

До председателя на Научно жури,
назначено със Заповед Р-109-473/20.11.2025
на Ректора на МУ-Варна

Становище

от Проф. д-р Румяна Донкова Марковска-Давидкова, дм
Катедра по Медицинска Микробиология
Медицински факултет, Медицински Университет – София

относно дисертационен труд на тема: „ **Микробиологични проучвания върху механизмите на резистентност към бета- лактами и вътреболничното разпространение на клинични изолати *Serratia marcescens***” на д-р **Стефани Димитрова Радева**, представен за придобиване на образователната и научната степен „доктор” по докторска програма “Микробиология” професионално направление 4.3 Биологически науки

Представените документи по процедурата са изготвени коректно, като са спазени изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за прилагането му в МУ-Варна.

Биографични данни

Д-р Радева придобива магистърска степен по медицина през 2018г. Има специалност “клинична микробиология”от 2025г. като от 2020г до 09.2025 е докторант към Катедрата по микробиология и вирусология, МУ-Варна. От 2023 до сега работи като клиничен микробиолог към МБАЛ ”Сърце и мозък” Бургас.

Актуалност и значимост на избрания научен проблем

Дисертационният труд на д-р Радева е посветен на **актуален проблем** за медицинската практика – *Serratia marcescens*, опортюнистичен патогенен микроорганизъм от групата на Грам-отрицателните бактерии. *S. marcescens* може да бъде открита във външната среда и причинява инфекции, свързани с медицинското обслужване, предимно при хоспитализирани болни, с продължителна антибиотична терапия и дълъг болничен престой, при

имунокомпрометираните пациенти и такива с инвазивни диагностични и/или терапевтични интервенции. Този микроорганизъм е изключително адаптивен и се характеризира със значима вродена резистентност, като причинява инфекции на кръвта, уроинфекции, респираторни и др. Нарастващата резистентност на изолатите от този вид показват необходимостта от допълнителни проучвания.

Структура на дисертационния труд

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на 165 стр., като е структуриран по общоприетата схема: Използвани съкращения - 2 стр.; Въведение - 2 стр., Литературен обзор - 38 стр., Цел и задачи – 1 стр, Материали и методи - 16 стр., Резултати и обсъждане – 59 стр, Изводи и приноси– 4 стр., Дисертационният труд е онагледен с 10 таблици, 32 фигури. Използвани са 364 източници, от които 3 на кирилица и 361 на латиница. Много добро впечатление, прави, че 45 % от източниците са от последните 5г.

Оценка на качествата на литературния обзор

Литературният обзор е написан коректно. Детайлно са дадени таксономията на род *Serratia* и видовите характеристики. Основният акцент е върху механизмите на резистентност, насочено към представителите на род *Serratia* . Включени са подробно механизмите на резистентност не само към бета-лактамни антибиотици, но и към аминогликозиди и хинолони. В литературния обзор е разгледана и епидемиологията на инфекциите, причинени от *Serratia marcescens* – начини на разпространение, честота и видове инфекции, като са обхванати основните типове инфекции, които причинява този вид. Разгледани са методите за епидемиологично типизиране. Би било хубаво в обзора да бъде включено разпространението на *S. marcescens* като основни MLST типове. Литературният обзор завършва със заключение, където логично обосновава необходимостта от разработването на дисертационен труд с такава тематика.

Цел и задачи

Поставената цел е ясно формулирана, а задачите (общо 5) съответстват на основната цел и водят до нейното изпълнение. Защо се търси връзка между честотата на изолиране и консумацията само на колистин, защо не е включена тази към карбапенеми?

Раздел “Материали и методи”

Разделът включва използваните микробиологични и молекулярно генетични методи. Детайлно е представен дизайна на проучването и критериите за включване в проучването. Представени са микробиологичните методи за идентификация и определяне на чувствителността, които са напълно подходящи за изпълнение на целта на дисертационния труд. Методите за определяне на бета-лактамазите са както фенотипни така и молекулярно-генетични. Добре би било доказаните гени да са секвенирани. Детайлно са описани оценяваните методи за епидемиологично типизиране. Използваните статистически методи са подходящи.

