

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Велизар Костадинов Гочев,

ръководител на катедра „Биохимия и микробиология”,

Биологически факултет, Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“

на материалите, представени за участие в конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ в ПУ по: област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки  
(Микробиология – Микробна патогенеза)

### 1. Общо представяне на получените материали

Със заповед РД-21-332 от 15.02.2023 г. на Ректора на Пловдивския университет „Паисий Хилендарски“ (ПУ) съм определен за член на научното жури на конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент“ в ПУ по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки (Микробиология – Микробна патогенеза), обявен в Държавен вестник, бр. 92 от 18.11.2022 г. за нуждите на катедра Биохимия и микробиология към Биологически факултет (БФ). За участие в обявения конкурс е подал документи единствен кандидат гл.ас. д-р Мариана Иванова Мърхова – Косева от същата катедра. Представеният от кандидата комплект материали на хартиен носител и в електронен вид е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ПУ (ПРАСПУ) и включва следните документи:

- заявление по образец до ректора на ПУ за допускане до участие в конкурса;
- автобиография в европейски формат;
- диплома за висше образование за придобита ОКС „магистър“;
- диплома за ОНС „доктор“;
- списък на научните трудове;
- копия и цитати на научните трудове;
- справка за изпълнение на минималните национални изисквания, съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ)
- справка за изпълнение на специфичните изисквания на БФ, съгласно ПРАСПУ;
- анотация на материалите;
- авторска справка за приносите в научните трудове;
- декларация за оригиналност и липса на плагиатство;
- други документи, вкл. документи за учебна работа и трудов стаж.

За участие в конкурса гл.ас. д-р Мърхова е приложила една авторска монография, 35 научни публикации, едно ръководство за лабораторни упражнения и един учебник, които не повтарят материали от дисертацията за придобиване на ОНС „доктор”, поради което всички представени материали се приемат за рецензиране.

***Съдържанието на представените документи ми позволява категорично да определя процедурата като законосъобразна.***

## **2. Кратки биографични данни на кандидата**

През 1985 г. Мариана Мърхова придобива ОКС „магистър“ по специалност Биология в Биологически факултет на ПУ „П. Хилендарски“. В периода 1986 – 1990 г. е редовен докторант в Института по биохимия и физиология на микроорганизмите към Академията на науките на СССР и през 1991 г. придобива ОНС „доктор“ (кандидат на биологическите науки) по научна специалност „Биохимия“. Академичната кариера на д-р Мърхова в БФ на ПУ започва през 1991 г., първоначално като хоноруван асистент по Генетика, Микробна генетика и Имунология и през 1993 г. е избрана за редовен асистент по същите дисциплини. От 1994 до 1997 г. заема академичната длъжност „старши асистент“, а от 1997 г. е „главен асистент“ в катедра „Биохимия и микробиология“ в БФ на ПУ, където извежда лекционни курсове и лабораторни упражнения по широк набор дисциплини.

***Творческата биография на кандидата е изцяло в сферата на обявения конкурс и е свързана с факултета и основното звено, заявили необходимостта от настоящия конкурс.***

## **3. Обща характеристика на дейността на кандидата**

### **Оценка на научната дейност на кандидата**

*Група от показатели А: Показател 1 Дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор” - изискване на ЗРАСРБ – 50 т., изпълнение от кандидата – 50 т.*

*Група от показатели В (Сума от показатели 3 или 4):*

*Показател 3 Хабилитационен труд - монография или Показател 4 Научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световните бази данни с научна информация Scopus и Web of Science – изискване на ЗРАСРБ – 100 т., изпълнение от кандидата – 100 т.*

За участие в конкурса по показател В, гл.ас. д-р Мърхова е представила монографичен труд на тема ***”Лекарствена устойчивост и вирулентност при уропатогени от Enterobacteriales. Изследвания в периода 1997 – 2021 г.”***

