасова е родена в град Горна Оряховица. Завършва последователно: Национална природо-математическа гимназия „Акад. Любомир Чакалов“ специалност биология; Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет, с магистърска диплома по биология през 1991г. и през 1994г. следдипломна специализация за оценка въздействието на околната среда, с диплома от Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ и Технически университет София. В периода 1993 – 2005 г. работи последователно в: Специализирана белодробна болница „Цар Фердинанд I“ ЕООД, с. Искрец, като биолог в микробиологичната лаборатория; учител по „Биология и здравно образование”, в гимназия „Отец Паисий”, гр.

Своге; в Министерство на земеделието горите и аграрната реформа, като експерт в Международен отдел на Държавна сортова комисия и в Българска академия на науките, Институт по биоразнообразие и екосистемни изследвания, като биолог. От 2005г. до сега работи в Национална референтна лаборатория по туберкулоза, НЦЗПБ. В периода 2010 – 2018г. е консултант към Министерството на здравеопазването по следните програми: „Подобряване на контрола на туберкулозата в България”, „Укрепване на Националната програма по туберкулоза в България” и „Подобряване на устойчивостта на Националната програма по туберкулоза“. Участва в първото „Национално проучване на резистентността към противотуберкулозни лекарствени продукти в България”. От постъпване на работа в НРЛ ТБ преминава последователно следните обучения: Institute of Virology, Georg-August Universität в гр. Гьотинген, Германия; в гр. Томск, Руска федерация; в Istituto Superiore di Sanita, в Супранационална референтна ТБ лаборатория, гр. Рим, Италия и в СЗО, гр. Копенхаген, Дания. През 2014г. е зачислена за докторантура на самостоятелна подготовка, с научен ръководител проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн, а през 2016г. научен ръководител ѝ става доц. д-р Елизабета Бачийска, дм.

#### **Актуалност на разработвания проблем**

През последните години в световен мащаб се наблюдава нарастване на честота на инфекциите, причинени от нетуберкулозни микобактерии (NTM), които днес наброяват над 190 вида. Тази тенденция е най-силно изразена в страните с намаляваща заболяемост от туберкулоза, каквато е и България в последните две десетилетия. По данни на „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България за периода 2021-2025г.“, НЦОЗА и ECDC заболяемостта през 2001г. от 48,8/100 000 население е спаднала. на 18,4/100 000 население през 2019г.

Нарастването на NTM инфекциите е пряко свързано и с повсеместното увеличаване на имunosупресираното население (хора с онкологични, автоимунни и хронични заболявания, трансплантирани, с диабет, хора живеещи с ХИВ/СПИН, на терапия с орални и инхалаторни кортикостероиди, химиотерапия на малигнени заболявания, застаряващо население и др.); голямата мобилност на населението; нарастване на климатичните промени и природните бедствия; увеличаване на процедурите, свързани с пластичната и естетическа хирургия; инвазивни болнични процедури; битови дейности, свързани с формиране на биофилми в домакински водопроводни инсталации, отоплително

вентилационни системи; бездомност; лишаване от свобода или институционализация, и не на последно място – въвеждането и усъвършенстването на молекулярно генетични методи за бързо откриване и идентификация на NTM. NTM инфекциите продължават да са проблем за здравеопазването, както поради протрахираното им протичане с влошено качество на живот, така и поради трудното им терапевтично повлияване.

Публикациите за разпространението на NTM в България до този момент са единични, без да визират цялостната картина за страната: видово разнообразие, засегнати индивиди, рискови фактори, връзка с биофилми, възрастова структура, географско разпределение и т.н.

Считам, че дисертационният труд на докторантката Юлияна Атанасова е навременен и актуален, предвид извършеното мащабно проучване на NTM, покриващо територията на цялата страна за голям времеви период.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд е правилно структуриран и е написан на 164 стандартни страници. Съдържа 19 таблици и 44 фигури. Всички необходими раздели на дисертационния труд са добре оформени: увод – въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, заключение, изводи, справка за приносите, използвана литература, публикации свързани с дисертацията и участия в научни форуми.

**Въведението** представя в резюме актуалността на проблема по света и у нас, и необходимостта от разработване на темата от докторантката.

В **литературния обзор** на 44 страници подробно са представени: таксономията, класификацията, морфологията и физиологията, генома, епидемиологията, географското разпространение и трансмисията на NTM, както и значението им за човешкото здраве, микробиологичната им диагностика, клиничната им манифестация и лечението на микобактериозите. В заключение, изтъквайки значимостта на разглеждания проблем, докторантката логично достига до **целта на** микробиологичното проучване: да се представи и оцени степента на изолация на NTM видове от клинични проби в България, да се регистрират географските различия на територията на цялата страна и да се определи

тяхната клиничната роля. Ясно са формулирани петте **задачи**, във връзка с поставената цел.

**В материали и методи** на 24 страници са представени обстойно: плана (дизайна) на проучването, обхващащ периода от 2010г. до 2017г., критериите за подбор на проучените 586 изолата NTM и приложените в дисертационната работа методи: класически фенотипни (различни видове културелни изследвания с проследяване скоростта на разтеж, влияние на температурен режим, фоточувствителност, обуславяща различна пигментация), биохимични, имунохроматографски и молекулярно генетични техники (базирани на DNA STRIP технология за идентифициране на най-често асоциираните с човешката патология NTM от положителни култури в/у специфични течни и твърди хранителни среди). Разделът е онагледен с 5 таблици и 15 фигури (като снимките на различните техники са оригинални и са направени от докторантката в хода на проучването).

