

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ЗАРАЗНИ И
ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

Изх. № 20..... г.
Вх. № 94-15/24.01.22
Бул. "Янко Сакъзов" № 26
София 1504, тел. 9446333

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

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Стефана Донева Събчева, дм, ръководител на
Лаборатория по микробиология в Университетска специализирана болница за
активно лечение по онкология, София

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"
в областта на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика
по професионално направление: 4.3. Биологически науки и
научна специалност: „Микробиология“

на тема: "Микробиологични проучвания върху нетуберкулозните
микобактерии в България"

от Юлияна Асенова Атанасова
докторант на самостоятелна подготовка към Отдела по микробиология на
Националния център по заразни и паразитни болести, София

Научни ръководители:
Проф. д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дмн, мз
Доц. д-р Елизабета Василева Бачийска, дм

Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

Данни за кандидата

Юлияна Атанасова завършва Националната природо-математическа
гимназия „Акад. Любомир Чакалов“, специалност „Биология“, през 1986 г.
Дипломира се с образователна степен "магистър" по биология в Биологическия
факултет на Софийския университет "Св. Климент Охридски" през 1991 г. През

1994 г. завършва следдипломната си специализация по “Оценка въздействието на околната среда” в Биологическия факултет на СУ “Св. Климент Охридски” и Техническият университет в София. През периода 1993-2005 г. работи последователно като: биолог в Микробиологичната лаборатория на Специализирана белодробна болница “Цар Фердинанд I” в с. Искрец; учител по биология и здравно образование в гимназия “Отец Паисий” в гр. Своге; биолог експерт в Международния отдел на Държавната сортова комисия към Министерство на земеделието, горите и аграрната реформа; биолог в Института по биоразнообразие и екосистемни изследвания на Българската академия на науките. От 2005 г. е биолог в Националната референтна лаборатория по туберкулоза на Националния център по заразни и паразитни болести. Същевременно от 2010 до 2018 г. е консултант по няколко програми на Министерство на здравеопазването в областта на туберкулозата – “Подобряване на контрола на туберкулозата в България”, “Укрепване на Националната програма по туберкулоза в България” и “Подобряване на устойчивостта на Националната програма по туберкулоза”. С работата си като биолог в НРЛ по туберкулоза, с консултантската си дейност по националните програми за туберкулозата в България и с участието си в първото „Национално проучване на резистентността към противотуберкулозни лекарствени продукти в България” Юлиана Атанасова започва успешното си изграждане като водещ изследовател във всички аспекти на туберкулозата – съвременна диагностика, епидемиология, лечение и резистентност към противотуберкулозни лекарствени продукти. Безспорен принос в това отношение имат умелото ежедневно ръководство на доц. д-р Елизабета Бачийска, както и четирите обучения в чужбина – Institute of Virology, Georg-August Universität, Гьотинген, Германия; Томск, Руска федерация; Супранационална лаборатория по туберкулоза, Рим, Италия; СЗО, Копенхаген, Дания.

В своята съвкупност всичко това логично води до зачисляването ѝ през 2014 г. в докторантура на самостоятелна подготовка на тема: “Микробиологични проучвания върху нетуберкулозните микобактерии в България”. Дисертационният труд, предоставен ми за рецензиране, е успешен завършек на систематични и задълбочени изследвания, извършени лично от дисертанта, под вещото напътствие

на научните й ръководители доц. Е. Бачийска и проф. Т. Кантарджиев.

