

Рецензия

на научните трудове на доц. д-р МАРИЯ ПЕТРОВА СРЕДКОВА-ГЕОРГИЕВА, дм,
ръководител на Катедра по микробиология, вирусология и медицинска генетика при
Медицински факултет, Медицински университет - Плевен за участие в конкурс за
академичната длъжност "Професор"

Рецензент: проф. д-р Иван Гергов Митов, дмн., Ръководител Катедра по медицинска
микробиология при Медицински университет – София

В обявения в ДВ бр.13/14.02.2012 г. конкурс за професор по микробиология за нуждите на Катедрата по микробиология, вирусология и медицинска генетика при МФ-МУ-Плевен се е явил един кандидат - д-р Мария Петрова Средкова-Георгиева, дм.

Доц. Средкова е родена през 1949 г. в с. Дорково, Пазарджишка област. През 1972 г. завършва Висш медицински институт-София, след което постъпва като ординатор в Токсикологична лаборатория, Хигиенно-епидемиологична инспекция - Плевен. Преминава през всички стъпала на професионално развитие. След успешно издържан конкурс през 1975 г. е назначена в новосформираната катедра по микробиология при ВМИ-Плевен където работи до 1980 г. През 1980 придобива медицинската специалност „Микробиология”. Впоследствие до 1991 г. е Ръководител на Микробиологична лаборатория в Хигиенно-епидемиологична инспекция – Плевен. Натрупаният преподавателски и професионален опит е високо оценен и през 1992 г. д-р Средкова е избрана за доцент в Катедрата по микробиология и вирусология при ВМИ-Плевен където работи и понастоящем. През 1994 г. е избрана за Ръководител на катедрата. През 2001 г. университетското звено прераства в Катедра по микробиология, вирусология и медицинска генетика под ръководството на доц. Средкова. От 2004 и до момента доц. Средкова заема водеща позиция в университетското ръководство като Заместник Ректор по научно-изследователската дейност. През 2008 г. придобива специалност по Обществено здраве и здравен мениджмънт.

Членува в редица национални и международни научни и професионални дружества: Съюз на учените в България, Българско научно дружество по микробиология, Българска асоциация на микробиолозите (Зам. Председател), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Chemotherapy. Два мандата е член на Специализирания научен съвет по Микробиология, вирусология и имунология при ВАК. Член е на редакционните колегии на списание „Инфектология” и на „Journal of Biomedical and Clinical Research” (Зам. гл. редактор). Владее писмено и говоримо английски и руски езици.

В трудови си път доц. Средкова се изгради като общопризнат високо уважаван специалист от национално значение в областта на клиничната микробиология, опитен преподавател и изявен изследовател в медицинската микробиология.

В конкурса Доц. Средкова участва със 118 научни труда (дисертация, хабиталиционен труд, статии в пълен текст, монографии), които приемам за рецензиране както следва:

- | | |
|--|---------------------|
| - Автореферат от дисертация за придобиване научната степен “Доктор” | – 1 |
| - Рецензирана монография (хабитационен труд изискван от Правилника за приложение на ЗРАК) | – 1 |
| - Статии в научната периодика | – 114 |
| - в български списания – | – 73 |
| - в чуждестранни списания с импакт фактор (ИФ) | – 8 с общ ИФ 15,323 |
| - в чуждестранни списания без ИФ | – 2 |
| - в български списания с ИФ | – 1 с ИФ 0,204 |
| - в сборници от научни форуми | – 25 |
| - Глави от монографии | – 2 |

Доц. Средкова представя в конкурса доказателства за:

- Участие в национални и международни научни прояви – 137 (56 в международни и 81 в национални форуми)
- Рационализации – 1
- Ръководител на докторанти – 2
- Съавтор в написване учебни помагала – 4
- Участие в научни проекти – 7 международни и 4 университетски

Трябва да се отбележи, че резултатите от изследванията на доц. Средкова са публикувани в престижни списания с висок ИФ: Bulletin of the World Health Organization, International Journal of Infectious Diseases, Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, International Journal of Antimicrobial Agents, Journal of Chemotherapy и др. Постигнатият общ ИФ е значителен - 15,527. Трудовете са оценени високо от научната общност като са цитирани общо 72 пъти: 29 бр. статии са цитирани 40 пъти от български автори и 10 бр. статии - 32 пъти от чуждестранни изследователи. С тези наукометрични показатели доц. Средкова покрива и надхвърля изискванията на Правилника на МУ-Плевен за приложение ЗРАС. Много добро впечатление прави изискването на МУ-Плевен за разработване на хабилизационен труд за участие в конкурс за академичната длъжност професор. Разработеният от доц. Средкова монографичен труд върху терапевтично проблемните ентерококи сумира резултатите от многогодишна изследователска дейност и е ценно помагало за всеки клиничен микробиолог и за клиницисти, които в ежедневната практика се сблъскват с инфекциите, причинени от тези бактерии.

