

До Доц. д-р Калина Динева Божкова, д.м.  
Председател на научното жури,  
Назначено със Заповед № Р-109-219/  
08.05.2018 г.  
на Ректора на Медицински университет -  
Варна за обявения конкурс за професор  
Д.В. бр. 24/ 16.03.2018 г.

## **РЕЦЕНЗИЯ**

от

Проф. д-р Мария Петрова Средкова - Георгиева, д.м., ръководител  
на Катедра по микробиология, вирусология и медицинска генетика  
при Медицински университет - Плевен

по

Конкурс за заемане на академичната длъжност " Професор" в  
област на висше образование 7 "Здравеопазване и спорт",  
професионално направление 7.1. "Медицина" и специалност  
"Микробиология" , за нуждите на Катедра „Микробиология и  
вирусология“, факултет Медицина при МУ – Варна и Медико-  
диагностична лаборатория към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД-Варна с  
единствен кандидат доц. д-р Теменуга Жекова Стоева, д.м.

### **Кариерно развитие**

Доц. д-р Теменуга Стоева завършва медицина в Медицински  
университет – Варна през 1994 г., след което в продължение на три  
години работи като участъков педиатър в гр. Русе, една година като  
педиатър в Градска болница, гр. Варна и пет години като лекар –  
микробиолог в Лаборатория по микробиология и вирусология на  
ХЕИ – Варна. От 2004 г. е асистент в Катедрата по микробиология и  
вирусология при МУ – Варна, от 2006 г. е старши асистент и от 2009  
г. е главен асистент. През 2009 г. защитава дисертация на тема:  
„Микробиологични и молекулярно – генетични изследвания върху

епидемиологията и резистентността към антимикробни средства в клинични изолати *Acinetobacter baumannii*“ и от 2012 г. е избрана за доцент. Има призната специалност по микробиология от 2006 г. От 2014 г. е Началник на лаборатория по микробиология към МБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна и от 2016 г. е Ръководител на катедра „Микробиология и вирусология“ при МУ- Варна.

През 2007 г. доц. Стоева провежда специализация върху молекулярно – генетични методи за изследване в Института по медицинска микробиология, имунология и хигиена в гр. Кьолн, Германия, а през 2011 г. участва в курс върху карбапенемаза-продуциращи Грам – отрицателни бактерии в гр. Атина, Гърция. Тези специализации подпомагат развитието на доц. Стоева в сферата на молекулярно – генетичните изследвания и епидемиологията на лекарствената резистентност. Във връзка с въвеждането на високо специализирана дейност в УМБАЛ „Света Марина“, доц. Стоева участва в курсове върху трансплантацията на стволови клетки и имунологичните проблеми при пациенти с костно-мозъчна трансплантация. Впоследствие контролът на инфекциите при трансплантираните пациенти става съществена част от диагностичната дейност на ръководената от нея лаборатория.

За периода 2008-2016 г. доц. Стоева участва в общо 9 научноизследователски проекти. Два от тях са съвместно с колектив на Катедрата по микробиология при МУ-София и 7 са финансирани от МУ-Варна.

### **Научна продукция**

Представената документация на доц. Т. Стоева е в съответствие с изискванията при провеждане на конкурс за академичната длъжност „професор“.

За участие в конкурса доц. Стоева представя общо 107 научни труда:

1. Статии в чуждестранни списания с импакт фактор – 11бр.(9 след заемане на АД „доцент“).
2. Статии в български научни списания с импакт фактор – 1бр.
3. Статии в български научни списания без импакт фактор – 53 бр. (27 след заемане на АД „доцент“).
4. Участие в научни форуми 42 бр.: международни – 17 (10 след заемане на АД „доцент“); национални 25 (11 след заемане на АД „доцент“ ). Три от резюметата са публикувани в списания с импакт фактор.

Общият обем на статиите е 271 стр., а на резюметата от доклади е 19 стр. Девет пълнотекстови статии в чуждестранни списания след заемане на академичната длъжност „доцент“

отговарят на критерия „Равностойни на монографичен труд публикации“.

### **Обща характеристика на научноизследователската дейност**

Научната дейност на доц. Стоева е ориентирана в 7 направления с голямо значение за клиничната микробиология с акцент върху механизмите на резистентност при терапевтично проблемни микроорганизми. Основната част от научните трудове са в областта на: етиологична структура на инфекциите и резистентност към антимикробни средства; микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху резистентността на клинично значими видове; епидемиологично типизиране на Грам-отрицателни бактерии, причинители на инфекции, свързани с медицинското обслужване.

Във всички тези направления са постигнати значими приноси с оригинален, потвърдителен и приложен характер.

