



До Председателя на Научното жури
Определено със Заповед № Р-109-304/ 31.05.2018 г.
на Заместник-Ректора на МУ - Варна

Рецензия

По конкурса заемане на академичната длъжност „ДОЦЕНТ” за нуждите на Катедра „Микробиология и вирусология”, Факултет Медицина, Медицински Университет – Варна и лаборатория по микробиология при УМБАЛ „Св. Марина“-ЕАД-Варна в област на висше образование 7 „Здравеопазване и спорт” професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност „Микробиология” на основание изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСБ и Правилника за Приложение на ЗРАСРБ в МУ-Варна за условията и реда за заемане на академичната длъжност „доцент” с единствен кандидат гл.ас. Д-р Милена Красиминова Божкова, дм
ог проф. Д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дм, дмн

Нямам общи публикации или конфликт на интереси от друг характер по смисъла на ал.1, т.3 и 5 от ДР на ЗРАСРБ с единствения кандидат

Научно и кариерно развитие на кандидата

След завършване на висшето си образование през 1999 г. в МУ-Варна, където придобива магистърска степен по медицина, Д-р Милена Божкова започва работа като лекар в отделение по вътрешни болести в ОРКБ-Варна, където придобива практически опит в медицината, който ще ѝ е полезен в по-нататъчната научна дейност, като клиничен микробиолог. От 2007 г., след конкурс е назначена като асистент в Катедрата по микробиология и вирусология на МУ-Варна. През 2009 г. придобива специалност микробиология, след колоквиуми и държавен изпит. Дисертационният труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” с двама научни ръководители: доц. Д-р Теменуга Стоева, д.м. и чл.кор на БАН, проф. Д-р Иван Митов, дм, д.м.н. е на тема

„Микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху епидемиологията и резистентността към антимикробни лекарствени средства на клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia*” и е защитен през 2016г. Световната микробиологична литература обръща внимание, че честотата на причиняваните от *Stenotrophomonas maltophilia* вътреболнични инфекции през последните десетилетия нараства. Тази плашеща тенденция е особено изразена сред рисковите групи - имунокомпрометирани пациенти (включително пациенти с HIV или неопластични заболявания), такива с тежки хронични заболявания (напр. муковисцидоза) и хора на продължителна цитотоксична и кортикостероидна терапия, а най-често и с трите. Научното ръководство, през годините и грижите за увеличаване на квалификацията на кандидатката извършено от сегашния ръководител на Катедрата доц. Д-р Теменуга Стоева, дм, са очевидни и будят уважение, особено у тези, които знаят колко труд и постоянство коства това.

Дисертационния труд на кандидатката обхваща проучване на 168 изолата *S. maltophilia* (166 клинични изолата и дори 2 изолата от болнична среда). Те са изолирани в периода 2007-2015г, в четири болнични заведения в България, което говори за много добро сътрудничество и взаимопомощ в рамките на осем години. На базата на проведените задълбочени проучвания и научния анализ на получените резултати се установява, че чувствителността на клиничните изолати *S. maltophilia* е най-висока спрямо глицилциклиновия лекарствен продукт *tigecycline* (98%), което е резултат с потвърдителна научна стойност. Очаквано следван от *trimethoprim/ sulfamethoxazole* (96%) и *doxycycline* (93. %), както и комбинациите на *trimethoprim/ sulfamethoxazole* с *ticarcillin / clavulanic acid* и на *levofloxacin* с *ceftazidime* са сред най-перспективните терапевтични възможности за лечение на инфекции причинени от *S. maltophilia*. Интересни са разсъжденията на авторката, че резистентността към *trimethoprim/ sulfamethoxazole* при *S. maltophilia* се асоциира с множествена резистентност към различни неродствени класове антимикробни препарати (*ticarcillin/clavulanic acid*, *ceftazidime*, полимиксини и хинолони), като вероятно този феномен е свързан с локализиране на *sul I* гена в състава на генни касети, съдържащи допълнителни гени, кодиращи резистентност към други антибиотични лекарствени групи и/или свръхекспресия на някои от ефлуксните помпи, типични за вида. Изненадващо за авторката, не се доказва разпространение на гени, кодиращи *ESBLs*, а се установява присъствието единствено на гените, кодиращи вродените бета-лактамази (*L1*, *L2*), които са

характерни за вида, като са експресирани в различна степен. При значителен процент от изолатите *S. maltophilia* (над 50%) се демонстрира синергистичен антимикробен ефект при комбинирането на *trimethoprim/sulfametoxazole* и *levofloxacin* с бета-лактамни антибиотици като *ticarcillin/clavulanic acid* и *ceftazidime*. Това дава основание тези комбинации да бъдат препоръчани за лечение на доказани тежки инфекции, причинени от този бактериален вид. Чрез задълбочени молекулярно-генетично изследване посредством *RAPD-PCR* се доказва голямо генетично разнообразие сред типизираните изолати *S.maltophilia*, характерно за условно патогенните бактерии. Очаквано не се установява доминиране на определен епидемичен вътреболничен клон в съответните проучени клинични центрове през този период от време, където нивото на контрол на асоциираните с медицински грижи инфекции, може би, е на голяма висота.

