

До
Научното жури,
Определено със Заповед №Р
на Ректора на Медицинския Университет-
Плевен

Приложено представям Рецензия
По конкурса за заемане академична длъжност ПРОФЕСОР
Професионално направление медицина -7.1
Обявен за нуждите на МУ Плевен

Рецензент: проф.д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дмн, мзм
Специалист по микробиология, клинична имунология и епидемиология
Научни специалност -микробиология

e-mail: kantardjiev.t@abv.bg
director@ncipd.org -

1504 София
Бул.Я.Сакъзов 26
НЦЗПБ
Тел: 02 8465520

Рецензията е съставена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ
и Раздел III/IV от ППЗРАСРБ- и Условия и ред за заемане на
академична длъжност „ПРОФЕСОР" от правилника на МУ-
Плевен и Критерии за развитие на академичния състав МУ-
Плевен

Рецензия

от проф.Т.Кантарджиев дмн, мзм по конкурс за заемане на академична длъжност „професор“ с единствен кандидат доц. д-р Мария Петрова Средкова-Георгиева дм, в катедра Микробиология,вирусология и медицинска генетика на МФ на МУ-Плевен

Декларирам, че нямам конфликт на интереси от научно и друго естество и общи публикации с доц. Мария Средкова дм

Анализ на кариерния профил и научно-преподавателската биография на кандидата

Доцент Д-р Мария Средкова е авторитетен наш микробиолог,който се изгражда в Катедрата по микробиология, вирусология и медицинска генетика на МФ на МУ-Плевен и изминава последователно и във възходяща посока академичната си кариера, започнала и утвърдила се след конкурс като асистент през 1975г. до Заместник Ректор на МУ-Плевен, сега. В 1989г. защитава дисертация за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“утвърдена от Висша Атестационна Комисия, диплома № 18730/02.03.1989 г., на тема: „Проучвания върху бактериалната флора на дарителска майчина кърма“, научни ръководители са проф. д-р Н. Мумджиев и проф. д-р В.Денчев. През 1992г. е избрана и утвърдена за доцент по микробиология от Висшата Атестационна Комисия,диплома № 16069/10.01.1992г. От 1973 до 1975г работи в общественото здравеопазване, като от 1981 до 1991 г е ръководител на една от най-големите микробиологични лаборатории в системанта на ХЕИ, придобивайки опит, който е много полезен за по-нататъчната научна и преподавателска дейност. Паралелно с успешната научната кариера израства и административно. Придобива след Държавен изпит специалност микробиология в 1980г. , професионалният ѝ опит е в областта на лабораторната и клинична диагностикаи идентификация на клинично значими аероби, факултативно анаеробни и анаеробни бактерии, доказване на бактериални и вирусни антигени и антитела с имуноензимен метод, откриване на бактериални антигени с имунофлуоресцентен метод, PCR диагностика на бактериални и вирусни инфекции, изпитване на чувствителност към антибиотици с определяне стойностите на МПК, доказване на гени за резистентност с PCR техники, определяне на фенотиповете на резистентност, доказване и охарактеризиране на

разширени широкоспектърни беталактамази-ESBLs, мониторинг на резистентността, етиотропна терапия

Изгражда се като лекар и преподавател, в областта на клиничната и обща микробиология, като диагностик, консултант, ръководител на катедра и диагностична лаборатория. Доц. Средкова е един активен член на професионалните и научно-творчески организации на микробиолозите у нас. Тя е Заместник председател на Българската асоциация на микробиолозите и чест гост на организационните комитети на конгреси в чужбина Член е на Българско научно дружество по микробиология, European Society of Chemotherapy - Infectious Diseases, член е и на Специализирания научен съвет по Микробиология, вирусология и имунология от 1997 до 2007 , активен член е на Ред. колегия на сп. „Инфектология“, членува в European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Зам. гл. редакторе на „Journal of Biomedical and Clinical Research“.

Общо описание на представените материали по конкурса

Документите представени от Доц. Средкова отговарят на законовите изисквания, на изискванията в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински Университет - Плевен за заемане на академичната длъжност ПРОФЕСОР.