По данни на Световната Здравна Организация един от най-сериозните проблеми на съвременното общество е драстично нарастващият брой на резистентни щамове, изолирани от пациенти, което поставя сериозни предизвикателства пред клиничната практика. От друга страна сред най-честите причинители на рецидивиращи инфекции се открояват бактериите от семейство *Enterobacteriaceae*, асоциирани с инфекции на уринарния тракт. Не е за пренебрегване и фактът, че бурното развитие на молекулярно биологичните методи за идентификация доведе до интензивна динамика в таксономичния статус на микроорганизмите, особено силно изразен при семейство *Enterobacteriaceae*. Акумулирането на всички тези фактори поставя изследванията, свързани с определяне на лекарствената устойчивост на уропатогени от разред *Enterobacterales* в центъра на научния интерес на съвременната клинична микробиология. В този ред на мисли, представеният за участие в конкурса монографичен труд на тема **”Лекарствена устойчивост и вирулентност при уропатогени от *Enterobacterales*. Изследвания в периода 1997 – 2021 г.“** е особено актуален и полезен, защото е посветен на важен от теоретична и практическа гледна точка проблем. Монографията е с обем 159 стандартни страници формат А4 и е структурирана в седем раздела: Въведение, Уробиом и уринарни инфекции, Етиологична структура на инфекциите на уринарния тракт (ИУТ), Лекарствена устойчивост при уропатогени от разред *Enterobacterales*, Вирулентност при *Enterobacterales*, Обобщение и Литература. Въведението поставя проблема с хетерогенността на семейство *Enterobacteriaceae* и дефинира съвременния таксономичен статус на нововъведения разред *Enterobacterales*. Още в този начален раздел на монографията авторката ясно заявява, че проучванията върху лекарствената устойчивост и вирулентността на представителите от разреда са провокирани от нуждите на клиничната практика и в този смисъл резултатите от такова проучване биха имали важен приносен характер в приложен аспект. Във втория раздел на монографията критично са анализирани действащите протоколи за клинично микробиологично изследване на урина и техните недостатъци, които се отразяват негативно върху коректността на получените резултати. Разгледани са и различни молекулярно биологични методи, които авторката предлага да бъдат включени като елемент на актуализирани комплексни протоколи за идентификация на микробни изолати от уринарния тракт, които да позволят коректно определяне на видовата им принадлежност с достатъчна степен на дискриминативност. В раздела са детайлно описани инфекциите на уринарния тракт (ИУТ) и е подчертана степента на обществената им значимост. В третия раздел на монографията е направен задълбочен авторов анализ на етиологичната структура на ИУТ на хоспитализирани и амбулаторни пациенти в периода 2001 – 2018 г., на база статистическите данни от БулСтар. Отчетено е повишено видово разнообразие на изолатите с доминиращ вид *Escherichia coli*,

следван от *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*. Още по-мощни по обхват са собствените изследвания на гл.ас. д-р Мърхова, които обхващат 24-годишен период и включват над 6000 щамове от проби урини от ГБСМДЛ „ЗИНВЕСТ– К” ООД – гр. Пловдив, МДЛ Цибалаб ЕООД – София и СМДЛ „Хронолаб“ – Пловдив (понастоящем СМДЛ „Синево България“ ЕООД) и ВМА – Пловдив (Военна болница). Доминиращ сред изолатите е видът *E. coli*, следван от *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*, *Serratia* и видовете *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus* и *C. freundii*. В четвъртия раздел на монографията е разгледана лекарствената устойчивост при уропатогени от разред *Enterobacterales*, като са описани механизмите за възникване и трансфер на антибиотична резистентност. След анализа на литературните данни по въпроса, авторката прилага резултати от сериозни по обем собствени изследвания, които включват огромен брой щамове и антибиотици от различни класове. Резултатите от тези изследвания са представени, анализирани и дискутирани детайлно и е установена тенденция към значително нарастване в броя на щамовете, причинители на ИУТ, резистентни към пеницилини, флуорохинолони, сулфаметоксазол/триметоприм и в много по-малка степен към цефалоспоринови второ и трето поколение и аминокликозиди. Установени са щамове от вида *E. coli*, синтезиращи широкоспектърни бета-лактамази, както и щамове с множествена резистентност. Изолиран е щам *K. pneumoniae subsp. pneumoniae*, проявяващ устойчивост към всички тествани антибиотици с изключение на меропенем и имипенем, който е потвърден от Националната референтна лаборатория „Контрол и мониториране на антибиотичната резистентност” към НЦЗПБ София и определен като такъв „с широка (разширена) устойчивост“ (XDR). В началото на раздела „Вирулентност при *Enterobacterales*“ авторката подчертава хетерогенността на разреда и значимостта му като причинител на различни инфекции при човека. Описани са различните патотипове при *Enterobacterales* с акцент върху *E. coli*. Детайлно са разгледани факторите на вирулентност – фимбри и адhezини, токсини, сидерофори, подвижност, подходи за избягване на имунната защита на организма, серумна устойчивост. В монографията е поставен акцент върху бактериалните съобщества и образуването на биофилми – генетични детерминанти, етапи на формиране на биофилми, устойчивост към антимикробни вещества и резистентност на биофилмите. В раздела, аналогично на останалите раздели на монографията, са включени голям обем собствени изследвания, свързани със серотипизиране, определяне на продукцията на адhezини и хемолизини и техните генетични детерминанти, морфотипове и серумна устойчивост при УРЕС. Съществена част от резултатите в монографията са посветени на определяне на биофилм-формация капацитет на представители от *Enterobacterales*, свързани с ИУТ. Лекарствената устойчивост на биофилмите към четири антибиотика от различни групи е срав-