Анализът на трудовете според участието на автора показва, че доц. Средкова е единствен автор в 9, първи автор в 30 и втори – в 34 статии, което е показател за водеща и съществена роля в осъществяване на научните изследвания. След защитата на докторската си дисертация през 1987 г. публикува 54 труда, което е свидетелство за възходящото ѝ научно развитие. Като цяло наукометричните показатели представят кандидата като утвърден учен със съществен принос за развитието на микробиологията в областта на хуманна медицина.

Научно-изследователската дейност на доц. Средкова се отличава с ясно изразена концентрация върху значими за медицинската наука и практика проблеми на клиничната микробиология както следва:

1. Проучвания върху бактериалната флора на дарителска майчина кърма.
2. Проучвания върху етиологичната роля, фенотипни и генотипни характеристики, фактори на вирулентността и механизми на резистентност на медицински значими бактерии.
3. Проучвания върху резистентността при клинични изолати от различни групи бактерии.
4. Изследвания върху етиологията на различни инфекции.
5. Проучване на антибактериалната активност на нови биопрепарати и химични субстанции.
6. Проучвания върху вътреболничните и епидемично разпространяващи се инфекции.

В работата по посочените научни направления са постигнати значителни оригинални, потвърдителни и приложни приноси, най-значимите от които могат да се представят в следния обобщен вид:

1. Постигнати са съществени оригинални и приложни приноси при мащабните изследвания върху бактериалната флора на дарителска майчина кърма. Този проблем е бил цел на докторската дисертация (2), статии 3,4,5,6,7,24,32,33,34 и научни прояви (НП)179,180,181,182,183,260.

- За първи път в страната са изследвани 2700 проби дарителска кърма и е установен спектъра на контаминанти, резултати които могат да бъдат използвани за изработване на национален стандарт за микробната чистота на дарителската кърма.

- За първи път в страната са установени източниците на бактериално замърсяване на дарителската кърма чрез определяне на фаготиповата и серотиповата характеристики на изолатите на *S.aureus* и *P.aeruginosa*. Определена е видовата и термичната резистентност на контаминантите.
- Проучен е бактериостатичният ефект на кърмата върху психрофилните бактерии.
- Важен принос от приложен характер е разработеният културелен метод за изследване на кърмата, признат за рационализация. Методът е внедрен в Млечна банка при Комплекса за детско хранене в София.
- Проучено е влиянието на различни методи на съхраняване върху жизнената дейност на микроорганизмите и бактериостатичната активност на майчината кърма и са предложени подходящи методи за кратко- и дългосрочно съхраняване на дарителската кърма.

2. Значителна част от изследванията и приносите са свързани с изучаване етиологичната роля, видовата идентификация, антибиотичната чувствителност и резистентност на ентерококите (1, 36, 40, 41, 44, 45, 47, 47а, 60, 72, 75, 75а, 87, 97, 98, 99, 99а, 107, 109 и НП 124, 129, 136, 152, 178, 203, 204, 206, 213, 222).

- Проведено е най-мощното изследване на медицински значимите ентерококи у нас. Потвърдени са характерните за развитите страни тенденции в епидемиологията на ентерококовите инфекции с нарастване на тяхната честота, особено при пациентите с тежко протичащи основни заболявания. Нараства дела на нозокомиалните инфекции, причинени от *E. faecium* и резистентността им към антибиотиците с антиентерококова активност.
- В проучвания върху голям брой изолати (755) от различни клинични материали е установено превалирането на *E. faecalis* (85.4%). Тревожни са данните за нарастващата роля на *E. faecium* при септичните състояния (35.3%).
- В проучванията на резистентността върху 812 щамове е установена висока честота на резистентност към пеницилини при *E. faecium* и незначителна при *E. faecalis* от човешки и животински произход – важен резултат, показващ необходимостта от диференциране на изолатите, което нерядко се пропуска в рутинната практика. При около 50% от изолатите е доказано високо ниво на резистентност едновременно към гентамицин и стрептомицин, което изключва възможността от постигане на синергистичен ефект с инхибиторите на синтеза на клетъчната стена. Установено е стабилизиране на резистентността към гентамицина, но нарастване над 20 пъти на резистентността към флуорохинолони през последните 15 години. Надзора на резистентността към ванкомицина - антибиотика пазен като средство на избор при MRSA не доказва наличие на резистентни щамове от човешки или животински произход. Потвърдена е по-високата активност на комбинацията ампицилин – гентамицин в сравнение с пеницилин – стрептомицин. 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.

