

# РЕЦЕНЗИЯ

**от проф.д-р Мариана Мурджева, дм, мзм,**  
специалист по 1/ Микробиология и 2/ Клинична имунология  
Ръководител на Катедра Микробиология и Имунология  
при Медицински Университет-Пловдив,  
член на Научно жури по Заповед на Ректора на МУ-Варна No P-109-219/02.05.2018г.

относно: конкурс за заемане на академична длъжност „Професор”  
по научна специалност „Микробиология”,  
професионално направление 7.1. Медицина  
област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт  
към Катедрата по Микробиология вирусология при Факултет „Медицина“ на МУ-Варна

## **Общо представяне на документите в конкурса**

В конкурса, обявен в ДВ бр. 24 от 16.03. 2018 г. със Заповед на Ректора на МУ-Варна, за заемане на академичната длъжност „Професор по микробиология”, е подала документи и допусната за участие една кандидатка - доц. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм, ръководител на Катедрата по Микробиология и Вирусология при Факултет „Медицина“ на МУ-Варна.

Доц. Стоева е представила прецизно подготвен и подреден комплект от документи в електронен вид, удостоверяващи професионална квалификация, която съответства на посочената хабилитация по научната специалност „Микробиология” и чл. 102, ал. 1 и 2 от Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна (2017 г.). Описите на документите са точни и информативни.

## **Кариерно развитие и академично израстване**

Доц. Стоева е родена през 1969 г. и е завършила Езикова гимназия с преподаване на английски език в гр. Добрич през 1988 г., а висше образование „медицина“ в МУ-Варна през 1994г. с отличен успех от семестриални и държавни изпити. През 2006 г. придобива специалност по микробиология. През 2009 г. защитава дисертационен труд за ОНС „доктор“ на тема „Микробиологични и молекулярно-генетични изследвания върху епидемиологията и резистентността към антимикробни средства в клинични изолати *Acinetobacter baumannii*”. Това я утвърждава като експерт и авторитетен наш учен-микробиолог върху етиологията и микробиологичната диагностика на инфекциите, причинени от *Acinetobacter baumannii*. За период от 10 години има 4 специализации – две в микробиологична област (в чужбина) и две в областта на трансплантациите (в МУ-Варна), които потвърждават трайния ѝ научен и диагностичен интерес към микробиологията и инфекциите.

Професионалната си кариера на лекар доц. Стоева стартира като участъков педиатър в гр. Русе през 1995 г. От 1998 г. е педиатър в детско кърмаческо отделение на

Градска болница в гр. Варна, а в периода 1999-2003г. работи като микробиолог в ХЕИ-Варна. От 2004 г. е на работа като лекар-микробиолог в УМБАЛ „Света Марина“-Варна.

Академичното си развитие доц. Стоева започва като асистент в Катедрата по микробиология и вирусология на МУ-Варна през 2003 г., постепенно преминавайки през длъжностите старши асистент и главен асистент. През 2012 г. е избрана за доцент по микробиология към Катедра Микробиология и вирусология при МФ към МУ-Варна.

През последните години наред с възходящата научна и професионална кариера на доц. Стоева като утвърден микробиолог се развива и богатият ѝ административен опит – от 2014 г. тя е Началник на Лабораторията по микробиология към УМБАЛ „Света Марина“-Варна, а от 2016 г. е ръководител на едноименната катедра. И двете структури под нейно ръководство в момента са уважавани организации сред микробиологичната и университетската общности.

Доц. Стоева е член на СУБ, БЛС, БАМ и ECSMID.

**ОЦЕНКА на кандидатката** съгласно критериите в Правилника за РАС на МУ-Варна:

## **I. ОЦЕНКА НА НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ**

### **1. Научно-метрични показатели**

От 2004 г. общият брой на публикуваните статии на доц. Стоева е 65, а участията ѝ в научни форуми – 42. Представените трудове от доц. Стоева за участие в конкурса са общо 59 (при изискване от поне 25 съгласно чл. 100, ал. 4 от Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна). Те отразяват научно-изследователската дейност в периода 2012 – 2018г. (след заемане на АД „Доцент“) и са разделени на три групи:

- 1) “Равностойни на монографичен труд публикации” - 9 пълнотекстови публикации в чуждестранни научни списания, всички с импакт фактор (при изискване по чл. 102, ал. 1, т.7.2.2 от Правилника за РАС в МУ-Варна да са общо 7 бр. статии, от които 4 с IF). Видно е, че по този показател кандидатката надхвърля минималните изисквания за длъжността;
- 2) “Реално отпечатани пълнотекстови публикации в научни списания” - 28 бр. в научни списания, една от които с импакт фактор (при изискване от МУ-Варна, Правилник за РАС, чл. 100, ал. 4 – поне 25 оригинални публикации);
- 3) “Участия в национални и международни научни прояви и участия в проекти” - 21 участия в научни форуми, публикувани с резюме - три от които в списания с импакт фактор. 11 от научните ѝ изяви са на национални конгреси, а останалите – в балкански и европейски научни форуми.

Научните трудове на доц. Стоева имат общо 153 цитирания (без автоцитирания), като източниците за тези данни са от Web of Knowledge, Scopus, Google Scholar. 15 са цитиранията в български бази данни, а 138 - в чуждестранни. Списанията, в които е публикувала, както и десетките цитирания, са доказателство, че данните от научните ѝ резултати са станали достояние на научната общност в страната и в чужбина.

Импакт факторът на научните ѝ трудове (публикувани статии и резюмета от участия) е висок - 47.736, от който 29.470 е от публикувани резюмета на участия в научни форуми. Статиите ѝ с IF са общо 12, от които след АД „Доцент“ - 10. Те са отпечатани в реномирани чуждестранни списания като *Microbial Drug Resistance*, *APMIS*, *Diagn Microb*

*Infect Dis, Scand J Infect Dis*, както и в български – *Медицински преглед, Български медицински журнал, Scripta Scientifica Medica, Детски и инфекциозни болести, Торакална медицина*. H-index - 6.

Водещото участие или съавторството на доц. Стоева в представените научни трудове недвусмислено доказва личното ѝ участие в научните изследвания и техните интерпретации.

Представен е списък с участията на кандидатката в 9 научни проекта на микробиологична тематика, 6 от които са след заемане на АД „доцент“.

## **2. Основни научни направления и приноси**

Основните области на научните интереси и приноси на доц. Стоева са:

### **1) Етиологична структура на инфекциите и микробна резистентност.**

Високо оценявам проучванията на доц. Стоева върху етиологичната структура и антимикуробната резистентност при редица инвазивни инфекции и възпалителни състояния в УМБАЛ ”Света Марина” за няколкогодишни периоди:

- *бактериемии и фунгемии*. Представените локални данни за проблемната антибиотична резистентност в медицински значими бактериални видове са отражение на тенденциите в национален и европейски мащаб. Съществен практически принос имат изследванията върху етиологичния спектър и резистентността към антимикуробни лекарствени средства на най-честите причинители на инфекции на кръвта при пациенти с онкохематологични заболявания за пет годишен период (2010 - 2014г.) в УМБАЛ ”Света Марина” – Варна, тъй като дават възможност за адаптиране на схемите за емпирична антибиотична терапия в случаите на фебрилна неутропения;
- *менингити за 10 годишен период* (2002 - 2011г.). Делът на причинителите с проблемна антибиотична резистентност (PNSSP, MRSA, ESBL продуценти, карбапенем-резистентни *P. aeruginosa* и *A. baumannii*) показва тенденция да се увеличава във времето;
- *инфекции на гастроинтестиналния тракт* при пациенти, хоспитализирани в инфекциозните и не-инфекциозни клиники на МБАЛ ”Света Марина” - Варна за периода 2016 - 2017г. Интересни са данните, че във възрастта до 3г. се доказват и случаи на коинфекции (*Adenovirus + Astrovirus + Rotavirus + Norovirus*; *Astrovirus + C. difficile + S. enteritidis*; *Rotavirus + Adenovirus + S. enteritidis* и др.). Хинолоните и trimethoprim/sulfamethoxazole са със съхранена активност срещу *Salmonella* spp.;
- *чернодробен абсцес* на хоспитализирани пациенти в периода 2001 - 2016. С доминиращо участие са Грам отрицателните бактерии, а цефалоспорините от трета и четвърта генерация или piperacillin/tazobactam в комбинация с amikacin са подходящ избор за емпирична терапия. Доц. Стоева убедително доказва, че карбапенемните антибиотици са адекватният избор в случаите на високо рискови пациенти или подозирана вътреболнична инфекция.

