

До уважаемите членове на Научно жури,
определено със заповед № Р-109 -
417/27.11.2017 г. на Ректора на МУ-Варна

Становище

от доц. д-р Любомира Николаева-Гломб,
завеждащ Отдел „Вирусология” на НЦЗПБ, София

на дисертационен труд за присъждане на ОНС “доктор”
в област на висше образование 4. Природни науки, професионално направление
4.3. “Биологични науки” по научна специалност “Вирусология”

на д-р Цветелина Костадинова Попова,
магистър по медицина с професионална квалификация лекар
и магистър по здравен мениджмънт

на тема **„Сероепидемиологични и лабораторно диагностични проучвания
върху разпространението и клиничната значимост на *Epstein-Barr*
вирусната инфекция”**

представен за защита пред научно жури, утвърдено със заповед
№ Р-109 -417/27.11.2017 г. на Ректора на МУ-Варна

Декларирам, че нямам конфликт на интереси по смисъла на чл. 4, ал. 4 от Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ). Нямам общи публикации с д-р Цветелина Костадинова Попова.

Представените ми материали по защитата на дисертационния труд отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника за прилагането му.

Актуалност на разработвания проблем

Макар че още през 1979 г. Международният комитет по таксономия на вирусите преименува вируса на *Epstein-Barr* на човешки херпесвирус 4, а през 2015 г. отново сменя името му на гамахерпесвирус 4, сред медицинската общност вирусът остава популярен с първоначалното си име – вирус на *Epstein-Barr*. Този вирус е повсеместно разпространен и днес се приема, че повече от 90% от възрастното население на Земята притежава специфични антитела срещу него. При имунокомпетентни индивиди инфекцията е безсимптомна или се проявява като инфекциозна мононуклеоза. При имунокомпрометирани пациенти обаче инфекцията или реактивацията на вируса на *Epstein-Barr* може да се асоциира с различни лимфопрлиферативни и неопластични състояния. Разграничаването на безсимптомната инфекция или реактивация на вируса

от започваща да се развива малигненост в резултат на инфекция с вируса на *Epstein-Barr* е от изключително клинично значение.

Използвайки няколко параметра на хуморалния имуен отговор – наличие или липса на антитела срещу вирусния капсиден антиген (*VCA IgM* и *VCA IgG*), на антитела срещу ранния *D* антиген (*EA IgM* и *EA IgG*) и на антитела срещу нуклеарния антиген (*EBNAIgG*) – при имунокомпетентни пациенти обикновено е лесно да се разграничи острата от вече преминалата и/или реактивираната инфекция. При имунокомпрометирани пациенти обаче определянето на фактическия хуморален статус се затруднява поради спецификата и динамиката на състоянието и терапията им. Тогава на преден план излизат молекулярно биологичните методи за доказване на вирусна ДНК. Вземайки под внимание честотата на инфекцията с вируса на *Epstein-Barr*, определянето на количеството на вирусна ДНК практически се явява достъпен, неинвазивен и надежден прогностичен туморен маркер за редица малигнености. Предвид увеличаващия се брой на пациентите с неоплазии, на трансплатираните и трансплантируеми пациенти, а оттам и на тези с риск от развитие на пост-трансплантационни лимфопролиферативни разстройства, актуалността и ползата от дефиниране на диагностичните възможности за доказване на остра инфекция или реактивация на вируса на *Epstein-Barr* са несъмнени.

Литературна осведоменост, цел и задачи, методична страна

Литературният обзор (44 страници, около 1/5 от дисертацията) разглежда подробно класификацията, антигенната структура и репликацията на човешкия херпесвирус 4, клиничните особености и патогенезата на инфекцията с него, асоциираните с вируса неоплазии, предизвикателствата на лабораторната диагностика, възможните и в процес на разработване подходи за профилактика и терапия. Обзорът отразява съвременните научни знания по проблема. Единствената ми забележка е, че частта, посветена на класификацията на сем. *Herpesviridae*, не отразява поправките, отнасящи се до семейството, направени в последния доклад на Международния комитет за таксономия на вирусите.