**Резултатите и обсъжданията** са представени в съответствие с изпълнението на набелязаните задачи за постигане на поставената цел. Спазен е представеният план (дизайн) на проучването. Направен е задълбочен анализ на получените резултати и съпоставянето им с публикуваното по проблематиката от български и чуждестранни автори, като докторантката убедително защитава тезите си. Резултатите са много добре онагледени на 54 страници с 5 таблици и 26 фигури. Получените резултати са анализирани с подходящи статистически методи.

Идентифицираните 586 изолата NTM и систематизирането им по години през проучвания 8 годишен период (2010-2017г.) е показало учвечение на изолираните щамове с изявен пик от 20% през 2015г. По отношение на демографската структура на засегнатото население в България преобладават възрастовите групи над 45г. – 59,04%, като мъжете с изолиран NTM са били 58,53%. Географското разпределение на NTM пациентите е било неравномерно на територията на страната: 57% са концентрирани в големите гравитационни центрове на България – областите София-град, Пловдив и Варна, като преобладава градското население. Сред пациентите настанени в социални институции са изолирани 4% от щамовете, от които 88% са били на затворници. Обсъжданите NTM щамове са били изолирани предимно от белодробни клинични материали – 97%, с преобладаващи спутум и БАЛ, тъй като проучването е проведено сред пациенти суспектни

за туберкулоза или в диференциално-диагностичен план за изключване на диагнозата туберкулоза. NTM са били изолирани от пациенти с белодробни заболявания, като от тях 15% са били лекувани в миналото за туберкулоза; 22,6% са били с диагнози за неспецифично белодробно заболяване: ХОББ, ХДН, бронхиектазна болест, пневмония, хроничен бронхит; 5% - хора живеещи с ХИВ/СПИН и 6% са били наркозависими. Приблизително 80% от изолатите от род *Mycobacterium* са били идентифицирани до вид, чрез използваните PCR тестове, основаващи се на ДНК стрип технология. Докторантката обстойно представя вида, характеристиката, възрастовата и полова структура и географското разпространение на най-често изолираните в проучването клинично значими микобактерии в България в две големи групи: бавно растящи (SGM) и бързорастящи (RGM) микобактерии. Сред SGM групата преобладава MAC (*M. avium*, *M. intracellulare*) – 31% (n=94), следвани от *M. kansasii* – 6% (n=17). Висок е процентът на считаните за основни контаминанти *M. gordonae* – 33% (n=102) и *M. lentiflavum* – 29% (n=89). Идентифицирани са и редките за страната: *M. marinum*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *scrofulaceum* и *M. genavense*. Сред RGM групата, съставляващи 25% (n=149) от всички NTM изолати в проучването доминират представителите на *M. fortuitum* group, следвани от *M. chelonae* и *M. abscessus* group.

Докторантката регистрира по-голямо видово разнообразие на NTM в Северна България, но с по-висока честота на изолацията в Южна България. В няколко области са идентифицирани само бавнорастящи видове (които принципно преобладават в страната 54%) и нито един вид от RGM (Габрово, Смолян, Търговище, Шумен и Ямбол). Изключение са областите Монтана и Хасково, където доминират RGM. Чрез прилагането на два утвърдени метода докторантката е определила нивата на изолация на NTM в страната за осемгодишния период на проучването и честота на микобактериозите, като и в двата случая отчита, че тежестта на микобактериозите остава ниска в сравнение с туберкулозата и тенденцията е честотата на изолиране да се повишава.

Направените **8 извода** отразяват пълно получените резултати и тяхното обсъждане.

**Оценка на научните приноси.** Приемам добре формулираните от докторантката 10 приноса, от които – 6 с научен характер и 4 с научно-приложен характер.

**Библиографският** списък съдържа 307 литературни източника, от които 8 на български език и 299 на английски език.

**Публикации и други научни активности свързани с дисертацията.** Юлиана Атанасова представя общо 5 публикации в реномирани научни списания, 1 от които с импакт фактор, като тя е първи автор в 2 от публикациите. Взела е участие в 9 научни форума: 2 международни и 7 национални конгреса.

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

Познавам Юлиана Атанасова от 2005г., от основаването на НРЛ по туберкулоза, като коректен, трудолюбив и отговорен изследовател. В настоящия дисертация тя обстойно анализира резултатите от упорития си и систематичен труд, чрез методи, въведени за първи път в България от създаването на лабораторията в НЦЗПБ.

В **заключение**, дисертационният труд на докторантката Юлиана Атанасова е фокусиран върху слабо проучените в България нетуберкулозни микобактерии, етиологичени агенти на все по-често срещаните се микобактериози. Планиран и изпълнен прецизно, дисертационният труд е постигнал значими приноси с теоретично и реално практическо приложение.

Дисертацията отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника за приложението му в НЦЗПБ.

Въз основа на направения анализ давам положителна оценка на разработения дисертационен труд и считам за основателно, да предложа Юлиана Асенова Атанасова, да придобие образователна и научната степен „Доктор“ в научна област: Природни науки, математика и информатика; професионално направление: Биологически науки; научна специалност: Микробиология.

Изготвил становището:

Доц. д-р Елизабета Бачийска, дм  
12.01.2022г.