

До членовете на научно жури
Определено със Заповед № 3-290/ 19.09.2016 г.
на Изпълнителния директор на СБАЛ по онкология-ЕАД

РЕЦЕНЗИЯ

от
ПРОФ. Д-Р ИВА СТЕФАНОВА ХРИСТОВА, Д.М.Н.
НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

По конкурс
за заемане на академичната длъжност ПРОФЕСОР
в област на висше образование 7 „Здравеопазване и спорт”
профессионален направление 7.1. Медицина и научна специалност „Онкология”

за нуждите на Лаборатория по микробиология
на СБАЛ по онкология-ЕАД София

обявен в ДВ бр. 41/ от 31.05.2016 г.

с единствен кандидат
ДОЦ. Д-Р СТЕФАНА ДОНЕВА СЪБЧЕВА, Д.М.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси и общи публикации с доц. Събчева.

КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

Доц. Стефана Събчева е възпитаник на Висшия медицински институт в гр. Санкт-Петербург, където завършва медицина с отличен успех през 1983 г. До 1989 г. специализира микробиология в Медицинска академия, София. След успешно положени

изпити, придобива специалност микробиология. Работи като микробиолог в Първа АГ болница „Тина Киркова”, София, а от 1987 г. в СБАЛ по онкология – първоначално в лабораторията по имунология и вирусология, а от 1989 г. в лабораторията по микробиология. Именно в лабораторията по микробиология на СБАЛ по онкология, доц. Стефана Събчева се развива възходящо и успешно като учен и специалист.

През 2000 г. започва докторантura в Националния център по заразни и паразитни болести, която завършва през 2003 г. със защита на дисертационен труд върху фено- и генотипните характеристики на бета-лактамази с разширен спектър в клинични щамове *Enterobacteriaceae*, изолирани от онкологично болни. Проучва общо 2746 щама с различни методи за определяне на бета-лактамази, изследва разпространението на щамовете, продуциращи бета-лактамази с разширен спектър, разработка и въвежда фенотипен метод за определянето им.

През 2010 г. е избрана за доцент в СБАЛО към лабораторията, която оглавява от 2001 г. Към момента доц. Събчева има повече от 6 години стаж като доцент, което напълно удовлетворява изискванията на ЗРАС в Р. България.

Доц. Събчева има множество специализации в чужбина във водещите лаборатории на Франция, Русия, Япония. Това са курсове и индивидуални обучения по: имунология на туморите, инфекции при раково болни с неутропения и аплазия, характеризиране на бета-лактамази, изследване на гени, кодиращи бета-лактамази с разширен спектър, плазмидно-медиирани 16S rРНК метилази и хинолонова резистентност при Грам-отрицателни бактерии. Всички те са стабилната база, върху която доц. Събчева стъпва, развива и надгражда, за да се превърне в настоящия момент в един от водещите български специалисти в областта на фено- и генотипната характеристика на бактериалната резистентност.

Доц. Събчева е уважаван член на престижни научни организации – Европейското дружество по клинична микробиология и инфекциозни болести, Европейската асоциация за ракови изследвания, Българската асоциация на микробиолозите, Българското дружество по онкология, Съюза на учените в България.

НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

В конкурса доц. Събчева представя автореферат от дисертационен труд за научната и образователна степен “Доктор” и 133 научни труда, разпределени както следва:

- Публикации на английски език 24 бр., от които 10 в издания с импакт фактор (ИФ) с общ ИФ **27,496**.
- Публикации на български език – 37 бр., от които една е самостоятелно написана глава в монография
- Научни трудове, изнесени на чуждестранни научни форуми – 24 бр., от които 4 с публикувани резюмета в списания с импакт фактор с общ ИФ **16,634**
- Научни трудове, изнесени на национални научни форуми – 48 бр.

Трябва да се отбележи, че 30 бр. от публикациите на доц. Събчева не са рецензиирани: не са включени в нейната дисертация и в конкурса за доцент. На 18 от тях тя е първи автор. Това удовлетворява напълно изискванията за придобиване на академичната длъжност „професор“ според Правилника на СБАЛО-ЕАД.

Резултати от изследванията на доц. Събчева са публикувани в изключително престижни списания с висок ИФ: Eurosurveillance, Journal of Infection and Chemotherapy, Journal of Chemotherapy, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Clinical Microbiology and Infection, Biotechnology and Biotechnological Equipment.

Трудовете са оценени като значителни от научната общност, за което свидетелства огромният брой техни цитирания – общо 154 цитации само в базата Scopus и отделно 48 в български списания дпоред справката на Централната медицинска библиотека на МУ-София .