Целите на дисертационния труд фактически са две – (i) да се определи серологичния статус на населението в Североизточна България по отношение на инфекцията с човешки херпесвирус 4 и възрастовото разпространение на острата първична инфекция и (ii) да се дефинират диагностичните възможности за доказване на ролята на инфекцията при т.нар. рискови пациенти. Произтичащите от целите **задачи** са ясно формулирани.

От **методична гледна точка** дисертацията е модерна, приложени са съвременни молекулярновирологични и имуноензимни методи, използвани са готови търговски китове за *ELISA* и имуоблот, за екстракция на вирусна ДНК и за полимеразно-верижна реакция в реално време (*real time PCR*), което осигурява униформеност, проследимост и достоверност на резултатите.

Резултати, изводи и приноси на дисертационния труд

Извършена е много голяма по обем работа – изследвани са повече от 6 000 клинични проби. Получените резултати са представени достатъчно подробно и

прецизно, но в същото време стегнато и достъпно. В пълно съответствие със световните данни е установено, че общата заразеност с вируса на *Epstein-Barr* сред населението на Североизточна България е повече от 80%, като във възрастовите групи над 26 год. е над 93%. Аналогично се установява, че първичната инфекция се осъществява относително рано в живота, като може да възникне и веднага след изчерпване на пасивните майчини антитела. Що се отнася до клиничната манифестация на първичната инфекция, интерес представлява фактът, че у нас диагнозата инфекциозна мононуклеоза се поставя с по-голяма честота в ранна детска и начална училищна възраст, а не в юношеския период. Все пак обаче най-високият относителен дял на лабораторно потвърдените случаи на инфекциозна мононуклеоза се наблюдава във възрастта 16-20 г., следвано от предходната възрастова група – 11-15 годишните. В дисертацията е направен успешен опит за разрешаване на проблема с някои констелации от серологични маркери, които затрудняват “стадирането” на инфекцията. Обоснована е необходимостта от включване на теста за авидност на антителата в определени случаи. Доказано е, че невинаги серологичните маркери са достатъчни за дефиниране на реактивацията на вируса. Нуждата от допълнителни молекулярно биологични изследвания за доказване на вирусна ДНК в серумните и плазмените проби е добре аргументирана, като са дефинирани случаите, когато такова изследване е наложително.

Много добро впечатление прави извършената прецизна статистическа обработка на данните.

След всяка изпълнена задача е направено обсъждане на получените резултати, което значително улеснява възприемането на обемния фактологичен материал. Дефинирани са и междинни изводи.

След цялостен анализ на впечатляващия обем данни, след направени съпоставки на възможностите и ограниченията и на диагностичната стойност на изследваните вирусологични и серологични маркери, след проучване на клиничната и диагностична практика в други страни дисертантката предлага внедряването на диагностичен алгоритъм за установяване на първична активна инфекция, на латентна инфекция или на реактивация на вируса на *Epstein-Barr*.

Съгласна съм напълно с направените **изводи**, макар че бих препоръчала по-стегнатото им изложение. В резултат на разработката на дисертационната тема са постигнати редица **приноси** с оригинален и приложен характер, с които също се съгласявам.

Публикации във връзка с дисертацията

Дисертантката представя 4 публикации в български научни издания, две от които се издават на английски език. Публикациите обхващат значителна част от резултатите в дисертацията, като и в 4-те статии тя е първи автор. Резултати от дисертацията са представени и на 3 научни форума, 2 от които са извън България.

Оформяне на автореферата

Авторефератът съответства на изискванията и отразява в съкратена форма съдържанието и основните постижения и приноси на дисертацията.

Заклучение

Представената дисертация е напълно достатъчна по обем, методични подходи, получени резултати и извлечени приноси и представлява завършен научен труд, отговарящ на изискванията за придобиване на образователната и научна степен „доктор” според Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за прилагането му. Дисертационният труд показва, че докторантката притежава теоретични знания и професионални умения и демонстрира способност за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Убедено давам своята положителна оценка и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “доктор” на Цветелина Костадинова Попова в област на висше образование 4. Природни науки, професионално направление 4.3. “Биологични науки” по научна специалност “Вирусология”.

София, 19 декември 2017 г.

Рецензент:



доц. д-р Любомира Николаева-Гломб