

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

### СТАНОВИЩЕ

От: д-р Магдалена Иванова Лесева, д.м., УМБАЛСМ „Н.И. ПИРОГОВ“, София,

**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

**На тема:** „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

#### Кратки биографични данни

Юлияна Асенова Атанасова е завършила Националната природо-математическа гимназия „Акад. Любомир Чакалов“ специалност биология. Дипломира се с магистърска образователна степен по биология в Биологически факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ през 1991 г. В същия факултет и Техническият университет София през 1994г. осъществява следдипломна специализация за Оценка въздействието на околната среда. В периода 1993 – 2005 г. работи в различни институции като биолог и учител. 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“. Преминава последователно обучения в гр. Гьотинген, Германия; в гр. Томск, Руска федерация; в Супранационалната референтна ТБ лаборатория, Рим, Италия и в СЗО, Копенхаген, Дания. През 2014г. е зачислена за докторантура на самостоятелна подготовка. През 2017г е отчислена с право на защита, като вътрешната защита се състои на 07.12.2021г.

#### Актуалност и значимост на дисертационния труд

През последвалите години в световен мащаб се регистрира рязко увеличаване честотата на заболяванията, причинени от нетуберкулозните микобактерии (НТМ), които са вече над 190 вида. Като причини за това се посочват редица фактори: увеличаване на броя на имуносупресирани пациенти, застаряване на населението, разпространението на

ХИВ, разрастването на пластичната и естетична хурургия, масовото татуиране, употребата на инхалаторни кортикостероиди, лечението с инхибитор на тумор некрозис фактор алфа, генетични фактори и други. Все по-широкото навлизане в практиката на молекулярно-генетични методи за бързо откриване и идентификация на НТМ също се отразява на честотата на тези инфекции. Симптомите на НТМ инфекциите са неспецифични, потичането им е протрахирано, а лечението – сложно и не винаги ефективно, което създава диагностични и терапевтични проблеми. От друга страна, екзактната микробиологична диагностика на микобактериалните инфекции е важна предпоставка за успешно лечение и контрол на разпространението на НТМ.

НТМ инфекциите са недостатъчно проучени в нашата страна, относно микробиологичната им диагностика, видовото им разнообразие и разпространение, предразполагащи фактори и рискови групи от населението, демографска структура и други важни аспекти.

Считам, че дисертационният труд на Юлияна Атанасова е актуален и значим, с оглед разширяване на диагностичните възможности в микробиологията и познанията за тази клинично важна и голяма група микроорганизми.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд е от 164 страници. Включва 19 таблици и 44 фигури.

Съдържа всички изисквани раздели, които са правилно структурирани: 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., справка за приносите -2 стр. , библиографска справка (съдържа 307 заглавия в 27 стр.), публикации и участия в научни форуми.

**Въведението** излага актуалността и значимостта на темата и илюстрира необходимостта от задълбочено проучване на нетуберкулозните микобактерии в България.

**В литературния обзор** дисертанката описва подробно всички основни аспекти, касаещи НТМ: таксономията, откриването, класификацията, критериите за включване на видовете в род Микобактерии, групирането им според степента на биориск, филогенетичните връзки между отделните видове, морфологията и физиологията, структурата и функциите на сложната клетъчна стена (основна причина за бавния растеж и трудното лечение на микобактериите), генома, екологичните ниши, важната роля на биофилма, епидемиологията (до голяма степен неизвестна за България), географското разпространение и трансмисията на НТМ, значението им за човешкото здраве, методите за микробиологичната им диагностика (конвенционални и молекулярни), лабораторната диагностика на НТМ в България, клиничната им манифестация и схемите за лечението на микобактериозите. Текстът е компетентно написан и обхваща всички по-важни аспекти на изследвания проблем.

Въз основа на анализа на всички тези данни, докторантката определя **целта** на работата си. Както **целта**, така и **петте задачи** за изпълнението ѝ са формулирани правилно и отразяват основните елементи на дисертационния труд.

**В материали и методи** авторката представя: осем-годишния период и плана на проучването; разработения от нея и чудесно схематично онагледен алгоритъм за идентификация на НТМ, използваните методи: фенотипни, биохимични, имунохроматографски и молекулярно-генетични техники за идентификация на най-често асоциираните с човешката патология НТМ от положителни култури в течни и твърди

хранителни среди. Описанието е перфектно онагледено с помощта на 5 таблици и 15 фигури.