Актуалност на дисертационния труд

Туберкулозата е едно от най-древните хронични инфекциозни заболявания с изключителна здравна и социална значимост, отнела живота на милиони хора. В продължение на хиляди години взаимодействието между човешкия организъм и *Mycobacterium tuberculosis* преминава през различни етапи. Преломно в овладяването на туберкулозата е миналото столетие, когато чрез въвеждане на имунизация с BCG и прилагане на ефективни режими от противотуберкулозни лекарствени средства тя се превърна от летална в контролирана и лечима инфекция. В края на XX век обаче световната медицинска общност, ангажирана с туберкулозата, се изправи пред поредното предизвикателство – наред с развитието на резистентност при *M. tuberculosis* нетуберкулозните микобактерии (НТМ) придобиха нарастваща значимост като причинители на инфекциозни заболявания, наречени микобактериози. И докато поради голямото си социално значение представителите на *M. tuberculosis* complex (MTBC) и *M. leprae* са подробно описани и изучени, познанията за нетуберкулозните микобактерии и микобактериозите са откъслечни и в процес на развитие в световен мащаб. Нещо повече – поради неспецифичните симптоми и наличието на вече съществуващи предразполагащи белодробни състояния микробиологичната диагностика на клинично значимите нетуберкулозни микобактерии е съществен фактор за ефективно, етиотропно лечение и контрол на микобактериозите. Всичко това обуславя актуалността на дисертационния труд и необходимостта от проведените микробиологични проучвания върху нетуберкулозните микобактерии в България.

Структура на дисертационния труд

Дисертацията е написана на 164 страници и е структурирана по общоприетата схема със съразмерно разпределение на текста в отделните раздели, както следва: въведение – 2 стр., литературен обзор – 44 стр., цел и задачи – 1 стр., материали и методи – 24 стр., резултати и обсъждане – 54 стр., изводи – 1 стр., декларация за оригиналност – 1 стр., приноси – 2 стр., и литература – 27 стр. Към дисертационния труд е приложен и списък с публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертацията. Изложението е оптимално илюстрирано с 63

прецизно изработени нагледни материали (19 таблици и 44 фигури). В дисертацията са цитирани 307 литературни източници: 8 са на кирилица и 299 на латиница, като 116 са от последните 10 години – доказателство за актуалността на разработвания дисертационен труд.

Въведението обосновава актуалността на проучвания проблем и подчертава значението на съвременната микробиологична диагностика за прецизно определяне на микробния причинител, надеждно откриване и проследяване на микобактериозите.

Оценка на литературния обзор

Литературният обзор е построен логично и разглежда в пълнота клиничната значимост на нетуберкулозните микобактерии и микобактериозите. В детайли е представена класификацията на микобактериите, етиологията на микобактериозите, НТМ геномът, ролята на околната среда и на биофилма за разпространение на НТМ, епидемиологията и географското разпределение на НТМ и инфекциите, причинени от тях, клиничната манифестация и диагностични критерии за микобактериозите, микробиологичната диагностика на НТМ и съвременното лечение на микобактериозите.

Систематично и задълбочено авторът подхожда към набелязаните задачи в съответствие с **целта на дисертационния труд**: да се направи микробиологично проучване, за да се оцени степента на изолация на НТМ видове от клинични проби, да се регистрират географските различия и да се определи клиничната им роля в България.

За осъществяване целта на проучването са поставени **5 задачи**, които следват последователността на планираните изследвания, а именно: (1) да бъдат отдиференцирани фенотипно НТМ от *M. tuberculosis* complex; (2) да се направи видова идентификация на клиничните изолати НТМ чрез генетични методи; (3) да се анализира разпространението на клинично значимите НТМ на територията на страната; (4) да се охарактеризират засегнатите групи пациенти по пол, възраст и локализация на инфекция; (5) да бъде разработен алгоритъм за микробиологична диагностика на микобактериозите в България.

Оценка на раздела “Материали и методи”

За провеждане на изследванията са използвани голям набор класически микробиологични и съвременни молекулярно-генетични методи за фенотипно и генетично характеризирани на 586 щамове НТМ, изолирани в НРЛ от 2010 до 2017 г. Използваните методи са високоинформативни и подходящи за решаване на поставените задачи. Прилагането на вътрешен и външен качествен контрол на микробиологичната диагностика, както и спазването на правилата за транспорт на биологично опасен инфекциозен материал, гарантират качество на получените резултати.