нена с тази на планктони клетки от същите видове. Установена е изключителна специфичност на вирулентните характеристики на уропатогените, както и наличието на допълнителен риск при терапията и профилактиката на ИУТ, свързан със субтерапевтични нива на често използваните антимикробни препарати. Последният раздел на монографията е обобщение, в което се прави съпоставка на собствените резултати с данните, публикувани в БулСтар и се формулират основните изводи от това мащабно изследване, което е позволило създаването на етиологична карта на инфекциите на урогениталния тракт при амбулаторни пациенти. Отчетена е динамика в дяловото участие на различните видове от *Enterobacteriales*, като причинители на ИУТ което подчертава необходимостта от координирани действия на диагностичните лаборатории и регулаторните органи за оповестяване на подобни данни с оглед намаляване случаите на емпиричен подход при лечението този тип инфекции. Доказани са недостатъците на действащите протоколи в клиничните микробиологични лаборатории за доказване на причинители на ИУТ, водещи до получаване на „фалшиво отрицателни резултати“ и категорично е формулирана необходимостта от актуализацията им. Докладваните сравнително високи нива на антибиотична устойчивост, както и установените различия на регионално и национално ниво категорично свидетелстват против емпиричното лечение при ИУТ в обществото. Разликите в нивата на резистентност по региони налагат развитието на системата за мониториране на антибиотичната резистентност както на регионално, така и на национално ниво чрез усъвършенстване на Националната програма БулСтар. Литературната справка е впечатляваща, изчерпателна и актуална, базирана на 458 литературни източника, от които над 80 % са от последните 10-15 години.

В заключение считам, че представеният монографичен труд представлява цялостно и достатъчно представително по обхват и времеви интервал проучване върху уропатогените от разред *Enterobacteriales*, което определено може да претендира за оригиналност на национално ниво. Начинът на оформяне на собствените резултати и интерпретацията им на фона на задълбочената литературна справка показват високо ниво на компетентност на автора в областта на проучвания проблем.

Група от показатели Г (Сума от показателите от 5 до 10) - изискване на ЗРАСРБ – 200 т., изпълнение от кандидата – 211 т.

Показател 7 Научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световните бази данни с научна информация Scopus и Web of Science.

За покриване на тази група показатели гл.ас. д-р Мърхова представя 15 научни публикации, разпределени по квартали както следва: 2 бр. в списания от квартал Q<sub>2</sub> (2 x 20 = 40

т.); 5 бр. в списания от кватил Q<sub>3</sub> (5 x 15 = 75 т.) и 8 бр. в списания от кватил Q<sub>4</sub> (8 x 12 = 96 т.).

Публикациите могат да бъдат обединени в две основни изследователски направления – (1) микробна патогенеза, което е основно изследователско поле на гл.ас. д-р Мърхова (публикации от Г.1 до Г.5) и (2) екология на микроорганизмите (публикации от Г.6 до Г.15), направление в което тя умело трансферира опита си от сферата на микробната патогенеза - определяне на биофилм-формиращ капацитет и лекарствена устойчивост, спрямо микробни изолати от водни тела, влажни зони и почви с цел оценка на степента на антропогенно въздействие върху различните местообитания.

Анализирайки изводите от монографичния труд и резултатите в публикации от Г.1 до Г.5, в направление микробна патогенеза мога да открия следните по-важни приноси:

- ✓ За първи път в страната е проведено представително, мащабно и оригинално по рода си изследване на етиологичната структура на урогенитални инфекции при амбулаторни пациенти на територията на град Пловдив, което обхваща 24 годишен период и е съставена етиологична карта на инфекциите на уринарния тракт в Южна България в корелация с данните на БулСтар и НЦЗПБ - принос с научно-приложен характер.
- ✓ По категоричен начин е доказана необходимостта от промяна и актуализиране на действащите диагностични протоколи за оценка на инфекции на урогениталния тракт, които са въведени през 50-60-те години на ХХ век, с цел по-коректна и достоверна диагностика - принос с приложен характер.
- ✓ Проведена е системна оценка на лекарствената чувствителност на голям брой изолати от проби на амбулаторни пациенти (6 330 щамове от микробиологично изследване на урини и 267 щамове от генитални секрети), като е установена нарастваща устойчивост към флуорхинолоновите препарати, широко разпространение на ESBL продуциращи щамове, както и такива с множествена устойчивост – принос с научно-приложен характер.
- ✓ Установени са високи нива на антибиотична устойчивост със силно изразени различия на регионално и национално ниво, което категорично мотивира необходимостта от разработване и прилагане на ефективна системата за мониторинг на антибиотичната резистентност чрез усъвършенстване на Националната програма БулСтар – принос с приложен характер.
- ✓ Доказано е присъствие на плазмидно медирана хинолонова устойчивост и е потвърдена значимостта на адхезивния потенциал на бактериите като инструмент при патогенезата в уринарния тракт. Биофилм-образуването и серумната устойчивост са

определени като значими фактори в адаптацията на бактериите към уринарния тракт – принос с научен характер.

- ✓ Разработен е усъвършенстван експериментален протокол за оценка на серумната устойчивост на изолати от *Enterobacteriales*, който лесно би могъл да се приложи в клиничната практика при диагностиката на ИУТ – принос с методичен и приложен характер.

Анализирайки и резултатите в публикации от Г.6 до Г.15, в направление екология на микроорганизмите мога да открия следните по-важни приноси:

- ✓ За първи път в България е доказана приложимостта на микробиологични индикатори като показатели за качество при екологична оценка на комплексни язовири. Разработена е адаптирана за страната класификационна система за оценка качеството на водите според числеността на санитарно-показателните индикатори общ брой хетеротрофни микроорганизми (TVC), *Escherichia coli*, фекални колиформи (FC) и фекални стрептококи (FS) – принос с методичен и научно-приложен характер.
- ✓ За първи път в страната е извършен метагеномен анализ на структурата на микробните съобщества чрез масово паралелно секвениране на гена, кодиращ 16S рРНК, в комплексни и икономически значими язовири, което е необходима стъпка в изясняване на микробната екология на водоемите – принос с научен характер.
- ✓ За първи път е определен екологичния потенциал на икономически значими язовири, съгласно наличната информация в Басейновите дирекции (БД) и проведения пряк мониторинг в акваторията на водните тела. За всеки от изследваните комплексни язовири са предложени конкретни стойности за екологичен капацитет за производство на риба в мрежени клетки, които са приети от Министерство на околната среда и водите като гранични за съответния язовир при издаване или подновяване на разрешителни за ползване на повърхностни води, за целите на аквакултурите и свързаните с тях дейности – принос с научно-приложен характер.
- ✓ За първи път са изследвани пространствените различия и физиологичното разнообразие на почвените микробни съобщества в естествените влажни зони и изградени оризови полета в басейна на река Марица, защитени съгласно Директивата за птиците 2009/147/ЕО като естествени местообитания – принос с научен характер.

***Приносите в научните публикации на гл.ас. д-р Мърхова определям като съществени научно-приложни, приложни и методически, с висока степен на оригиналност, допълващи и надграждащи съществуващо знание.***

*Група от показатели Д (Сума от точките в показател 11) - изискване на ЗРАСРБ – 50 т., изпълнение от кандидата – 132 т.*

Гл.ас. д-р Мърхова е представила списък, включващ 66 бр. независими положителни цитати в системата на *Scopus* и *Web of Science*, без автоцитати.

