

Рецензия за ОНС „Доктор“**РЕЦЕНЗИЯ**

от Проф. Д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дм, дмн, мзм

.....
(акад. дл., име, презиме, фамилия, н.ст. – научна организация)

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
 професионално направление 4.3. Биологически науки
 докторска програма *Микробиология*

Автор: Д-р Андреана Христова Ангелова**Форма на докторантурата:** редовна**Катедра:** Медицинска микробиология и имунология „Проф. д-р Елисей Янев“, Медицински факултет, Медицински университет - Пловдив**Тема:** „Приложение на мултиплексен PCR за етиологична диагностика на остри респираторни инфекции в педиатрията“**Научни ръководители:**

Доц. Д-р Мария Василева Атанасова, дм; Катедра по Медицинска микробиология и имунология „Проф. д-р Елисей Янев“, МФ, МУ-Пловдив

Проф. Д-р Радка Тодорова Комитова, дм; Катедра по Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МФ, МУ-Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторантаПредставеният ми на електронен носител **комплект материали** включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- Автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- Нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- Заповед № Р-2359/17.12.2021 г. за зачисляване в докторантура
- Заповед № Р-2059/24.04.2025 г. за провеждане на изпит докторантски минимум по специалността и Протокол за издържан изпит
- Протокол №5/06.06.2025 г. от разширен катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- Заповед № Р-3241/24.06.2025 г. за отчисляване с право на защита

- Дисертационен труд
- Автореферат
- Списък на научните публикации по темата на дисертацията
- Копия на научните публикации
- Списък на участията в научни форуми
- Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

Докторантката е приложила три публикации, свързани с дисертационния труд и публикувани в реферирани научни списания с импакт-ранк (SJR) по Scopus и в квантил Q4.

Представеният ми комплект материали е в **пълно съответствие** с чл.70 (1) от I. Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ-Пловдив от Правилника на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г.

2. Кратки биографични данни за докторантката

Д-р Андреана Ангелова завършва медицина в Медицински университет – Пловдив през 2017 г. От февруари 2019 г., след успешно издържан конкурс, д-р Ангелова е назначена за асистент към Катедрата по микробиология и имунология „Проф. Д-р Елисей Янев“ при Медицински университет – Пловдив, където преподава на български и на английски език на студенти по медицина, дентална медицина и фармация. Паралелно с това, от юни 2020 г. започва специализация в Лабораторията по микробиология към УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД-Пловдив, където след успешно полагане на изпит по специалност клинична микробиология през декември 2024 г. работи и до момента.

Научната и професионалната дейност на д-р Ангелова е насочена както към класическата, така и към бързата лабораторна диагностика на инфекциозните заболявания посредством молекулярно-генетични методи. От декември 2021 г. тя става редовен докторант към Катедрата по микробиология и имунология „Проф. Д-р Елисей Янев“ при МУ-Пловдив. За своята докторантура се насочва към тема с висока значимост за общественото здраве – острите респираторни инфекции в детска възраст и оптимизация на тяхната етиологична диагностика чрез мултиплексна полимеразна верижна реакция.

Резултатите от научно-изследователската си дейност д-р Ангелова се стреми да публикува в реномирани български и международни научни списания (индексирани в Scopus и Web of Science). Участва активно в научни проекти на университетско и национално ниво, както и в национални и международни научни форуми.

Член е на Българския лекарски съюз (БЛС), Българската асоциация на микробиолозите (БАМ) и Европейското дружество по клинична микробиология и инфекциозни болести (ESCMID).

Владее английски език (ниво C1) и немски език (ниво B1).