3. Значими приноси са постигнати в проучванията върху фенотипните и генотипни характеристики на *Burkholderia ceracia complex* (Bcc) и други проблемни бактерии от групата на НФГБ (№№ 55, 56, 57, 59, 65, 66, 67, 69, 80, 81, 82, 85, 108, 113 и НП 137, 139, 140, 142, 144, 146, 147, 148, 150, 153, 160, 164, 165, 166, 170, 221, 227, 237, 242, 243, 246, 252)

- За първи път в света чрез полифазен идентификационен анализ са проучени голям брой изолати на *B.ceracia complex* от генетично необременени пациенти (нестрадащи от муковисцидоза), които не принадлежат към известните геномовари и са отделени в нова Bcc група - тип АТ.
- Установена е необичайно висока в сравнение с високоразвитите страни *in vitro* чувствителност на българските изолати на *B.ceracia complex* към антипсевдомонадни пеницилини, широкоспектърни цефалоспорини, карбапенеми, някои флуорохинолони и TMP/SMX.

- За първи път в света са проучени 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.

- Установено е, че фенотипните методи и секвенирането на 16S рРНК разграничават коректно бактериите от *B. ceracia complex* от *Bcc*-подобните бактерии, но не позволяват идентифициране на всички геномовари на комплекса.

- Доказана е множествена резистентност при голям брой нозокомиални изолати от родовете *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и *Stenotrophomonas* на фона на 100% чувствителност към polymyxin B. Установено е разнообразие във фенотипните механизми на резистентност при нозокомиални щамове на *P. aeruginosa* и нарастване на резистентността към антипсевдомонадните цефалоспорини, карбапенемите и амикацин. 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.

- 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 могат да се използват успешно за видова идентификация.

4. Оригинални приноси могат да се отбележат в изследванията върху широкоспектърните β -лактамази (ESBLs) на ентеробактериите (№№ 11, 12, 13, 18, 63, 63а, 68, 73, 73а, 84, 110, 143, 151, 154, 158, 159, 163, 174, 225, 241, 248, 255)

- 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*. 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. За първи път в Европа е доказана продукция на CTX-M-15 широкоспектърна β -лактамаза при изолати на *E. coli*.

- Доказано е, че клоналното разпространение и хоризонталния трансфер са основните механизми за вътреболнично и междуболнично разпространение на ESBLs в страната. Описан е първият голям вътреболничен взрив в България, причинен от ESBL-продуциращ множествено резистентен щам *E. coli*, с обхващане на 78 пациенти от 9 отделения за период от една година. Доказано е вътреболнично и междуболнично разпространение на множествено резистентния и високо вирулентен клон O25b-ST131 *E. coli*, продуциращ основно CTX-M-15.

Проучени са рисковите фактори за колонизация и инфекция на новородени с ESBLs-продуциращи щамове на *K. pneumoniae*.

5. Приноси при изследванията на енттеротоксините при Грам-отрицателните бактерии (№№ 93 и НП 184, 188).

- За първи път в България са проведени обширни проучвания върху продукцията на енттеротоксини при различни Грам-отрицателни бактерии (*E.coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *P.aeruginosa*, НАГ-вибриони), изолирани от фецес, урина и различни обекти от външната среда, с което се създава представа за разпространението на енттеротоксигенни щамове в страната. *In vitro* чрез активиране на агрегацията на тромбоцитите и *in vivo* на модел чревна бримка на заек) е установено за първи път в света активиране на аденилциклазата от щамове *S.sonnei* и *S.boydii* 14, което е принос към познанията за патогенезата на диарийния синдром. Доказва се по високата чувствителност на *in vivo* метода.

6. Проучвания върху вътреболничните и епидемично разпространяващите се инфекции (№№ 9, 10, 17, 26, 27, 28, 51, 60, 69, 74, 84, 86, 87, 89, 91, 111 и НП 155, 156, 189, 191, 194, 196, 212, 223, 228).