Оценка на научните трудове на кандидата

Доцент Мария Средкова има богата творческа биография и много голям брой научни трудове(114 публикации, от тях в чуждестранни списания са 11 и в български списания с академична редколегия са 77(четири са свързани с дисертацията ѝ), 56 участия в международни форуми, доказани с публикувани резюмета, 81 участия в национални научни форуми, само осем от тях са свързани с дисертационния ѝ труд), които е представила. Автор е на монография със стойност на хабилитационен труд, „Терапевтично проблемни ентерококи“, на която бях научен рецензент и дадох положителна и висока оценка. Автор е на глави от монографии и ръководства, включително и на английски език. Съавтор е на „Ръководство за практически упражнения по микробиология и вирусология 1994г, Съавтор е също на монография „Ванкомицин“, издадена 1999г, Съавтор е и на учебник „Тропически болести“- 2001 г., Съавтор и редактор е на ръководство „Лабораторна диагностика на туберкулозата“ - издание през 2004г.. Също така е съавтор на „Избрани глави от гинекологичната практика“, 2008, редактор и съавтор

е на „Manual for practical exercises in Microbiology. Участва в 7 международни научни проекти, взима участие в 2 научни проекти финансирани от МУ - Плевен, активно участие има и в 2 научни проекта финансирани от МУ - София. Има една призната рационализация.

Наукометрични показатели и цитирания на публикацииите на кандидата в национална и чуждестваннна литература

Съгласно правилника на МУ-Плевен за академична длъжност ПРОФЕСОР се изискват 50 публикации, доц.Средкова има 114, изискват са 7 публикации в чужбина, кандидатката има 11, изискват се от вътрешния правилник 20 самостоятелни публикации или кандидата да е първи автор, доц. Средкова има 39 такива статии. Вътрешния правилник изисква импакт фактор по-голям от 10, импакт факторът на кандидатката е 15,919. Доц Средкова е цитирана 32 пъти в чужбина и 40 в български източници, изисванията на правилника са 20 цитации. От тези факти може да се направи изводът, че доц. Д-р Мария Средкова сериозно надвишава академичните изисквания на Университета за заемане на академична длъжност ПРОФЕСОР.

Справка за научните приноси в публикациите на кандидатката

Научно-теоретични приноси

Комплексно проучен от авторката е проблема за бактериалната флора на дарителската майчина кърма. Проведеното проучване е върху впечатляващия брой от 2700 проби. Такова изследване се извършва за първи път в нашата страна.(трудове №№ 2,5,33,179).

За първи път у нас са установени източниците на бактериално осеменяване на дарителската кърма чрез определяне на фаготиповата и серотиповата характеристики на изолатите на *S.aureus* и *P.aeruginosa* (№№ 2,3,4,180, 181). За първи път е определена видовата и индивидуална термична резистентност на обичайните контаминанти в дарителската кърма и е проучен нейния бактериостатичен ефект върху психрофилните бактерии (№№ 2,7,24,32,182,183). Проведено е най-мощното и многостранно проучване върху медицински значимите ентерококи у нас, един клиничнозначим микроорганизъм, несправедливо подценяван в нашата научна тематика, (трудове №№

1,41,45,47,47a,98, 99,99a, 107, 109,124,129,136,152,204,206,213,222). Установени са характерните за развитите страни тенденции в епидемиологията на ентерококовите инфекции: нарастване на честотата на ентерококовите инфекции като цяло (трудове №№ 36,40,60,72,75,75a,87,97,203) и специално при пациентите с тежко протичащи основни заболявания (№ 44), нарастване на дела на нозокомиалните ентерококови инфекции, причинени от *E.faecium* (№ 45) и нарастване на нивото на резистентност към антибиотиците с антиентерококова активност(41,47,47a,98,107,109,124,129,136,152, 206,213,222) .За първи път е извършена видова идентификация на голям бой (755 изолата) ентерококови изолати от клинични материали чрез идентификационната схема на R. R. Facklam и M. D. Collins (№№ 41,45,47). Установено е голямо видово разнообразие с преобладаване на *E. faecalis* (85.4%) и с висок относителен дял на *E.faecium* при изолатите от хемокултури (35.3%). Тези данни са доказателство за нарастващата роля на *E.faecium*. Проучена е лекарствената чувствителността към антибиотици чрез определяне стойностите на МПК при 812 клинични ентерококови изолати (№№ 41,47,47a, 152,206,213,222). Доказана е висока честота на резистентност към пеницилини при изолатите на *E.faecium* и незначителна при изолатите на *E. faecalis* от човешки и животински произход (№№ 47,47a, 109,222), което налага тяхното диференциране в диагностичните лаборатории у нас. При приблизително половината от проучените изолати е доказано високо ниво на резистентност едновременно към аминогликозиди - гентамицин и стрептомицин (№ 129), което изключва възможността от постигане на синергистичен ефект с инхибиторите на синтеза на клетъчната стена. Получените резултати дават реална представа за резистентността на ентерококите в нашата страна и са основа за оптимизиране на терапевтичните подходи за лечение на сериозните ентерококови инфекции. Установява стабилизиране на резистентността към гентамицин за последните 15 години и нарастване над 20 пъти на резистентността към флуорохинолони за същия период (№№ 129,178,222). Факт с голямо значение при провеждане на антибиотична политика в болниците. Не е доказана придобита резистентност към ванкомицин при човешки и животински ентерококови изолати (№№ 47,47a, 109), което е характерно за нашата страна, за разлика от съседните ни държави и може да се обясни с употребата на антибиотиците в селското стопанство, където страните от Европа употребяват повече антибиотици за третиране на здравите животни,