Раздел “Резултати и обсъждане”

Разделът “Резултати и обсъждане” е структуриран в четири подраздела, които покриват петте задачи. Първият подраздел представя епидемиологията на *S. marcescens* – асоциираните инфекции. Проучването е ретроспективно, анализа на епидемиологичните данни включва 488 пациента с микробиологично потвърдена инфекция с *S. marcescens*. Д-р Радева установява, че *S. marcescens*, е сред 10те най-чести причинители на бактериемии, като динамиката на честотата на инфекциите отразява периода на COVID-19 пандемията, с пик през 2018г. Анализът на консумацията на колистин показва липса на зависимост между нея и честотата на *S. marcescens* инфекциите. Докторантката установява, че те са предимно уроинфекции, сърдечно-съдови и на респираторния тракт. Най-висок леталитет тя установява при пациентите с неврологични заболявания и такива с онкологични диагнози. Като рискови фактори за развитие на инфекция д-р Радева определя хоспитализацията, възраст между 70-79г и сърдечно-съдовите, урологичните придружаващи заболявания, а за неблагоприятен изход престоя в интензивно отделение.

Вторият основен подраздел в разделите “Резултати” и “Обсъждане” включва определяне на резистентността на 488 изолата към основните групи антимикробни средства за периода 2013-2017г. Показана е и връзката между използвания антибиотик и леталитета. Много интересен резултат е, че приложението на аминогликозиди и levofloxacin е независим протективен фактор за намаляване на 30-дневния леталитет. Д-р Радева установява, че резистентността към amikacin се асоциира със статистически значим повишен риск от летален изход

Третият раздел отново се връща на резистентността като са представени нивата на резистентност на *S. marcescens* изолатите към основни групи антимикробни средства. В материали и методи е описано, че 200те изолата са подбрани според критерий - да са вътреболнични. Това би било добре да се изясни и в обсъждането. Прави впечатление, че честотата на резистентност към ceftriaxone е 55% при 200те изолата, докато при 488те е 35,9%, общо тези 200 изолата са със завишени нива на резистентност. Разликата е значима и вероятно се свързва с факта, че те са вътреболнични. Д-р Радева проучва чувствителността и при 108 резистентни на цефалоспорини трета генерация изолати. Тя установява високи нива на резистентност към gentamycin – над 85%, към ciprofloxacin и levofloxacin – около 77% - 79%, положителен резултат е сравнително ниският процент резистентни към amikacin – 21.5%. Докторантката установява наличие на CTX-M бета-лактамази в 77 от 108те изолата, предимно самостоятелна или в комбинация с TEM ензими. Положителният резултат за TEM и SHV ензимите трябва да се интерпретира внимателно, поради наличието на SHV-1и TEM-1,2 ензимите. Д-р Радева установява наличието на два изолата, продуциращи KPC и VIM ензими, препоръчително е секвениране на гените, кодиращи установените карбапенемази, както и SHV, TEM и CTX-M гените.

Четвъртият раздел дава отговор на последната задача – да се оцени ERIC и RAPD PCRa като метод за епидемиологично типизиране при *S. marcescens*. Би трябвало заглавието на този подраздел да се коригира. Дисертантката установява, че ERIC и RAPD-4,-5,-6 праймерите са неприложими за типизиране. С навлизането на MLST типизирането и цялогеномното секвениране, намалява приложимостта на тези методи за оценка на клоналното разпространение.

В резултат на представената работа Д-р Радева формулира 11 основни извода, които отговарят на поставените цел и задачи. Имам само една забележка, от извод 10 читателя би разбрал, че в проучването се доказват 52% TEM ESBP и 0,9% SHV ESBP, само на базата на PCR, без секвениране, това е невъзможно и този извод би трябвало да се коригира.

Оценка на приносите на дисертационния труд

От получените резултати и направени изводи Д-р Радева формулира 10 приноса, които аз напълно приемам. Тези с оригинален характер са три.

Наукометрични показатели

Д-р Радева представя 3 пълнотекстови публикации, във връзка с дисертационния труд, публикувани в реферирани списания и една в нереферирано. Две от публикациите са с Q3 и една с Q4 и така общия брой точки за публикациите е 42, което надхвърля на националните изисквания и тези на МУ-Варна. Отлично впечатление прави факта, че във три от тях тя е първи автор.

Автореферат

Приложеният автореферат представя добре дисертационния труд и неговите резултати, приноси и изводи. Спазени са изискванията на правилника.

В заключение, представения дисертационен труд от Д-р Радева по структура, съдържание и обем отговаря на критериите в ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна за придобиване на образователната и научна степен „доктор“. Темата е актуална, подобрите методи са подходящи, д-р Радева показва задълбоченост и прецизност при представянето, статистическата обработка и анализирането на резултатите. Давам своята положителна оценка и препоръчвам на членовете на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научната степен „доктор“ по научна специалност „Микробиология“ в професионално направление 4.3 Биологически науки на д-р **Стефани Димитрова Радева**.

12.01.2026г.

Изготвил становището:

Заличено на основание чл. 5, §1, б. „В“ от Регламент (ЕС) 2016/679
--

/Проф. д-р Румяна Марковска-Давидкова, дм/