### **2) Антибиотична консумация и резистентност.**

Във фокуса на научните изследвания на доц. Стоева е зависимостта между динамиката в развитието на резистентност към gentamicin в клинично значими бактериални видове (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*) и годишната консумация на този

антибиотик в УМБАЛ „Св. Марина“ за 10 годишен период (2004 – 2013г.). Повишената му употреба корелира с изразена тенденция за увеличаване дела на gentamicin резистентните *K. pneumoniae* и *A. baumannii*.

### **3) Микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху резистентността към антимикробни лекарствени средства в бактериални видове с медицинско значение.**

Използвайки модерни фенотипни и молекулярно-генетични методи (видово специфичен PCR и секвениране) доц. Стоева проучва детайлно ензимните механизми на резистентност към бета-лактамни антибиотици в клинични изолати от 7 бактериални вида от семейство *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter baumannii*. CTX-M-15, CTX-M-3 и SHV-12 ESBLs са идентифицирани като основен механизъм на резистентност към цефалоспорици от трета генерация в клинични изолати *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *P. agglomerans*, *E. cloacae* и *S. marcescens*, при хоспитализирани пациенти. Извършени са успешни конюгационни експерименти на пренос на *bla*<sub>CTX-M-15</sub> и *bla*<sub>CTX-M-3</sub> гените в *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. и *S. marcescens*, като в трансконюгантите се доказват IncF, IncA/C<sub>2</sub> за *bla*<sub>CTX-M-15</sub> положителните и IncL/M плазмиди за *bla*<sub>CTX-M-3</sub> положителните трансконюганти. При *E. coli* се установява по-ниска честота на успешни конюгационни експерименти, което предполага и ролята на клоналното разпространение за високия процент продуценти на CTX-M-15. Проучваните ESBL продуциращи изолати, представители на няколко бактериални вида, демонстрират множествена резистентност. Много интересни са резултатите, че при тези изолати карбапенемните антибиотици са с напълно съхранена активност, а tigecycline е сред най-активните антимикробни средства срещу *E. coli* и *K. pneumoniae*. KPC-2 карбапенемазата, самостоятелно или продуцирана едновременно с VIM-1 метало-бета лактамазата, е идентифицирана като основен механизъм, медиращ резистентността към карбапенемни антибиотици в клинични изолати *K. pneumoniae*, получени от пациенти, хоспитализирани в МБАЛ ”Света Марина” – Варна. Изолатите, носещи *bla*<sub>KPC-2</sub>, самостоятелно или заедно с *bla*<sub>VIM-1</sub>, демонстрират множествена резистентност. Доказва се високо ниво на резистентността към colistin (63%), но съхранена чувствителност към fosfomycin (100%), tigecycline (87%) и chloramphenicol (84%). KPC-2 карбапенемазата е идентифицирана като механизъм на резистентност към карбапенемни в клиничен изолат *E. coli* от урина на пациент с остър пиелонефрит и бъбречна недостатъчност. Доказана е едновременната продукция на VIM-1 карбапенемаза и CMY-99 бета-лактамаза в множествено резистентен клиничен изолат *Proteus mirabilis* от урина на пациент, хоспитализиран в УМБАЛ ”Света Марина” – Варна през 2014г. Това е едно от малкото съобщения в литературата за ко-продукция на CMY- и VIM-ензими в *P. mirabilis*. Установено е доминиращото участие на ензимни механизми - продукция на OXA-23, OXA-24 и OXA-58 карбапенемази при развитието на резистентност към карбапенемни в карбапенем-нечувствителни изолати *A. baumannii*. Резултатите потвърждават широкото географско разпространение на определени β-лактамази с карбапенемазна активност в *A. baumannii*. Доказана е локализацията на *bla*<sub>VIM-1</sub> гена върху интегрон от клас 1 в клиничен изолат *P. mirabilis*, което предполага висок риск от по-нататъшно разпространение на тази детерминанта на резистентност, вкл. и към други видове от семейство *Enterobacteriaceae*. Като механизъм на резистентност към

trimethoprim/sulfamethoxazole сред клиничните изолати *S. maltophilia*, е идентифициран *sul* 1 гена, отговорен за синтеза на форми на дихидроптероат синтетата, нечувствителна към действието на препарата. Тези резултати имат отношение към адекватната антибиотична политика в лечебното заведение.