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Острите респираторни инфекции (ОРИ) в детската възраст са сериозно предизвикателство пред здравеопазването, поради високата им честота и факта, че са основна причина за хоспитализация на деца в развитите страни. Те са отчетени глобално и като първостепенна причина за смъртност при децата, когато засягат долните дихателни пътища. Припокриващите се симптоми, предизвикани от разнообразните причинители на ОРИ (вируси, бактерии) силно затрудняват диагностиката, основаваща се единствено на клиничната картина и само лабораторните методи могат коректно да идентифицират етиологичния агент. Ранното поставяне на точна диагноза е от решаващо значение за навременно включване на антибактериална/антивирусна терапия и оптимизиране изхода от заболяването. Такава диагностична бързина днес се осигурява с навлизане на молекулярно-генетичните техники в микробиологичната практика – предмет на научния труд на докторантката. Нейното проучване върху детска популация с ОРИ, основано на приложението на мултиплексна полимеразна верижна реакция (mPCR), е особено актуално в **научен план**, тъй като (в сравнение с рутинните култивационни техники) методиката позволява разкриване на по-широк спектър патогени (вкл. труднокултивируеми и бавно растящи бактерии и множество вируси), както и доказване на значителен брой коинфекции. Това очертава картината на разпространение на причинителите на ОРИ в детска възраст в региона. Актуалността на проучването в **научно-приложен план** се изразява в бързината на метода (около час до резултата), откриването на гени на антимикробна резистентност (важно за емпиричната терапия) и предлагания от докторантката примерен диагностичен алгоритъм за педиатрите, което е изцяло в помощ на клиничния лекар при взимане на терапевтични решения. Съпоставянето с рутинните микробиологични техники изтъква както предимствата на mPCR, така и взаимнодопълващата се роля на двата метода при поставяне на етиологична диагноза и определяне на антимикробната чувствителност.

4. Познаване на проблема

Както личи от литературния обзор, докторантката е запозната в дълбочина с актуалното състояние на проблема, който представляват ОРИ за детската възраст и конкретно тяхната лабораторна диагностика. Тя е разгледала характерните етиологични агенти на респираторни инфекции за всяка от анатомичните области на дихателния тракт, диагностичната стойност на отделните клинични материали за идентификация на причинителите и релевантността на наличните методи за микробиологична диагноза. Приведени са съвременни литературни

източници и е видно умението на докторантката за творческа оценка на научната литература, на базата на която логично са изведени целите и задачите на дисертационния труд.

5. Методика на изследването

Научното проучване е фокусирано върху ролята на мултиплексната полимеразна верижна реакция за бърза и прецизна идентификация на причинители на ОРИ. Използвани са два панела mPCR – за горни и долни дихателни пътища (Respiratory panel и Pneumonia panel plus на BioFire). Същевременно, с цел съпоставяне, са приложени и: рутинни култивационни методи, идентификация чрез масспектрометрия (MALDI-TOF MS) и фенотипни методи за определяне на антимикробна чувствителност. Докторантката е отлично запозната с посочените методи и тяхното приложение, като лично е участвала в извършените изследвания на таргетните групи пациенти. Считам, че избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Ангелова обхваща 131 страници (с библиография и приложения). Структуриран е в раздели, съгласно приетите правила.

Въведението и литературният обзор (общо 26 страници) показват задълбочено познаване на темата ОРИ в детска възраст и актуалното състояние на тяхната микробиологична диагностика. Подробно е представен етиологичният спектър на патогените, причиняващи инфекции на горните и долните дихателни пътища. Подчертана е водещата роля, особено за горен респираторен тракт, на вирусите, чиято детекция понастоящем става най-бързо и коректно чрез молекулярно-генетични техники. Цитирани са както редица международни проучвания, така и български източници и е обоснована необходимостта от провеждане на проучването.

Целта на дисертационния труд е формулирана коректно, а за постигането и са поставени 5 логически свързани задачи.

В раздел „*Материали и методи*“ (12 страници) е представена схема на дизайна на проучването, проведено за период от 5 години (2019-2023г.). Единиците за наблюдение, със съответни включващи и изключващи критерии са общо 204 деца от 0 до 18 г., а клиничните материали, получени от тях, са 144 назофарингеални секрети и 60 материали от долни дихателни пътища. Докторантката е приложила и разработен от нея фиш-заявка за молекулярно-генетичен анализ, подаван от лекуващия лекар, със съответно отразени клинични и параклинични данни на пациента. Всички материали са изследвани паралелно с

рутинни микробиологични методи (директна микроскопия, култивиране, идентификация чрез маспектрометричен анализ MALDI-TOF MS и ин-витро методи за определяне на антимикробна чувствителност) и молекулярно-генетичната методика mPCR с Filmarray Respiratory Panel за носогърлени секрети, респ. Filmarray Pneumonia panel plus – за материали от долни дихателни пътища. Получените резултати са анализирани с богат набор статистически методи в отговор на поставените задачи 1-4. Във връзка със задача 5 докторантката е изготвила примерен диагностичен алгоритъм, който да послужи на клиничния лекар-педиатър за подпомагане бързата етиологична диагностика на ОРИ в детска възраст.