### ***Оценка на учебно-педагогическата дейност на кандидата***

Гл.ас. д-р Мърхова е с 30-годишен преподавателски стаж, като за последните 5 години е извела 2804 г. лекции, приравнени към упражнения и 1732 ч. лабораторни упражнения в двете ОКС – „бакалавър“ и „магистър“, което ще рече, че само в ОКС „бакалавър“ ежегодно е имала средна натовареност от 580 ч. при годишен норматив от 360 ч. Впечатляващ е наборът от дисциплини, по които гл.ас. д-р Мърхова е титуляр на лекционните курсове – Имунология, Микробна патогенеза, Микробна генетика, Имуногенетика, Плазмиди, Генетика на промишлените микроорганизми, Клинична микробиология, Биология на инфекциозните заболявания. Нейно самостоятелно авторско дело са и разработените лабораторни практикуми по всички посочени дисциплини, с изключение на дисциплината Имунология – разработена съвместно с колектив от катедрата. Гл.ас. д-р Мърхова е съавтор на Ръководство за лабораторни упражнения по микробиология, издадено от колектив на катедра „Биохимия и микробиология“ и съавтор на учебник по „Биологични мембрани“, издаден от колектив на Биологическия факултет на ПУ. Отражение на нейния преподавателски опит, умение и готовност да работи със студенти са успешно изведените 23-ма дипломанти. Кандидатката е била втори научен ръководител на успешно защитил докторант – Маринела Цанкова, с тема на дисертационния труд изцяло в изследователското поле на гл.ас. д-р Мърхова. Кандидатката в настоящия конкурс е автор на 12 учебни програми (5 в ОКС „бакалавър“ и 7 в ОКС „магистър“) по базови и специализиращи дисциплини – Имунология, Микробна патогенеза, Микробна генетика. Медицинска микробиология, Клинична микробиология и др., които са включени в учебната документация на всички успешно акредитирани специалности в професионални направления 4.3 Биологически науки и 5.11 Биотехнологии в Биологически факултет на ПУ.



*Преподавателският опит на гл.ас. д-р Мърхова е несъмнен, а цялостната учебно-педагогическа дейност на кандидатката е на ниво, което гарантира качествено обучение на студентите.*

За заемане на академичната длъжност „доцент” в Биологически факултет на ПУ са въведени и допълнителни изисквания, чието изпълнение от гл.ас. д-р Мърхова е както следва:

- ✓ Кандидатът да е автор или съавтор на минимум 2 учебни помагала от съответното направление и специалност на обявения конкурс – изпълнение 2 учебни помагала;
- ✓ Кандидатът да е осъществил ръководство на най-малко 5 успешно защитили дипломанти по съответното направление на конкурса – изпълнение 23 дипломанти и 1/2 докторант;
- ✓ Кандидатът да представи документ за най-малко 5 години преподавателски трудов стаж – изпълнение 29 години, 9 месеца и 3 дни.
- ✓ Кандидатът да е бил участник в най-малко 2 научни проекта – изпълнение участник в 8 проекта, от които 2 по ФНИ на МОН, 1 – по ННП, 1 – международен и 4 – вътрешно-институционални.
- ✓ Кандидатът да има организационен и административен опит (за последните 5 години) във факултета – гл.ас. д-р Мърхова е била член на факултетната комисия за атестация на преподавателите, факултетната комисия по качеството, член на факултетските екипи, изготвили докладите-самооценка по акредитационни процедури, организационни комитети на ученически състезания в БФ, промоция на студенти и др.

*Всички допълнителни изисквания на БФ за заемане на академичната длъжност „доцент“ са изпълнени от гл.ас. д-р Мърхова по категоричен начин.*

#### **4. Оценка на личния принос на кандидата**

Считам, че личният принос на гл.ас. д-р Мърхова за реализация на представените за участие в конкурса публикации е релевантен на нивото на компетентността ѝ.

#### **5. Критични забележки и препоръки**

Нямам критични бележки към представените документи.

## **6. Лични впечатления**

Познавам Мариана Мърхова от 2005 г. и считам впечатленията си за обективни. Тя е много добре теоретично подготвена в сферата на изследователската и преподавателската си дейност, прецизна в експерименталната работа, отговорна към задачите, които ѝ се поставят, делова и коректна в отношенията си. Считам, че тя е уважавана от всички колеги и студенти на БФ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Документите и материалите, представени от гл.ас. д-р Мариана Иванова Мърхова - Косева отговарят на формалните и съдържателни изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и ПРАСПУ.

Кандидатът в конкурса е представил достатъчен брой научни трудове, публикувани след материалите, използвани при защитата на ОНС „доктор“, в които могат да се открият научни, научно-приложни и приложни приноси с оригинален характер, които обогатяват съществуващото знание. Постигнатите от гл.ас. д-р Мърхова резултати в учебната и научноизследователската дейност, напълно покриват и специфичните допълнителните изисквания на БФ на ПУ за заемане на академичната длъжност „доцент“.

След запознаване с представените в конкурса материали и научни трудове, анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научно-приложни приноси, намирам за основателно убедено да дам своята положителна оценка и да препоръчам на Научното жури да изготви доклад-предложение до Факултетния съвет на Биологически факултет за избор гл.ас. д-р Мариана Иванова Мърхова - Косева на академичната длъжност „доцент“ в ПУ по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки (Микробиология – Микробна патогенеза).

17.03.2023 г.

Рецензент: .....

(проф. д-р Велизар Гочев)