Кандидатката предостави на нашата медицинска общественост монографичния си труд, публикуван тази година - „Грам-отрицателни неферментиращи бактерии – клинично значение и нови възможности за терапия” ISBN 978-619-221-149-3 Университетско издателство на МУ – Варна, 2018г. Темата е много вълнуваща, защото представлява продължение на научните дирения в докторските дисертации, от преди повече от тридесет и осем години на двама наши изтъкнати, хабилитирани учени-микробиолози, които не оставиха последователи и собствена научна школа и разработването на тази важна тема, отново и то от млад учен в лицето на гл.ас Милена Божкова, е похвално.

Сред най-честите медицински значими, условно-патогени микроби, в голямата група на неферментиращите и бавно ферментиращите глюкозата Грам-отрицателни бактерии (НФГБ) се нареждат *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Всички те са типични опортюнисти, инфектиращи най-често лица с имунен дефицит, пациенти, лекувани в интензивни болнични отделения, подлагани на инвазивни диагностични и/или терапевтични процедури, болни с тежки съпътстващи заболявания, лекувани продължително с най-различни широкоспектърни антибиотици, кортикостероидни препарати, химиотерапевтични средства, използвани в онкологията/хематологията и т.н. Инфекциите у тези пациенти са изключително разнообразни в клиничната си изява, което е характерно за инфекциите причинени от условнопатогенни микроби, като в общия случай са тежко протичащи и трудно поддаващи се на адекватно антимикробно лечение. Механизмите на резистентност към

антибактериалните лекарствени продукти, сред клинично значимите представители на НФГБ са разнообразни, като те рядко действат самостоятелно и в много голяма част от случаите се комбинират помежду си. Нерядко гените, кодиращи резистентност могат да се локализируют на мобилни генетични структури, което прави възможен техния хоризонтален трансфер не само в рамките на вида, но в някои случаи и междувидово. Лекарствената резистентност сред най-често изолираните НФГБ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*) е много висока. Практически нерядко представителите на тези видове се характеризират като множествено-резистентни, екстензивно-резистентни и/или панрезистентни (*MDR*, *XDR* и/или *PDR*), макар че общоприета единна дефиниция за тези категории липсва и използването на подобна терминология не винаги се основава на определен профил, а по-скоро отразява прогресивно нарастващата степен на резистентност и опасенията на медицинската научна общност, че положението излиза от контрол, поради незнание и икономически интереси. При всички случаи обаче, в основата на феномена „множествена резистентност“ стои селекцията на устойчивост сред бактериалните патогени вследствие неконтролирана и неправилна употреба най-вече на широкоспектърни антибиотични средства за профилактика и лечение, предимно в болнични структури за интензивно лечение (на запад) и във всички структури за активно лечение у нас.

Монографията представя актуална и систематизирана информация за комплексното въздействие на факторите на патогенност на най-важните представители на групата на НФГБ - *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*. Детайлно са описани проучените до момента механизми на резистентност към антимикробни лекарствени средства в тези бактериални видове. Специално внимание е обърнато на специфичните придобити механизми на устойчивост към масово използвани в лечебната практика класове антимикробни лекарства като бета-лактамните антибиотици и аминогликозидите-аминоциклитоли. Охарактеризирана е и медираната чрез ефлуксни механизми множествена резистентност към неродствени групи антибиотици.

Освен описание на водещите клинични изяви на асоциираните с *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *S. maltophilia* заболявания, в монографичния труд е отредено специално място и на възможностите за етиотропно лечение. Акцентира се върху „нови“ терапевтични възможности, като например такива, базирани на отскоро въведени в клиничната практика антибактериални продукти като *tigecycline*, *ceftolozane/tazobactam* и *ceftazidime/avibactam* и

doripenem. Изяснено е и мястото в съвременната медицина на отдавна въведени и неоснователно negliжирани антибактериални лекарства, които представляват основателен интерес в момента, поради съхранената си активност спрямо MDR *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и/или *S. maltophilia* - такива са полимиксините, *chloramphenicol* и *minocycline*.