отколкото за лечението на болните хора. За първи път в България са проведени обширни проучвания върху продукцията на ентеротоксини при различни Грам-отрицателни бактерии (*E.coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *P.aeruginosa*, nonO1-вибриони), изолирани от фецес, урина и различни обекти от външната среда, с което се създава представа за разпространението на ентеротоксигенни щамове в страната (№№ 93,184,188). In vitro (чрез активиране на агрегацията на тромбоцитите и in vivo на модел чревна бримка за заек) е установено за първи път в света активиране на аденилциклазата от щамове *S.sonnei* и *S.boydii*, което е принос към познанията за патогенезата на диарийния синдром. За първи път в България са проведени широки и задълбочени проучвания върху етиологията на одонтогенната инфекция при различни нозологични единици: абсцеси, флегмони, остеомиелити, следекстракционни алвеолити, перикоронарити, кисти, синусити и сиалоаденити (№№ 20,23,35,38,190,192, 193,198). Извършена е сравнителна оценка на аеробната и анаеробната флора при гнойно-възпалителните заболявания в лицево-челюстната област с различна анатомо-топографска локализация, фаза и тежест на протичане на процеса, локализация и размери на входната врата на инфекцията. На базата на това са направени изводи за най-вероятните причинители на различните форми и локализации на възпалителния процес, от което следват практически насоки за терапията. За първи път в света чрез полифазен идентификационен анализ са проучени голям брой изолати на *B.ceracia complex* от генетично необременени пациенти, които не принадлежат към известните геномовари и са отделени в нова Всс група - тип АТ (№№ 242,246). Интерес буди и установената „необичайна“ in vitro чувствителност на българските изолати на *B.ceracia complex* към антипсевдомонадни пеницилини, широкоспектърни цефалоспорини, карбапенеми, някои флуорохинолони и TMP/SMX (№№ 81,82,113,137,139,144,150,160,242). За първи път в световната литература са описани проучванията на рисковите фактори за развитие на нозокомиални инфекции, причинени от *B.ceracia complex* за 7-годишен период при голям брой генетично необременени пациенти на възраст от 7 дни до 78 години (№№ 57,69,142,146,161). За първи път в света е доказан нов тип TEM-3 подобен ензим, означен като T-139, продуциран от щамове *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *C.freundii*, изолирани предимно от неонатологична и педиатрична клиника в УМБАЛ-Плевен (11,12). Установено е, че

клонално разпространение и хоризонталния трансфер са основните механизми за неговото разпространение. За първи път в Европа е доказана продукцията на CTX-M-15 широкоспектърна β -лактамаза при изолати на *E.coli* (68,110,225). Доказано е вътреболнично и междуболнично разпространение на множество резистентния и високо вирулентен клон 025b-ST131 *E.coli*, продуциращ основно CTX-M-15 (№ 18).

Научни приноси с потвърдителен характер

Проучена е появата, разпространението и честотата на ESBLs продуциращите ентеробактерии в България в продължение на 8 години. Доказани са 6 различни ESBLs-типове от групите SHV, TEM и CTX-M от клас А при седем вида от семейство *Enterobacteriaceae* (№№ 112,13,18,63,63a,68,110,143,151,154,158,159,174,225,255). Доказано е, че клонално разпространение и хоризонталния трансфер са основните механизми за вътреболнично и междуболнично разпространение на ESBLs в страната (№№ 11,12,13,18,163,174,241,255).

