

Узр. №: 170  
07. 11. 2018г.

**ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ  
НА НАУЧНО ЖУРИ  
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №  
РК36-2540/ 25.10.2018г НА РЕКТОРА  
НА МУ- СОФИЯ  
ПО ПРОЦЕДУРА ЗА ЗАЩИТА  
НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

**СТАНОВИЩЕ**

**върху дисертационния труд на д-р Юлия Стоянова Мартева - Проевска на тема  
“Проучвания върху чувствителността към colistin на проблемни Грам-  
отрицателни бактерии, изолирани в УМБАЛ „Александровска” ЕАД за  
присъждане на образователната и научна степен “ доктор” по докторска програма  
„ Микробиология” в професионално направление 7.1. Медицина, Научна  
специалност „ Микробиология”.**

**от чл.-кор. проф. д-р Иван Митов дм. дмн, ръководител катедра Медицинска  
микробиология, Декан на Медицински факултет, Медицински университет – София**

След завършване на английска гимназия, през 1996 г. Юлия Проевска е завършва медицина в МФ-София Придобива специалност по Микробиология през 2008 г. Понастоящем работи като главен административен лекар в Централна лаборатория по микробиология на УМБАЛ „Александровска“ и от 2014 г. е асистент в Катедрата по медицинска микробиология при МФ, МУ-София. Докторант е на самостоятелна подготовка по докторска програма "Микробиология" с научни ръководители доц. Ц. Велинов и доц. Р. Марковска. Общо е мнението и личното ми становище, е че д-р Проевска е високо специализиран клиничен микробиолог, силно мотивирана в преподавателската и изследователската работа специалист.

Трудът е посветен на актуален от редица години проблем за нарастващата антибиотична множествена резистентност при широко разпространените причинители на вътреболнични инфекции щамове *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter*,

продуциращи широко-спектърни бета-лактамази (ESBL) и карбапеменази. В тези случаи медицината се обръща към един отдавна известен, но изоставен доскоро поради своята токсичност антибиотик колистин (Polymyxin E). Този полипептиден антибиотик е високо активен към Грам-отрицателните бактерии. Свързва се повърхностните им липополизахариди и разрушава чрез детергентно действие на липид А външната и цитоплазмените им мембрани. Употребата на колистин през последните години като последно средство при пациенти с тежки инфекции води до появата на резистентни щамове, особено сред множествено резистентните *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Проследяването на този процес в Александровска болница прави дисертационният труд актуален и от високо практическо значение за клиничната практика.

Дисертацията съдържа общо 181 страници и е структурирана съгласно изискванията за един дисертационен труд: въведение 2 страници, литературен обзор 55 страници, цел и задачи - 1 страница, материали и методи 31 страници, резултати и обсъждане 50 страници и изводи 3 страници. Онагледена е с 42 таблици и 38 фигури. Библиографията е от 18 страници и включва 259 литературни източника, от които 2 на кирилица и 257 на латиница.

В литературния обзор подробно са характеризирани полимиксините (В и Е) и тяхното приложение при инфекции от множествено резистентни Грам-отрицателни бактерии. Изложени са механизъмът на действие и мутационните хромозомни механизми на резистентност. Поради трудността в определяне *in vitro* чувствителността на бактериите към колистина са дискутирани използваните в практиката фенотипни и генетични лабораторни методи. Разгледана е фармакокинетиката и фармакодинамиката на полимиксините, клиничната им употреба при препоръчаните дозировки и оценка на токсичността им, както и възможностите за комбинирана терапия чрез изследване *in vitro* на различни антибиотични комбинации с колистин.

Задълбоченият анализ на литературните данни дава възможност на д-р Проевска да формулира ясно поставената цел – да се проучи чувствителността към *colistin* на проблемни Грам-отрицателни бактерии, изолирани от проби на пациенти на УМБАЛ "Александровска" ЕАД, да се оцени ефективността на различни *in vitro* методи за

определяне на чувствителността към този антибиотик, да се изследват *in vitro* възможностите за комбинирана терапия с него, както и да се охарактеризират молекулярно-генетично colistin-резистентни изолати. Авторката си поставя общо 7 добре обосновани задачи за нейната реализация.

В дисертационния труд са използвани класически и съвременни апаратни методи за определяне на чувствителността на изолатите към препоръчаните антибиотици и с насоченост към колистина. За доказване на основните групи карбапенемази са приложени Real-time PCR и multiplex PCR и PCR техники за определяне гени на често срещани  $\beta$ -лактамази и гени за резистентност към колистин, както и ERIC-PCR за епидемиологично типирание.

Получените резултати са систематизирани в 7 раздела. Всеки раздел завършва с обсъждане на получените резултати с известните в литературата, което улеснява сравненията и извеждането на нови оригинални приноси. В изследването са използвани 210 множествено резистентни щамове *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, изолирани от пациенти в Александровска болница в периода 2013 - 2018 г. Получените резултати показват значителна резистентност на изследваните щамове *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* към карбапенеми и колистин. Тревога буди фактът, че част от щамовете са изолирани от амбулаторни пациенти и пациенти от други болници. След 2016 г. се доказва значима резистентност към колистина при *K. pneumoniae* (в 27.9%), *P. aeruginosa* (14.3%) и *E. coli* (2.4%). Критично са анализирани използваните методи като се изтъква предимството на теста на Rosco Diagnostica пред бульонния микротест за определяне на МПК (BMD). За прецизиране определяне чувствителността към колистин се препоръчва комбинация на BMD със Suprepolymuxin medium. Висока практическа стойност имат резултатите от изследването на антибиотични комбинации с колистин. Установен е синергизъм при резистентни на карбапенеми щамове *K. pneumoniae* при комбинациите rifampicin, azithromycin, meropenem, doxycycline или gentamicin. Това може да има ефект при лечение на инфекции, причинени от карбапенем-резистентни и колистин резистентни *K. pneumoniae* и намаляване на токсичността на антибиотика. Потвърждава се, че резистентността към колистина е изключително хромозомна, като в 31% от изследваните щамове *K. pneumoniae* са установени промени в гена mgrB.

В резултат на изследванията са изведени 9 извода, които съответстват напълно на получените резултати. Приемам посочените в труда оригинални и приложни приноси.

Съществена част от труда е публикувана в 4 статии, една от които в списание с импакт фактор. С тази научна продукция дисертантката изпълнява възприетите в МФ при МУ-София научни критерии за докторска дисертация.

Авторефератът е в обем от 70 страници и представя правилно структурата и съдържанието на дисертационния труд.

**Заключение.** Дисертационният труд на ас. д-р Юлия Стоянова Мартева - Проевска е съставен според изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. Постигнати са значими резултати в изследването множествената резистентност на клинични значими Грам-отрицателни бактерии, причинители на тежки вътреболнични инфекции. Изследваните имат голяма стойност за рационалното използване в клиничната практика на полимиксин Е (колистин), самостоятелно и в комбинация с други антибиотици. Резултатите от изследванията са публикувани, включително в списание с импакт фактор, което изпълнява изискванията за защита на дисертационен труд. Всичко това ми дава основание да препоръчам на научното жури да гласува положително за присъждане научно-образователната степен “Доктор” по научната специалност „Микробиология” на ас. д-р Юлия Стоянова Мартева - Проевска.



Чл.-кор. проф. д-р Иван Митов, дм, дмн.

5.11.2018г.