В допълнение на това, доц. Стоева работи системно и задълбочено и върху проучване на чувствителността към антибиотици на клинични изолати *Enterobacter spp.*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*. Ценни са препоръките, изготвени за терапия в случаите на инфекции с тези причинители.

#### **4) Епидемиологично типизиране на Грам отрицателни бактерии, причинители на инфекции, свързани с медицинското обслужване.**

Извършените молекулярно-генетични епидемиологични проучвания върху изолати от бактериални видове с водещо значение за болничната патология са полезни за оценка на вътреболничното разпространение на няколко интернационални, множествено-резистентни епидемични клона или локални изолати:

- епидемичен MDR *K. pneumoniae* ST15 клон, продуциращ KPC-2 карбапенемаза и CTX-M-15 ESBL, с висок потенциал за трансмисия;
- O25b - ST131 *E. coli* клон, продуциращ CTX-M-15 ESBL;
- KPC-2 продуциращ клиничен изолат *E. coli*, принадлежащ към пандемичния, високо вирулентен O25B2-ST131 *E. coli* клон;
- MDR *A. baumannii* IC 1, 2 и 8 (OXA-23 карбапенемаза продуциращи), както и вътреболничното разпространение и персистиране във времето на локални MDR *A. baumannii* клонове, генетично различни от международните;
- дисеминация на два основни клона *E. aerogenes* и *S. marcescens*, продуценти на CTX-M-3 ESBL;
- *E. cloacae*, принадлежащи към клон, продуциращ SHV-12 и CTX-M-15/CTX-M-3 ESBLs;
- множествено резистентен клон *Proteus mirabilis*, продуциращ VIM-1 карбапенемаза и CMY-99 бета-лактамаза, разпространен в няколко български болници;
- едновременно разпространение на два малки клона *Stenotrophomonas maltophilia* в клиника по Гастроентерология за 18-месечен период.

Повечето от тези резултати разширяват познанията за географския регион на разпространение на високо вирулентни и пандемични клонове.

#### **5) Микробиологични аспекти на хроничната обструктивна белодробна болест**

- Проучена е микрофлората на долните дихателни пътища с водещо участие на *P. aeruginosa* при десетки пациенти с различна по степен тежест на ХОББ в ремисия и екзацербация на заболяването;
- Оценена е връзката между типа екзацербация на ХОББ, стойността на С реактивния протеин (CRP) и честота на доказаните потенциално патогенни микроорганизми. Доц. Стоева категорично доказва, че CRP е маркер на възпаление, който може да служи като допълнителен ориентир за необходимостта от антибактериално лечение на екзацербации на ХОББ;

- Изследван е ефектът от дълготрайното макролидно лечение (6) при високо рискови пациенти с ХОББ върху протичането на заболяването, спектъра на микробната флора на горните и долни дихателни пътища и развитието на антибиотична резистентност. Лечението с *azithromycin* 500 mg три пъти седмично редуцира общия брой на умерено-тежките и тежките обострения в сравнение с лечение само със стандартна терапия без да повлиява честотата на хоспитализациите; удължава значимо времето до първа умерено тежка или тежка екзацребация независимо от наличието на бронхоектазии.

#### **6) Биофилм-индуцирани заболявания (зъбен кариес, пародонтит, периимплантит, периапикални инфекциозни периодонтити).**

Доц. Стоева е един от малкото микробиолози в страната, който работи върху микробиологичните аспекти на инфекциите в устната кухина. Тя изследва и сравнява *in vitro* антимикуробния ефект на фотосенсибилизатори, разрешени за клинично приложение (метиленово синьо, ФотоСан®) и създадените в нашата страна металфталоцианини (Zn, Si-, Ga фталоцианин) при облъчване с диоден лазер върху референтен щам *Streptococcus mutans* (DSMZ 201523). Установяването на изразен антимикуробен ефект на фотосенсибилизаторите върху референтния щам *S. mutans* (фотодинамична инактивация) е пионерно в страната и показва, че тези фотосенсибилизатори могат да се използват като алтернатива на антибиотици и антисептици, особено в области, където има потребност и възможност за локално повлияване, каквато е устната кухина.