Описан е първият голям вътреболничен взрив в България, причинен от ESBLs-продуциращ множество резистентен *E.coli*, с обхващане на 78 пациенти от 9 отделения за период от една година (73,73a). Проучени са рисковите фактори за колонизация и инфекция на новородени с ESBLs-продуциращи щамове на *K.pneumoniae* (№№ 84,248). Доказана е множествена резистентност при голям брой нозокомиални изолати от родовете *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и *Stenotrophomonas* на фона на 100% чувствителност към polymyxin B (№№ 55,56,59,67,108,140, 164,221,243). Доказано е вътреболнично разпространение на щамове *S.maltophilia* с резистентност към TMP/SMX, който е препарат на избор за лечение на причинените от него инфекции (№ 85). Потвърдена е по-високата активност на ампицилин и гентамицин в сравнение с пеницилин и стрептомицин срещу клинични ентерококови изолати (№№ 41,206,222). Доказано е, че *egm(B)* кодираната модификация на таргетната молекула е основният механизъм за макролидна резистентност при *S.pneumoniae* през 2006-2008 г. (№№ 90,167,250).

Потвърдена е тенденцията за динамични промени във фаготиповата структура на циркулиращите щамове *S.aureus* и нарастване делът на потенциално патогенните фаготипове (№ 29). Потвърдена е високата честота на урогенитална кандидоза при деца с тип-1 диабет и тенденцията към нарастване на етиологичната роля на non-albicans видовете (№ 71,77,232). Потвърдена е бактерицидната активност на 0.2% Zn-хиалуронат срещу *S.aureus* и полирезистентни Грам-отрицателни бактерии (№ 79). Потвърдена е високата антибактериална активност на murigocin при носителство на *S.aureus* (№ 49). Изследван е ефекта на нативния стафилококов анатоксин върху микроорганизмите в огнището на инфекцията при гнойно-възпалителни процеси в лицево-челюстната

област (№ 35).Потвърдена е ролята на фено- и генотипирането за установяване на епидемична връзка при изолати на метицилин-резистентни *S. aureus* (№ 54) и ограничената възможност за използване на фаготипирането с тази цел (№ 123).Потвърдено е, че секвениращият анализ на гените за 16S рРНК позволява определяне на родовата принадлежност на представителите на НФГБ, а секвениращият анализ на гените за *recA*, *gyrB* и *rpoD* протеините осигурява коректна видова идентификация (№№ 165,166,170,252).Извършена е сравнителна оценка на *in vivo* (чревна бримка на заек) и *in vitro* (инхибиране на агрегацията на тромбоцитите) методи за доказване на ентеротоксини при Грам-отрицателните бактерии и е потвърдена по-високата чувствителност и достоверност на *in vivo* метода (№ 93).Потвърдена е по-високата чувствителност на имуофлуоресцентния метод в сравнение с културелния и серологичния методи при доказване на *B.pertussis* и *B.parapertussis* (№ 39).

Научно-приложни приноси

Извършени са сравнителни проучвания на фенотипни и генотипни методи за доказване на ESBLs и е потвърдена добра корелация на получените резултати (№№ 63,63а,135,171,256).Апробирани са различни методи за доказване на резистентност към аминокликозиди (№№ 47,47а, 124) и гликопептиди (№№ 47,47а) при *Enterococcus spp.* Доказано е предимството на агар-скриниращите методи поради тяхната висока чувствителност и достоверност. За първи път у нас е проучена възможността за изолиране на *B.ceracia complex* на селективна хранителна среда (№№ 65,148,227) и възможностите на фенотипните и генотипни методи за идентификация на геномварите на комплекса (№№ 66,80,147,153,237,242,252). Установено е, че фенотипните методи и секвенирането на 16S рРНК разграничават коректно бактериите от *B. ceracia complex* от Лсс-подобните бактерии, но не позволяват идентифициране на всички геномовари на комплекса.Проучена е чувствителността при полирезистентни нозокомиални щамове на *P.aeruginosa* за продължителен период (№№ 67,108,221,243). Доказано е разнообразие във фенотипните механизми на резистентност и нарастване на резистентността към антипсевдомонадните цефалоспорини, карбапенемите и амикацин.За първи път в България е проучено участието на *H. influenzae* type b в етиологията на бактериалния менингит при голям брой деца под 5 години с цел установяване на необходимостта от използване на Hib ваксина (9,10).Проучено е серотиповото разпределение и чувствителността към антибиотици при инвазивни и не инвазивни щамове на *S.pneumoniae*, изолирани от деца преди въвеждане на пневмококовите конюгирани ваксини в България (17,89,91).За първи път е изследвана и анализирана антибактерилната активност на имунопрепаратите Lactogamma-1 и Lactogamma-2 срещу обичайните причинители на инфекции на дихателната и храносмилателната система при недоносени и новородени деца (№ 94).За първи път са изследвани антимикробните свойства на наноразмерни съединения на титановия