Оценка на раздела “Резултати и обсъждане”

Извършена е значителна по обем и разнообразна по характер експериментална работа. Получените резултати и тяхното обсъждане следват стриктно поставените задачи. В съответствие с дизайна на проучването в дисертационния труд са представени и анализирани резултатите от изследвания на клиничните изолати НТМ, изолирани на територията на България в периода 2010-2017 г. Те съставляват 3,7% (586 случая) от общо 15 866 изследвани клинични материали на пациенти, суспектни за туберкулоза от цялата страна. Установено е, че: (1) изолатите на НТМ успешно се отдиференцират от *M. tuberculosis* complex чрез прилагане на комплекс от фенотипни и имунохроматографски методи; (2) видовата идентификация на клиничните изолати НТМ се постига надеждно чрез използване на молекулярно-генетичен метод на принципа на обратна хибридизация; (3) разпространението на видовете НТМ значително се различава между столицата и останалите региони на страната, както и между Северна и Южна България. Направено е и изчисление на евентуалната заболяемост от микобактериоза за съответните години, като е приложен лабораторно базиран метод и се приема съответствието между пациент с изолат и заболяване. Така средно за периода от 8 години е определена като 1/100 000 души с тенденция за увеличаване на изолираните щамове НТМ в рамките на посочения период. Установено е, че в страната преобладават бавнорастящи НТМ, като най-често изолираните НТМ видове са: *M. goodii*, *M. lentiflavum*, *M. intracellulare*, *M. avium*. Честота на идентифицираните

бързорастящи НТМ в България се различава от средната такава за Европа – у нас тя е 25% и по този показател е по-близка до азиатските държави, като преобладаващият вид е *M. fortuitum*; (4) изолацията на НТМ е силно свързана с възрастта и по-често засяга мъжете; (5) разработен е алгоритъм за микробиологична диагностика на микобактериозите в България.

Оценка на научните приноси

В дисертационния труд Юлияна Атанасова е постигнала значителни оригинални и потвърдителни приноси с научен и научно-приложен характер. Сред приносите с научен характер се открояват следните: (1) представена е обобщена информация за циркулиращите в България НТМ видове, установени чрез молекулярно-генетични методи; (2) анализирано е разпространението на НТМ на територията на страната и е направена карта на най-често изолираните видове по области; (3) въведени са нови за страната молекулярни методи за линейна хибридизация за видова идентификация на НТМ. Сред приносите с научно-приложен характер с голяма клинична значимост е: (1) изработването на алгоритъм за микробиологична диагностика на микобактериозите в България, позволяващ успешно отдиференциране на изолатите на НТМ от *M. tuberculosis* complex чрез прилагане на комплекс от фенотипни и имунохроматографски методи; (2) направено е изчисление на евентуалната заболяемост от микобактериоза, при положение че се приеме съответствието между пациент с изолат и заболяване. Така средно за периода заболяемостта от микобактериоза е определена като 1/100 000 души; (3) направена е първата в страната биобанка с колекция от български клинично значими НТМ щамове, които могат да бъдат използвани при бъдещи научни проучвания; (4) установеното видово разнообразие на асоциираните с човешката патология НТМ щамове ще подпомогне изработването на национална терапевтична комбинация, съблюдавайки международните консенсуси за лечение на тези заболявания.

Публикации, свързани с дисертационния труд

Резултатите от обемната изследователска работа на Юлияна Атанасова са отразени в 5 публикации, в 2 от които тя е първи автор. Публикациите са в наши списания, като 3 от тях са на английски език. Дисертантът е представил своите

постижения на 9 научни форума, от които 2 в чужбина, и е първи автор на общо 7 от конгресните участия. Като цяло тези наукометрични показатели представят дисертанта като изграден изследовател със съществен принос в развитието на клиничната микробиология и познанията за микробиологичната диагностиката на нетуберкулозните микобактерии в България.

Заключение

Представеният десертационен труд е върху изключително актуален за медицинската наука и практика проблем със съществени научни и научно-приложни приноси, свързани с всички аспекти на нетуберкулозните микобактерии и микобактериозите в България. Дисертацията многократно надхвърля изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника на НЦЗПБ. Това ми дава основание убедено да подкрепя присъждането на образователната и научна степен "Доктор" по научната специалност "Микробиология" на Юлияна Асенова Атанасова.

23.01.2022 г.

Рецензент:



/Проф. д-р Стефана Събчева, дм /