#### **7) Инфекции, причинени от по-редки клинично значими бактериални видове.**

Представеният клиничен случай на инфекциозен ендокардит на трикуспидална клапа с вероятен причинител *Coxiella burnetii* поставя акцент върху микробиологичните аспекти при неговото диагностициране. Приносен характер има подчертаването на важността на комплексния подход при диагностицирането на тази относително рядка инфекция чрез извършване на серологични, хемокултурелни и молекулярно-генетични изследвания. Представени са и съвременните препоръки за лечение на ендокардит като проява на хронична форма на Q треска.

В изследователските си проучвания доц. Стоева умело съчетава използването на разнообразни класически и модерни методи:

1/ рутинни микробиологични методи (култивиране, микроскопия, биохимия; полуавтоматизирани и автоматизирани идентификационни);

2/ методи за определяне на чувствителност към антимикуробни препарати - дисково-дифузионен, минимални-потискащи концентрации, двойно дисков на синергизъм, модифициран Ходж тест и др.;

3/ молекулярно-биологични, вкл. за детекция на гени за резистентност и епидемиологично маркиране (мултиплексен PCR, RAPD PCR, rep-PCR, MLST, PFGE).

Доц. Стоева има регистриран научен профил в Google Scholar, Research Gate и ORCID.

## **II. ОЦЕНКА НА УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ**

Доц. Стоева има почти 15 години преподавателска дейност, преминавайки последователно етапите на академично развитие от асистент, старши и главен асистент до доцент. От 2003 г. води упражнения по микробиология в МУ-Варна, а от 2012 г. - лекции по микробиология като задължителна дисциплина за студенти. Включена е и в преподаването на английски език. Въвежда в теоретическото и практическо обучение на студентите Blackboard системата за електронно и дистанционно обучение. Провежда on-line входящи тестове по дисциплината за всички студенти.

Учебната ѝ натовареност според представената справка от МУ-Варна варира годишно от 236 до 135 часа за последните 4 учебни години, което надвишава норматива от минимум 100 часа средно годишно за последните 4 години, определен в Правилника за академичното развитие в МУ-Варна (чл. 100, ал. 2).

Автор е на учебно помагало по медицинска микробиология за студенти на английско обучение (100 стр.).

Доц. Стоева провежда семестриални изпити по микробиология за студенти в МУ-Варна, теоретично обучение на специализанти по микробиология и участва в държавни изпитни комисии за придобиване на специалност по „микробиология“.

Научен ръководител е на 3-ма докторанти на самостоятелна подготовка, всички в специалност „микробиология“ (един от които успешно защитил и вече в процедура за заемане на АД „Доцент“ по същата специалност) и консултант на още един в друга специалност, но също с успешна защита на ОНС „доктор“.

## **III. ОЦЕНКА НА ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНАТА ДЕЙНОСТ**

Неоспорим факт е разнообразната компетентна и експертна дейност на доц. Стоева, за което тя се ползва с авторитет в микробиологичната общност в страната.

Доц. Т. Стоева е национално утвърден специалист по клинична микробиология, уважаван ръководител на Катедрата по микробиология в МФ на МУ-Варна и началник на университетската Лаборатория по микробиология при УМБАЛ „Света Марина“-Варна, в която е въвела и съвременни генетични методи за молекулярна диагностика. Лабораторията, която ръководи, е акредитирана с най-високата оценка на компетентност и участва активно в национални и международни програми за външно мониториране на антибиотичната резистентност, както и в периодичния надзор на развитието на антибиотичната резистентност в болничното заведение. Признание за компетенциите ѝ като клиничен микробиолог е включването ѝ като член в специализирани болнични комисии – Антибиотична комисия и Комисия за вътрешболнични инфекции.

### **Заклучение**

След анализ на представените материали по конкурса считам, че доц. Стоева има изградени научни качества за водещ изследовател по клинична микробиология, способности за работа в екип, значителен управленски и експертен опит. Основания да кандидатства в конкурса за професор по микробиология ѝ дава покриването на наукометричните и учебно-преподавателски критерии за тази академична длъжност. Тя е с впечатляващ брой реални публикации, вкл. с импакт фактор, цитирания, участия в научни конгреси, научни проекти и с висока учебна активност по микробиология, с умения и опит

в преподаването по микробиология във Факултет „Медицина“ на МУ-Варна. На тази основа като член на НЖ убедено ще гласувам за присъждането на академичната длъжност “Професор по Микробиология” на доц. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм, при Факултет „Медицина“ на МУ-Варна.



31 юли 2018 г.

Проф. Мариана Мурджева, дм, мзм  
рецензент, член на Научното жури