- С важно значение за практиката са проследяванията на ВБИ в рисковите отделения на университетската болница. Установени са основните фактори за предаване на инфекцията и са създадени подходи за ефективна превенция.
- Проведени са микробиологични и епидемиологични проучвания при бактериалната дизентерия, хранителните токсикоинфекции, някои респираторни инфекции и хепатит В. Изведени са особеностите в етиологичната структура, източниците и механизмите на пренасяне на инфекцията, резултати подпомагащи организирането на практически мероприятия за ограничаването им.
- Потвърдена е по-високата чувствителност на имунофлуоресцентния метод в сравнение с културелния и серологичния методи при доказване на *B.pertussis* и *B.parapertussis*.
- За първи път в България е проучено участието на *H.influenzae* тип b в етиологията на бактериалния менингит при голям брой деца под 5 години, както и серотиповото разпределение и чувствителността към антибиотици при инвазивни и не инвазивни щамове на *S.pneumoniae* с цел установяване на необходимостта от въвеждане на Hib и пневмококови конюгирани ваксини.

6. Приноси в проучванията върху одонтогенната инфекция (№№ 20, 23, 35, 38, 190, 192, 193, 198).

- За първи път в страната са проведени задълбочени проучвания върху етиологията на инфекциите на околозъбните тъкани: абсцеси, флегмони, остеомиелити, следекстракционни алвеолити, перикоронарити, кисти, синусити и сиалоаденити. 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. Направени са полезни за практиката изводи за най-вероятните причинители на различните форми и локализации на възпалителния процес.

7. Приноси в проучванията върху катетър-асоциирана бактериемия (№№ 10, 126, 127, 128, 130, 146, 155, 207, 238).

- За първи път у нас са извършени сравнителни проучвания на качествени, полуколичествени и количествени методи за доказване на катетър-асоциирана бактериемия.
- 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. Приноси в проучванията на антибактериалната активност на биопрепарати и химични субстанции (№№ 14, 15, 16, 35, 49, 79, 94 и НП 175, 176, 177).

- С приложно значение са изследванията върху антибактериалната активност на имунопрепаратите Lactogamma срещу обичайните причинители на инфекции на дихателната и храносмилателната система при недоносени и новородени деца, както и ефекта на стафилококовия анатоксин при гнойно-възпалителни процеси в лицево-челюстната област.
- За първи път са изследвани антимикробните свойства на наноразмерни съединения на титановия диоксид (TiO_2) и на нанокомпозити на титанов диоксид и цинков оксид (TiO_2/ZnO), синтезирани чрез хидролитичен и нехидролитичен зол-метод. Установен е изразен бактерициден ефект на синтезираните чрез нехидролитичен зол-метод съединения.

- Потвърдена е бактерицидната активност на 0.2% Zn-хиалуронат срещу *S.aureus* и полирезистентни Грам-отрицателни бактерии, и високата антибактериална активност на *murīrocin* при носителство на *S.aureus*.

Като цяло научните направления и постигнатите приноси в изследванията имат висока научна стойност и са от важно значение за контрола на инфекциите в болничните заведения и в обществото. Те са научната база за оптимизиране рационалното приложение на антимикробните лекарствени средства и за контрола на инфекциите в клиниките на университетската болница и лечебните заведения в страната.

Наред с обемната научна и диагностична дейност, доц. Средкова провежда мащабна преподавателска дейност – неотменимо условие за участие в конкурса. Тя изнася лекционните курсове по микробиология със студенти медици на български и английски, както и на студентите от Медицинския колеж и във Факултета по здравни грижи. Годишната ѝ учебна натовареност варира през последните години между 567 и 637 уч.ч. – значително по-висока от изисквания в университета норматив за хабилитираните преподаватели. Разработва учебните програми за провежданите курсове.

Доц. Средкова ръководи докторанти, което също така е важна предпоставка за придобиване званието професор. Един от нейните докторанти защити върху важен за науката и университетската болница проблем - *V.serasia* и причиняваните от този бактерия ВБИ. Понастоящем ръководи докторантурата на асистент, което е гаранция за успешно развитие кадровия потенциал на катедрата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доц. Средкова е позната като уважаван и висококвалифициран учен и специалист в областта на клиничната микробиология с изучаване етиологията на значими за обществото и лечебните заведения причинители на инфекции, тяхното разпространение, свойства на причинителите и резистентността им към използваните антимикробни средства. Резултатите от изследванията имат важна стойност за разработване мерките за рационално приложение на антибиотиките и за контрола на инфекциите. Значението на постигнатите научни приноси личи от публикации в престижни международни списания с постигнат висок импакт фактор и от значителния брой цитирания от български и чуждестранни изследователи. По наукометрични показатели продукцията на доц. Средкова надхвърля значително изискванията заложи в Правилника на МУ-Плевен за приложение ЗРАС. Всичко това ми дава основание убедено да гласувам за присъждане академичната длъжност „Професор” на доц. д-р Мария Петрова Средкова-Георгиева.

РЕЦЕНЗЕНТ:



(Проф. д-р И. Митов, дмн)

10.05.2012 г.