Анализът на трудовете според участието на автора показва, че доц. Събчева е **първи или самостоятелен автор на 93 (70%) от научните си трудове** (52 на български и 41 на английски език), втори автор – на 26 (20%), трети и следващ автор – на 14 (10%). Подобна научна активност не се случва често. Тя е илюстрация на активната, водеща роля на доц. Събчева в научните изследвания и на способността ѝ да

анализира резултатите и да ги представя на научната общественост по един достоен начин.

В конкурса доц. Събчева представя и участие във внедрена рационализация на комплексен антибактериален метод за профилактика на следоперативните възпалителни усложнения при лечението на коло-ректалния карцином.

Доц. Събчева е била ръководител или участник в научни проекти, оценени като значими и финансиирани от Националния Фонд за научни изследвания към МОН.

Обобщени всички тези факти убедително доказват, че доц. Събчева е изключително активен, с познания и възможности, теоретично и практически подготвен учен с утвърдена международна репутация.

Основни научни направления

Основната насока в научно-изследователската дейност на доц. Събчева са инфекциите при онкологично болните.

Две главни направления в научно-изследователската дейност се очертават:

1. *Проучвания върху механизмите на бактериалната резистентност към бета-лактами, аминогликозиди и хинолони, широко използвани при лечението на болните със злокачествени новообразувания.*
2. *Характеристика на бактериалните патогени, водещи причинители на инфекции при онкологично болните.*

Основни научно-теоретични приноси

В изследванията си доц. Събчева е постигнала съществени научни приноси: уникални за България и едни от първите в света проучвания върху механизмите на антибактериалната резистентност, които са приети с респект от международната научна общност.

- За първи път в света доц. Събчева описва аминогликозид-модифицирация ензим ANT(4')-Iib ($4'$ -O-аденилилтрансфераза) в щам *Pseudomonas aeruginosa*, който инактивира чрез модифициране амикацина и тобрамицина, но не и гентамицина, нетилмицина и дикемицина, доказва предимно хромозомната му локализация в транспозон с гени на множествена резистентност.

- Сред първите в света са проучванията на доц. Събчева върху плазмидно-медираната хинолонова резистентност в щамове *Citrobacter freundii*. Тя доказва хромозомни гени, кодиращи QnrB протеина, който детерминира хинолонова резистентност, в ATCC щамове *Citrobacter* spp. от предантибиотичната ера и в български щамове *Citrobacter freundii*, установява, че те съставляват 70% от ESBL-позитивните щамове *Citrobacter freundii*.

- Отново сред първите в света са изследванията на доц. Събчева върху плазмидно-медираната хинолонова резистентност, детерминирана от AAC($6'$)-Ib-cr ацетилтрансферазата в български щамове от сем. *Enterobacteriaceae* и установяването на огромна част (над 60%) от ESBL-позитивните ентеробактерии при онкологично болните като носители на този ензим, който инактивира амикацина, тобрамицина, нетилмицина и канамицина, около половината от които са с модификация, която допълнително инактивира ципрофлоксацина и норфлоксацина.

- Сред първите в света са молекулярно-биологичните проучвания на доц. Събчева върху пан-аминогликозидната резистентност, медирана от 16S рибозомни РНК метилтрансферази в щамове *Enterobacteriaceae*, всичките продуциращи β -лактамази с разширен спектър. Доц. Събчева установява, че кодиращите ги гени са локализирани най-често в IncL/M плазмиди на множествена резистентност, които кодират резистентност и към триметопrim, сулфонамиди, стрептомицин-спектиномицин и β -лактами. Описва първите случаи на пан-аминогликозидна резистентност, медирана от 16S рибозомни метилтрансферази в европейски и японски щамове

- Сред първите в света са нейните проучвания върху български щамове *Enterobacteriaceae*, експресиращи едновременно метилазни и плазмидно-медиирани хинолонови гени.

- Сред първите в света е направеното системно проучване върху български щамове *Enterobacteriaceae*, които продуцират едновременно карбапенемази и 16S рибозомни РНК метилтрансферази.

- За първи път у нас доц. Събчева описва продукция на OXA-48 карбапенемаза в *K. pneumoniae*.

- Описва и първите случаи у нас на инфекции, причинени от NDM-продуциращ *K. pneumoniae* щамове.

- Участва в провеждането на национално проучване на карбапенемаза-продуциращи *Enterobacteriaceae* и установява нарастване на NDM-, VIM- и KPC-продуцентите.