### **Научни приноси**

#### ***Научно-теоретични приноси с оригинален характер***

Доказано е, че продукцията на широкоспектърни В – лактамази от типовете CTX-M-15, CTX-M-3 и SHV-12 е основен механизъм на резистентност към цефалоспорини от трета генерация при *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *P. agglomerans*, *E. cloacae* и *S. marcescens*.

KPC-2 карбапенемазата самостоятелно или продуцирана едновременно с VIM-1 метало бета-лактамазата е идентифицирана като основен механизъм на резистентност към карбапеними при *K. pneumoniae*. Това е доказателство за глобалното разпространение на KPC-2 карбапенемазата в семейство *Enterobacteriaceae*. Карбапенемазата OXA-48 е идентифицирана като ензимен механизъм, медиращ резистентността към карбапеними при щам *K. pneumoniae*, в който е доказано присъствие на L/M плазмид.

Доказана е рядко срещана копродукция на VIM-1 карбапенемаза и CMY-99 бета-лактамаза в множество резистентен изолат на *P. mirabilis*. Локализацията на *bla<sub>VIM-1</sub>* гена върху интегрон от клас 1 предполага висок риск от по-нататъшното му разпространение включително и в други видове ентеробактерии.

Установена е доминиращата роля на OXA-23, OXA-24 и OXA-58 карбапенемазите в развитието на резистентност към карбапеними при *A. baumannii*.

При резистентни към TMP/SMX изолати на *S. maltophilia* е идентифициран *sul1* гена, отговорен за синтеза на променени форми на таргетния ензим. Щамовете са показали резистентност и

към други класове антибиотици поради локализацията на *sul1* гена в състава на генни касети.

С молекулярно-генетични методи за епидемиологично проучване на болнични изолати е доказано вътреболнично разпространение на интернационални множествено резистентни епидемични клона: тригодишна дисеминация на епидемичен MDR *K. pneumonia* ST15 клон, продуциращ KPC-2 карбапенемаза и CTX-M-15 ESBL; многогодишно персистиране на глобално разпространения O25b-ST131 *E. coli* клон, продуциращ CTX-M-15 ензима; персистиране за 7-годишен период на MDR *A. baumannii* IC<sub>s</sub> 1,2 и 8 международни клонове, продуциращи OXA-23 карбапенемази и уникални локални клонове, различни от международните.

Извършен е MLST анализ на изолати *K. pneumonia*, продуценти на CTX-M-15 ензима и е установено доминиране на интернационалния епидемичен клон ST15. Доказана е широка вътреболнична дисеминация на два основни клона *E. aerogenes* и *S. marcescens*, продуценти на CTX-M-3 и на изолати *E. cloacae*, принадлежащи към клон, продуциращ SHV-12 и CTX-M-15/ CTX-M-3 ESBL<sub>s</sub>. Установено е голямо генетично разнообразие сред болнични изолати на *S. maltophilia* за 6-годишен период без доминиране на определен клон.

### **Научно-теоретични приноси с потвърдителен характер**

Потвърдена е ролята на хоризонталното вътревидово плазмидно предаване за разпространението на *bla*<sub>CTX-M</sub> гените в бактериални видове от семейство *Enterobacteriaceae*, както и на *bla*<sub>KPC-2</sub> гена в *K. pneumonia*.

Проучени са тенденциите в развитието на проблемната антибиотична резистентност сред най-важните причинители на бактериемии за осемгодишен период, които сочат нарастване на дела на ESBL продуцентите при *K. pneumonia* и *E. coli*, карбапенем-резистентните *A. baumannii* и карбапенем-резистентните *K. pneumonia*. За същия период е установено доминиране на Грам-отрицателните бактерии (59-70%) като причинители на бактериемии. Потвърдена е постоянно нарастващата честота на фунгемиите и нарастване дела на тези, причинени от *Candida non-albicans* видовете. Определена е чувствителността на причинителите на фунгемии за пет годишен период и е доказано, че активността на fluconazole остава висока в групата на *Candida albicans* и групата на *Candida non-albicans* изолатите.

Проучена е етиологичната структура на менингитите с водещи причинители *S. pneumoniae* (21%), Грам-отрицателни неферментиращи бактерии (18.9%) и *S. aureus* (15.6%). Определен

е серотипът на инвазивни изолати *S. pneumoniae* и е установено значително намаляване на дела на инвазивните ваксинални серотипове след въвеждане на 10 валентната пневмококова ваксина. Проучен е етиологичния спектър на инфекциите на гастроинтестиналния тракт и е доказана водещата роля на вирусите (66.7%). Проучени са етиологичния спектър и антибиотичната чувствителност на причинителите на чернодробен абсцес за 15-годишен период. Грам-отрицателните бактерии са доминиращите причинители (78%), а карбапенемите и piperacillin/tazobactam са най-активните антимикуробни средства.