Прилагането на съчетание от различни антибактериални продукти е честа практика в лечението на предизвиканите от НФГБ инфекции с цел по - добро клинично повлияване и избягване на бързо развитие на резистентност. Именно поради тази причина, в нейния монографичен труд са разгледани възможностите за коректно лабораторно определяне на ефекта от антибиотичните комбинации. На базата на литературни данни, са представени най-често демонстриралите синергистичен ефект двойни и тройни антибиотични комбинации при лечението на причинените от *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *S. maltophilia* инфекции.

Аерозолният път на въвеждане на антибиотиците е сравнително нова терапевтична стратегия, от двадесет години наложила се в клиничната практика и у нас. Този начин на въвеждане е от особено голямо значение при пациенти с хронични респираторни инфекции (муковисцидоза, бронхоектазии, ХОББ) и такива с пневмонии, следствие на механична вентилация – VAP. В монографията много добре са охарактеризирани основните параметри на този иновативен подход при лечение на причинените от НФГБ респираторни инфекции.

Научна, преподавателска активност и наукометрични показатели

Представената за конкурса документация е класифицирана акуратно и напълно отговоря на изискванията на закона и правилниците за приложение. В конкурса гл. ас. Божкова представя 28 актуални научни труда, разпределени както следва:

- 1 самостоятелна авторска монография върху клиничното значение и новите възможности за терапия на Грам-отрицателните „неферментативни“ бактерии в обем 177 стр. и литературна справка с 391 цитирани публикации.
- 21 журнални научни статии в български периодични издания с академична редколегия и рецензиране на български;
- 3 научни статии на английски език в българска периодика;
- 1 статия в престижно чуждестранно научно списание, реферирано в международни електронни търсачки (*Infectious Diseases*) с импакт фактор (ИФ)-1,366;
- 2 глави в книги с научно съдържание, издадени в страната

Гл.ас. Д-р Милена Божкова, дм е първи или втори автор на 89% (25 /28) от научните си трудове, което илюстрира активната ѝ роля в проучванията и подготовката на публикациите.

Справка от библиотеката на МУ-Варна показва едно положително цитиране на нейна статия в международно издание.

Основни научни приноси

Научните приноси са основно в областта на механизмите на резистентност и възможностите за лечение на заболявания, предизвикани от неферментативните Грам-отрицателни бактерии *S. maltophilia*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. В резюме постигнатите приноси могат да се обобщят така:

- Научно-теоретичен принос с оригинален характер е доказването на географското разпространение в нашата страна и в нашите клинични структури на генът *sul 1* като механизъм на резистентност на клинични изолати *S. maltophilia* към trimethoprim-sulfamethoxazole, което е заплаха за компрометиране на етиотропната терапия
- Новост за страната с научно-потвърдително значение е изпитването на чувствителността на клинични изолати *S. maltophilia* към *tigecycline* и *colistin*
- Научно-практически принос са проучванията за възможностите за комбинирано антибиотично лечение на заболявания, причинени от *S. maltophilia*.
- Проучено е клоналното разпространение на *S. maltophilia* чрез *RAPD PCR*, което допълва картината на ареала на този вътреболничен патоген.
- С научно-практически принос са изследванията върху етиологичната структура на уроинфекции, заболявания на хепато-билиарната система, инфекции на кръвта в това число на фунгемиите с виждания за етиотропната им терапия, постоперативни раневи инфекции и инфекции на гастро-интестиналния тракт.

Педагогическа дейност и учебна наговореност

Представената академична справка от МУ-Варна показва значителна учебна наговореност на Д-р Божкова. Тя води практически упражнения по микробиология на студенти медици, стоматолози и фармацевти на английски и на български езици, води, също така практически занятия на обучаващите се специалисти по здравни грижи и акушерки. Има общо 1178 ч учебната наговореност като преподавател в Катедрата по микробиология и вирусология за последните 4 учебни години, което е близо по около 300 учебни часа на академична година, по-висока от средната за страната.

Участие в научно-изследователски проекти, включващи кандидатката в националната инфраструктура

Д-р Божкова е част от целева група на проект по Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси“, според справка на МУ-Варна.

Заклучение

Научните приноси и наукометрични показатели на кандидатката удовлетворяват количествените и качествени критерии на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и критериите на МУ-Варна за заемане на академичната длъжност „доцент”. Преподавателските умения и високите ѝ личностни качества ми дават основание да подкрепя заемането на академична длъжност ДОЦЕНТ по Микробиология за нуждите на МУ-Варна на гл. ас. Д-р Милена Красиминова Божкова, дм и да препоръчам любезно същото на членовете на уважаемото Научно жури.



Проф. Д-р Т. Кантарджиев, дм, дмн