Разделите „Собствени резултати“ и „Обсъждане“ са обединени и представени общо на 54 страници, с което се улеснява възприемането и оценката на този съществен текст, тъй като след резултатите от всяка задача непосредствено следва тяхното тълкуване. Разделът е много добре структуриран, резултатите са изложени стегнато и последователно – по реда на поставените задачи и онагледени с достатъчно таблици, фигури и графики. След всяка отделна задача следва анализ, дискусия на получените данни и обобщение. Направени са множество паралели с данни от най-актуалната научна литература и са потърсени причините за наличните прилики и различия в получените резултати. Очертани са и възможностите за приложение на mPCR метода в клиничната практика.

Изводите произтичат непосредствено от резултатите и логически следват целта и задачите на проучването. Те резюмират качествата на метода mPCR в съпоставка с рутинните микробиологични изследвания на материали от ОРИ при деца. По-важните от тях включват: подчертано високия процент позитивни резултати – 80.4%, получени с mPCR при изследване на деца с ОРИ; значителния дял на полимикробна етиология на ОРИ - 35% от позитивните проби от горни дихателни пътища, съотв. 55% - от долни дихателни пътища; преобладаването на вируси (в 79%) в пробите от ГДП, съотв. на бактерии (71%) в пробите от ДДП. Важно за клиничната практика е доказването с mPCR на вирусна моноинфекция, с което става излишно приложението на антибиотици при конкретните пациенти. Детекцията с mPCR на гени на антимикробна резистентност в случаите с доказана бактериална инфекция прави метода особено полезен при назначаване на емпирична антибиотична терапия. Заслужава да се отбележи и изводът, визиращ ограниченията на метода mPCR относно присъствие на витални микроорганизми, поради което внедряването му в диагностиката макар и препоръчително (особено в спешен порядък), не следва да отменя културелното микробиологично изследване.

Книгописът съдържа 210 литературни източника на английски език, от които 10 са на български автори. Предвид факта, че внедряването на mPCR метода в диагностичната практика датира отскоро, почти 40% от източниците са подбрани от последните 5 години.

Дисертационният труд е написан на висок научен стил и литературен български език. Всички стилистични и терминологични неточности, забелязани от научните ръководители и рецензентите, бяха своевременно коригирани от докторантката.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

В дисертационния труд могат да бъдат оформени 7 на брой приноси. Два от тях са с оригинален характер – за първи път на регионално ниво с mPCR е установен широкият етиологичен спектър на причинителите на ОРИ при деца; проучването, проведено по време на COVID-19 пандемията, позволи да се оцени ролята на новопоявилите се SARS-CoV-2 в заболяемостта от ОРИ при деца. Два от приносите са с потвърдителен характер, а три – с приложен, от които се откроява предложението от докторантката практически алгоритъм за използване на mPCR с цел - оптимизиране на диагностичния процес при установяването на етиологията на ОРИ при деца.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Д-р Ангелова прилага 3 пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд, които са реферирани в международна база данни (квартил Q4). И в трите публикации докторантката е първи автор, което доказва водещата и роля в подготвянето на научното съобщение. Две от статиите са получили до момента общо 3 цитирания, което подчертава тяхната актуалност.

Резултати от дисертационния труд са представени и на 7 национални и 7 международни научни форума. Освен това д-р Ангелова е взела участие и в един вътреуниверситетски (като водещ изследовател) и в два национални научни проекта.

9. Лично участие на докторантката

Дисертационният труд е лично дело на докторантката и е базиран на прецизно проведените от нея изследвания. Задълбоченият систематичен подход в научното проучване, проведено от д-р Ангелова, намира израз в ясното формулиране на научната теза и получаване на достоверни резултати, от които са изведени релевантни изводи и приноси.

10. Автореферат

Авторефератът е структуриран съобразно изискванията. Неговото съдържание отговаря напълно на дисертационния труд. Обхваща 64 страници, в които са обобщени най-важните

изследвания, резултати, дискусии и изводи по научната тема, със съответното онагледяване с таблици и фигури.

11. Критични забележки и препоръки

Препоръчвам да продължи популяризирането на резултатите в журнални издания с академична редколегия.

12. Лични впечатления

Колегите от гилдията споделят отлични впечатления за докторанта.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Представените резултати позволяват бъдещо развитие и обогатяване на знанията в тази насока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, отразени в Правилника на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Андреана Ангелова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Медицинска микробиология, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на д-р Андреана Христова Ангелова в докторска програма по **Микробиология**.

Рецензент:

Мис.ф.д.р. Тодор Камбурчиев

(ак. дл., име и фамилия, н. ст.)

Залчено на основание
Чл.5 §1, 6. "В" Регламент (ЕС)2016/679