Проучена е зависимостта между динамиката в развитието на резистентността към гентамицин и годишната му консумация за 10-годишен период. Установени са два модела на зависимост; увеличена консумация/нарастваща резистентност и увеличена консумация /стабилизиране нива на резистентност.

Анализирана е чувствителността на колекция от 433 клинични изолати на *Enterobacter spp.* за тригодишен период според локализацията на инфекцията. Изолатите от урина са с по-висока резистентност в сравнение с изолатите от кръв и раневи секрети.

Проучена е микрофлората на долните дихателни пътища при 65 пациенти с умерена и тежка ХОББ в стабилно състояние и при 365 случая на екзацербация на заболяването. Оценена е връзката между типа екзацербация на ХОББ, стойността на С реактивния протеин и честотата на доказаните патогенни микроорганизми. Изследван е ефектът от дълготрайното макролидно лечение при високо рискови пациенти с ХОББ върху протичането на заболяването, спектъра на микробната флора и развитието на резистентност.

### **Научни приноси с приложен характер**

Изследван и сравнен *in vitro* е антимикуробният ефект на фотосенсибилизатори, разрешени за клинично приложение и такива създадени в нашата страна, върху референтен щам *S. mutans*. Всички изпитани фотосенсибилизатори в проучването показват силен антимикуробен ефект.

Представени са обобщени данни за чувствителността на вътреболнични изолати на *A. baumannii* и клинични изолати на *S. maltophilia* и са направени препоръки за лечение на инфекции, причинени от тях. Проучени са възможностите за комбинирано приложение на антимикуробни средства за лечение на тежки инфекции, причинени от *S. maltophilia* и са направени съответните препоръки за това.

### **Оценка в каква степен приносите са дело на кандидатката**

Доц. Стоева е първи автор в 23 (35.4%) от публикациите, втори автор в 23 (35.4%) и трети, и последващ автор в 19 (29.2%) от публикациите. Това откроява ясно нейната водеща роля и нейния значим принос при около 70% от публикациите, включително и при публикации в чуждестранни списание с IF.

### **Отражение на научните публикации в литературата**

Общият импакт фактор от научните трудове е 47.736, съответно 18.266 от публикации и 29.47 от публикувани резюмета в списания с IF. Представен е списък с 153 цитирания, от които 138 в чуждестранни бази данни и 15 цитирания в български източници. Високият импакт фактор и големият брой цитирания са доказателство за високата научна стойност на публикациите на доц. Стоева.

### **Ръководство на докторанти**

Доц. Стоева е научен ръководител на трима докторанти, от които един защитил успешно дисертационен труд на тема „Микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху епидемиологията и резистентността към антимикробни лекарствени средства в клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia*“. Това е доказателство за големия научен потенциал на доц. Стоева и способността ѝ да мотивира и ръководи преподавателския състав в катедрата за реализиране на успешна академична кариера.

### **Учебно-преподавателска дейност**

Доц. Стоева е изграден преподавател със средна годишна натовареност от последните четири години от 135 до 236 учебни часа. Тя организира въвеждането в теоретическото и практическо обучение на студентите от всички специалности на Blackboard системата за електронно и дистанционно обучение и провеждане на online входящи тестове по микробиология и фармация. Провежда лекционен курс по клинична микробиология на студенти по медицина, участва в провеждането на семестриални изпити по микробиология и в теоретичното обучение на специализанти по микробиология. Автор е на ръководство за обучение на студенти на английски език „Medical Microbiology: Training guide for students in Medical Universities“.

### **Лични впечатления**

Доц. Т. Стоева е изграден учен и преподавател, владееща съвременни молекулярно-биологични методи, с подчертан научен интерес към нерешени проблеми в клиничната микробиология, механизми на резистентност към антимикробни средства, инфекции,

свързани с медицинското обслужване и инфекции при имунокомпрометирани пациенти. Тя е отлично подготвен специалист по клинична микробиология и притежава умения да ръководи научни колективи. Въпреки нейната скромност и сдържаност, доц. Стоева притежава изключителен потенциал и съм убедена, че като професор ще допринесе за развитието на клиничната микробиология не само в МУ-Варна и МБАЛ "Света Марина" ЕАД- Варна, но и в страната.

### **Заключение**

Доц д-р Теменуга Стоева, дм е изграден специалист и международно признат учен в областта на клиничната микробиология и с дългогодишен опит в преподавателската и диагностичната дейност. Наукометричните показатели, приносите на научната продукция и преподавателската дейност са в съответствие с критериите на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна за заемане на академичната длъжност "Професор". Убедено препоръчвам на уважаемото Научно жури да избере доц. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм за професор по научната специалност "Микробиология" за нуждите на Медицински университет-Варна и МБАЛ "Света Марина" ЕАД-Варна.

**30.07.2018 г.**

**Рецензент:**

(проф. д-р М.Средкова-Георгиева,дм)