**Резултати и обсъждания:** Изолирани и идентифицирани са 586 щама NTM, които са систематизирани по години, като се установява ясна тенденция към тяхното увеличение през периода на проучване, с изявен пик от 20% през 2015г. С помощта на формула е определено средното ниво на изолация на микобактерии - 1/100 000 души, резултат - съпоставим с резултатите от други страни от ЕС. По отношение на *демографската структура* на засегнатото население в България преобладават мъжете (58,53), а средната възраст към годината на потвърждаване като NTM е 47,30 г. Относно *Географското разпределение* на NTM пациентите, авторката установява, че най-много са случаите при пациентите в големите населени места (София, Пловдив, Варна) – повече от половината. Тя стига до заключението, че гъстотата на популацията води до по-висока честота на изолация на NTM, както и че представителите на градското население преобладават близо 5 пъти. Друго важно заключение е, че видовото разнообразие на NTM е по-голямо в Северна България, но в Южна България е по-висока честота на изолацията. Относно вида на *изследвания клиничен материал*, щамовете NTM са изолирани предимно от белодробни клинични материали - 97%, тъй като проучването е проведено сред пациенти, суспектни за туберкулоза или такива с друга белодробна патология.

Приблизително 80% от изолатите от род *Mycobacterium* са били *идентифицирани до вид* чрез използваните PCR тестове. Докторантката разделя най-често изолираните в проучването клинично значими микобактерии в България в две големи групи: бавно растящи (SGM), които преобладават – 53% и бързорастящи (RGM) микобактерии, които се изолират по-рядко - 25%. В няколко области на страната са установени само SGM и нито един вид от RGM, но има и области (Монтана и Хасково), където доминират RGM. Докторантката представя видовото разнообразие и географското разпространение на NTM, като прави съпоставка с литературните данни за други страни и анализира причините за установените различия в разпространението на отделните видове. За периода най-често са изолирани следните NTM видове или комплекса: *M. gordonae* (17%), *M. lentiflavum* (15%), *M. fortuitum* (11%), *M. intracellulare* (9%), *M. chelonae* (8%), *M. avium* (7%). По-често изолирани SGM принадлежат към видовете *M. gordonae*, *M. lentiflavum*, *M. intracellulare*, *M. avium* и *M. kansasii*. Сред RGM групата доминират представителите на *M. fortuitum* group, следвани от *M. chelonae* и *M. peregrinum*.

Докторантката за първи път изчислява, чрез прилагането на два утвърдени метода, честотата на изолация на NTM в България за периода на проучването и честотата на микобактериозите. И в двата случая тя отчита, че тежестта на микобактериозата остава ниска в сравнение с туберкулозата, като тенденцията е честотата на изолиране да се повишава.

Резултатите и обсъждането доказват изпълнението на поставената цел и задачи., следвайки плана на проучването. Анализът на резултатите е детайлен и в съпоставка с публикуваните данни от български и чуждестранни автори, като подробно се обсъждат причините за установените различия и се правят съответните изводи. Онагледяването е от 5 таблици и 26 фигури.

#### **Оценка на изводите и приносите на дисертационния труд**

Изведените **8 извода** от извършената работа представляват синтез на получените резултати.

Приемам както шестте научни, така и четирите научно-приложни приноса на дисертационния труд.

**Библиографската справка** включва 307 заглавия, от които 8 на български език и 299 - на английски език.

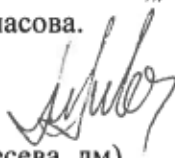
**Публикации и участия в научни форуми:** Докторантката представя 5 публикации в реномирани научни списания, като в 2 от тях е първи автор. Има 9 участия в научни форуми: 2 международни и 7 национални.

**Авторефератът** отговаря на приетите изисквания.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Предложеният за рецензия материал е актуален, достатъчен като обем и изпълнява напълно изискванията на ЗРАСРБ и Правилника към него. Темата засяга слабо проучена група микроорганизми - НТМ, чиято роля като причинители на заболявания при хората нараства. Материалът е богат и методично правилно обработен, получените резултати са с важна научна и практическа стойност. Дисертационният труд е написан добре. Приемам със задоволство приносите на разработката и представените публикации, свързани с нея. Всичко това ми дава основание да поставя положителна оценка на дисертационния труд и убедено да подкрепя присъждането на образователната и научна степен „Доктор” по научна специалност Микробиология на г-жа Юлияна Асенова Атанасова.

19.01.2022г

Изготвил становището:   
(Проф. Д-р Магдалена Лесева, дм)