диоксид (TiO₂) и на нанокomпозити на титанов диоксид и цинков оксид (TiO₂/ZnO), синтезирани чрез хидролитичен и нехидролитичен зол-метод (№№ 14,15,16,175,176,177). Динамиката на антимикробното действие е оценена чрез конструиране на криви на убиване. Доказан е силно изразен бактерициден ефект на синтезираните чрез нехидролитичен зол-метод съединения. За първи път у нас са извършени сравнителни проучвания на качествени, полуколичествени и количествени методи за доказване на катетер-асоциирана бактериемия (№№ 127,207). Проучени са източниците за колонизация на катетрите, рисковите фактори за развитие на инфекцията, специфичността и честотата на бактериемията при пациентите с различен съдов достъп (№№ 8,126,128,130,146,155, 238). За първи път в страната са проучени възможностите на средата Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) за изолиране на микобактерии от храчка и бронхо-алвеоларен лаваж от пациенти с белодробна туберкулоза (№№ 101,134,157,169,218,240).

Комплексна, качествена оценка на учебно-методическата и преподавателската дейност, ръководство на студенти, докторанти, специализанти

Доц. Средкова разработва учебни програми по Микробиология и вирусология за: Специалност „Медицина“, образователно-квалификационна степен „Магистър“, разработва програми за специалност „Медицинска сестра“ с образователно-квалификационна степен „Бакалавър“, програма за специалност „Акушерка“ с образователно-квалификационна степен „Бакалавър“, програма за специалност „Опазване и контрол на общественото здраве“ с образователно-квалификационна степен „Бакалавър“, програма за специалност „Медицински лаборант“ с образователно-квалификационна степен „Професионален бакалавър“ и програма за специалност „Помощник-фармацевт“ с образователно-квалификационна степен „Професионален бакалавър“. Доц. Средкова ръководи двама докторанти по докторската програма на катедрата. Ръководи голям брой специализанти по микробиология.

Часова лекционна натовареност на доц. Средкова и участието ѝ като екзаминатор в изпитни комисии е голямо и надвишаващо нормативите на МУ-Плевен. Доц. Средкова е уважаван преподавател и вискателен екзаминатор, изградил своя авторитет с годините преподавателска работа в Университета.

Оценка на диагностично-лечебната дейност

Доц. Средкова дм е ръководител на една от най-авторитетните диагностични микробиологични лаборатории в страната. Успяла е да обучи прекрасни сътрудници с много голям опит в диагностичните направления по които работят. През годините се изгражда, като опитен клиничен микробиолог, често търсен за консултации от клиницистите и с голям авторитет в медицинската общност.

Обща оценка за съответствието на кандидата спрямо задължителните условия и задължителните количествени критерии и наукометрични показатели съгласно Регламент за заемане академични длъжности в МУ-Плевен

Доц. Мария Средкова дм надхвърля наукометричните критерии и критериите за учебна активност на МУ- Плевен. Като учен и преподавател тя се е изградила, ръководейки колектива на Катедрата по микробиология, вирусология и медицинска генетика и е доразвила своя талант постигайки отлични резултати в брой и високо качество на публикациите, импакт фактор и достатъчен брой цитации в чужбина и у нас.

Заключение - Доц. Мария Петрова Средкова - Георгиева дм отговаря на задължителните и специфични условия и наукометрични критерии за академична длъжност «ПРОФЕСОР» в МФ на МУ-Плевен, Катедра микробиология, вирусология и медицинска генетика.



Рецензент: проф.д-р Тодор Кантарджиев дмн, мзм