

ДО НАУЧНОТО ЖУРИ
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД
№ 3-85/07.03.2025
НА ИЗПЪЛНИТЕЛНИЯ ДИРЕКТОР НА
УСБАЛО "ПРОФ. ИВАН ЧЕРНОЗЕМСКИ"
ДОЦ. Д-Р ДИМИТЪР ДИМИТРОВ, ДМ

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Иглика Спасова Михайлова, дм
Началник Клиника по лъчелечение
Заместник директор по диагностично-лечебна дейност
УСБАЛО "Проф. Иван Черноземски" ЕАД, София

на дисертационен труд за придобиване на научната степен „доктор на науките“ в областта на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност „Онкология“

на тема:

„Проучвания върху резистома на ентеробактериални патогени при онкологично болни“

от проф. д-р Стефана Донева Събчева, дм

Биографична справка

След завършване на медицинското си образование в Медицински университет - Санкт-Петербург през 1983 г., проф. Стефана Събчева започва трудовата си дейност в Микробиологична лаборатория, ХЕИ, Перник (1983-1986) и продължава в Микробиологична лаборатория, Първа АГ болница „Тина Киркова“, София (1986-1987). От 1987 г., е член на колектива на Националния онкологичен център с правоприменик УСБАЛ по онкология „Проф. Иван Черноземски“ ЕАД, София. Последователно заема длъжностите ординатор-микробиолог, научен сътрудник от III до I степен в Национален онкологичен

център и ръководител на Лаборатория по микробиология, УСБАЛ по онкология, София. Придобива клинична специалност по „Микробиология“ в Медицинска академия, София през 1989 г. Защитава докторска дисертация на тема „Фенотипно и генотипно характеризиране на бета-лактамази с разширен спектър в клинични щамове *Enterobacteriaceae*, изолирани от онкологично болни“ през 2003 г. и получава научната и образователна степен „доктор“ по научната специалност „Микробиология“. След спечелен конкурс през 2010 г. е назначена на академичната длъжност „доцент“, а през 2017 г. – на академичната длъжност „професор“ по научната специалност „Онкология“ в УСБАЛ по онкология, София. Има множество курсове и специализации – Институт Гюстав-Руси и Институт Пастьор, Франция. Била е степендиант на Японската агенция за международно сътрудничество (JICA) в Токио и на Японското общество за развитие на науката (JSPS) като стипендиант с докторска степен в Медицинския университет „Тохоку“, Сендай.

Преподава на специализанти и докторанти в курсове за следдипломно обучение към НЦЗПБ. Тя е научен ръководител на трима успешно защитили докторанти.

Актуалност на дисертационния труд

Бактериалните инфекции са най-честият причинител на инфекциозни усложнения при онкологично болните. Основно препятствие за успешното им лечение е резистентността на микроорганизмите към антимикробни препарати. Медицинският напредък и възможностите за лечение на редица заболявания, съпътствани от непрекъснато нарастване на имунокомпрометираните пациенти, от една страна, и нарастващата антибиотична резистентност на причинителите на бактериални инфекции на фона на единични нови антибиотици, от друга, определят **актуалността** на представения за рецензиране дисертационен труд. **Настоящият труд се фокусира върху най-съвременния и най-високо технологичен метод за надзор на антибиотичната резистентност – целогеномното секвениране, което предоставя цялостна информация за всички геномни характеристики, обуславящи лекарствената резистентност (резистом) при ентеробактериалните патогени.**

Структура на дисертационния труд

Дисертацията е написана на 292 страници и е структурирана по общоприетата схема със съразмерно разпределение на текста в отделните раздели, както следва: въведение – 3 стр., литературен обзор – 75 стр., цел и задачи – 1 стр., материали и методи – 35 стр., резултати и обсъждане – 113 стр., изводи – 3 стр., приноси – 2 стр., и литература – 52 стр. Към дисертационния труд е приложен и списък с публикации и съобщения във връзка с дисертацията – 8 стр. Изложението е оптимално илюстрирано с 68 изработени нагледни материали (36 фигури и 32 таблици). В дисертацията са цитирани 432 литературни източници: 10 са на кирилица и 422 – на латиница, повечето от последните 10 години – доказателство за актуалността на разработвания дисертационен труд.