- За първи път у нас прави системно проучване за 20 г. период чрез фенотипни и молекуларно-генетични методи на плазмидно-медираните ESBLs в клинично значими *Enterobacteriaceae*, изолирани от онкологично болни.

- За първи път в света описва продукция на ESBL от клиничен щам *Escherichia hermannii*, изолиран от хемокултура на болна с рак на гениталиите.

- За първи път у нас описва продукция на PER-1 ESBL от *Providencia rettgeri* и от *Acinetobacter* spp., продукция на TEM-15 ESBL от *Enterobacter aerogenes*, на VEB-1 ESBL от *Pseudomonas aeruginosa*, характеризира CMY-4 цефалоспоринази в клинични щамове *P. mirabilis*.

- За първи път у нас проучва ролята на резидентната микрофлора в развитието на лъчевите мукозити.

Основни научно-приложни приноси

- Доц. Събчева е разработила и внедрила в практиката удобни и надеждни методи за фенотипно откриване, посредством подходяща комбинация от антибиотични дискове в рутинната антибиограма, на ентеробактерии резистентни към бета-лактами, аминогликозиди и хинолони – конкретно за откриване на OXA-48-позитивни/ESBL-негативни щамове, за AAC(6')-Ib-cr-продуциращи ентеробактерии с ацетилтрасферазна хинолонова резистентност и за продуциращите 16S rPHK метилтрансфераза ентеробактерии с пан-аминогликозидна резистентност. Тези приноси са от съществено значение за практиката, особено в лечебно заведение като СБАЛО с тежки и трудно овладяеми бактериални инфекции при болните със злокачествени новообразувания.

- Сравнението на CLSI и EUCAST стандартите за определяне на микробна лекарствена чувствителност и установяването, че европейският стандарт по-надеждно открива ESBL-продуцентите в български щамове *Enterobacteriaceae*, е също съществен практически принос за българската микробиология.

- Доц. Събчева е проучила етиологията и антибиотичната чувствителност на изолираните полирезистентни бактерии при възпалителните усложнения на болни с различна локализация на злокачествените тумори.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ ДЕЙНОСТИ

Доц. Събчева е представителят на България в Европейския център за превенция и контрол на болестите (ECDC) в 2 програми – антимикробна резистентност и консумация на антимикробни средства. Редовно взема участие като член на научни журити за защити на дисертационни трудове и за заемане на академичната длъжност „доцент“. Лектор е на престижни форуми. В момента е научен ръководител на един докторант и научен консултант на още двама докторанти.

Участва активно в учебната дейност на Националния център по заразни и паразитни болести и на Медицинския колеж в София. Изнася лекции по антимикробна химиотерапия, етиологична диагностика и етиотропна терапия на инфекции при имунокомпрометирани пациенти, методи за откриване на нови плазмидно-медиирани механизми на резистентност при ентеробактерии и др. Провежда практическо обучение на студентите от медицинския колеж в София. Справката за учебната ѝ натовареност за последните 5 години показва общо 635 часа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доц. д-р Стефана Събчева е изключително ерудиран учен, с множество международно признати достижения, уважаван професионалист, оценен високо, както от клиничните микробиолози, така и от колегите медици с различни специалности. Нейните научно-теоретични приноси ѝ отреждат място сред водещите изследователи на механизмите на антимикробната резистентност в България и в света. Тя е уважаван експерт в областта на инфекциите при болни с онкологични заболявания. Доц. Събчева е предпочитан и канен лектор на тематични курсове и научни форуми.

Обобщавайки резултатите от научно-изследователската ѝ дейност, значимите ѝ научни публикации, научните приноси от многостраничните ѝ научни разработки, високо оценени от научната общност, с голям брой техни цитирания; като взимам предвид нейните преподавателски умения и международен опит, убедено мога да заявя, че те

напълно удовлетворяват количествените и качествени критерии на ЗРАСРБ за заемане на академичната длъжност „професор”, Правилника за неговото приложение и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СБАЛ по онкология-ЕАД. Въз основа на всичко това препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да подкрепят кандидатурата и да предложат на Научния съвет на СБАЛ по онкология-ЕАД доц. д-р **Стевана Донева Събчева, д.м.** да бъде избрана на академичната длъжност „ПРОФЕСОР” по научна специалност „ОНКОЛОГИЯ”, шифър 03.01.46 за нуждите на Лаборатория по микробиология на СБАЛ по онкология- ЕАД София.

Подпись:



/ Проф. д-р Ива Христова, д.м.н./