Оценка на литературния обзор

Литературният обзор на дисертационния труд е построен логично и разглежда инфекциите при онкологично болни, както и всички аспекти на основните групи антибиотици използвани за лечение на инфекциозните усложнения при тях. В детайли са разгледани механизмите на действие, механизмите на резистентност, фенотиповете на резистентност и методите за тяхното откриване при всяка една от антибиотичните групи. Обоснована е необходимостта от въвеждане на геномен надзор на микробната резистентност в клиничната практика, който позволява изграждането на нов подход в терапията основан на генетичните характеристики обуславящи антибиотичната резистентност. Изводите от литературния обзор са конкретни и обосновават целта и задачите на научната разработка.

Цел и задачи

Систематично и задълбочено авторът подхожда към набелязаните задачи в съответствие с целта на дисертационния труд: проучане на геномните характеристики, обуславящи лекарствената резистентност (резистом) при ентеробактериални патогени, изолирани от онкологично болни за изясняване механизмите на резистентност, динамиката на предаване на детерминантите на

антибиотичната резистентност и подобряване на терапията на инфекциите причинени от тях.

За осъществяване целта на проучването са поставени 4 задачи, които определят последователността на планираните изследвания, а именно:

1. Фенотипно характеризиране на клинични щамове *Enterobacteriales*, изолирани през периода 2000-2024 година и селекция на множествено-резистентни щамове за генетични изследвания.

2. Доказване на генетични механизми на резистентност и геномен анализ на ентеробактериални патогени, продуциращи 16S рРНК метилтрансферази.

3. Доказване на генетични механизми на резистентност и геномен анализ на карбапенемаза-продуциращи ентеробактериални патогени.

4. Доказване на генетични механизми на резистентност и геномен анализ при colistin-резистентни, *mcr-1*-позитивни клинични щамове *Enterobacteriales*.

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 характеризиране на неповтарящи се, последователно изолирани микробни изолати, които формират отделните клинични случаи с уникални фенотипни и генетични характеристики. Използваните методи са високоинформативни и подходящи за решаване на поставените задачи.

Оценка на раздела „Резултати и обсъждане”

Извършена е значителна по обем и разнообразна по характер изследователска работа. В съответствие с дизайна на ретроспективното клинично-микробиологично и геномно проучване са представени и анализирани резултатите от изследваните пациенти и техните изолати за 25-годишен период. Групите пациенти, обединени от всеки от новооткритите механизми на резистентност, следват хода на поставените задачи и са ясно и подробно представени. Получените резултати от приложеният диагностичен алгоритъм, който включва фенотипно характеризиране, PCR анализи, целогеномно секвениране и конюгация показват предимствата на приложения унифициран

подход за разкриване на дисеминацията гени на резистентност сред ентеробактериални патогени с голям болестен товар.

Оценка на изводите и приносите

В дисертационния труд проф. Стефана Събчева е постигнала значителни оригинални и потвърдителни приноси с научен и научно-приложен характер. Дисертационният труд завършва с 11 извода и 13 приноса, които са формулирани много подробно и ясно. Приносите са с висока значимост поради факта, че това са първите геномни проучвания, които обхващат последователни клинични случаи за много дълъг период от време от 2000 до 2024 година. През този период се откриват три нови механизма на резистентност чрез системен фенотипен мониторинг на антибиотичната резистентност. Тези случаи се подлагат на геномен надзор и се разкрива динамиката на тяхното разпространение и асоциираните детерминанти на резистентност. Характеризирани са първите колистин-резистентни *mcr*-позитивни изолати *E. coli* от човешки произход в България. Откриването им в хромозомата на високо-рисковия клон ST131 при два от случаите при амбулаторни пациенти предвещава бърза дисеминация в обществото с последици за общественото здраве.

Публикации, свързани с дисертационния труд

Резултатите от изследователска работа на проф. Стефана Събчева са отразени в 31 публикации в научни списания, от които 21 публикации са в списания с IF, една глава в монография и 30 научни форуми. Публикациите са с голяма научна тежест, носещи импакт фактор 135.695 и 228 цитирания в Web of Science (налични справки за IF и цитирания от Централна медицинска библиотека).

Заклучение

В заключение мога да кажа, че предствената ми за рецензиране научна разработка **„Проучвания върху резистома на ентеробактериални патогени при онкологично болни”** на проф. д-р Стефана Донева Събчева представлява изключително смислен, актуален и значим научен труд.

Оценявам високо предложения ми за рецензиране научен труд и предлагам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за придобиване на научна степен „доктор на науките“ от д-р Стефана Донева Събчева.

(Проф. д-р Иглика Мих нт: м)