

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурса за за получаване на научната степен „Доктор на медицинските науки” по научната специалност „Микробиология” от Доц. Д-р Ива Стефанова Христова, дм за дисертационния ѝ труд на тема „ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ЕТИОЛОГИЧНАТА ДИАГНОСТИКА И РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА ПРЕДАВАНИТЕ С КЪРЛЕЖИ И СРОДНИ ИНФЕКЦИИ В БЪЛГАРИЯ”

от Академик Д-р Богдан Петрунов
НЦЗПБ

Дисертационният труд на Доц. Христова е посветен на проучвания върху кърлежо-преносимите инфекции - безспорно много важен не само от здравна, но и от икономическа и социална гледна точка въпрос. Предвид тяхната природна огнищност и гоемите климатични и екологични промени на околната среда в последните години се забелязва увеличението им в целия свят, вкл. и у нас. Като се има предвид, че в тази група се включват тежки остри и хронични заболявания, които изискват бърза и точна диагноза и съответно ефективно етиопатогенетично лечение, става ясно колко актуален е този дисертационен труд, целта на който е дефинирана още в неговото заглавие.

Авторката е разгънала широка, комплексна изследователска програма, включваща изследването на 1265 кърлежи, 120 броя гризачи, няколко стотин пациенти, с оглед да даде възможно най-пълна информация относно разпространението, характера на преносителите, възможностите за най-съвременна диагностика на добре известните у нас преносими с кърлежи инфекции: лаймска болест, гранулоцитна анаплазмоза, туларемия, петнисти трески, Кримска Конго хеморагична треска, хантавирусни инфекции, кърлежови енцефалити. За да осъществи своята цел и свързаните с това голям брой задачи Д-р Христова е извършила огромна по обем епидмиологична, клинично-лабораторна и с екологична насоченост работа, на която е посветила дълги години от професионалната си кариера и с която се показва пред нас като напълно завършен учен-изследовател, способен да организира своята изследователска дейност въз основа на най-съвременните тенденции и постижения в рикетсиологията, с приоритет разработване или оптимизиране на лабораторните диагностични методи и тяхното внедряване в практиката. Много компетентно, точно и ясно, като показва своя висок професионализъм, въз основа на наличните данни в

световната литература и основно на получените собствени резултати, Доц. Христова прави великолепен анализ и представя обективни, базирани на доказателства изводи. Веднага си позволявам да кажа, че това е научен труд, който силно впечатлява както по своята широта, така и по задълбоченото разглеждане на отделните инфекции и особено, според мен, с данните от използването на най-съвременните молекулярно-диагностични и генетични подходи при тяхната лабораторна диагностика.

Дисертационният труд е написан на 437 стандартни страници по добре известната схема включваща увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи и използвана литература с 484 източника. Много добро впечатление прави реферирването на трудовете на водещите наши рикетсиолози- Александров, Сербезов, Камаринчев, Монеv, Русакиев и др. Кандидатката е организирала много удачно своята работа, като използва една и съща схема при проучванията си при различните инфекции, което улеснява читателя и възприемането на материала.

Пред вид на квалификацията ми, аз ще се спра в моя анализ на дисертационния труд на Доц. Христова предимно върху резултатите получени от използването на съвременните молекулярно-диагностични методи базирани на откриване на материалния имунологичен субстрат в резултат на действието на съответните патогени върху имунната система. За целта кандидатката е използвала голям брой лабораторни методи основно на базата на изолиране на ДНК и РНК, ПСР технологията и имуноензимния метод. За потвърждаване на получените резултати с разработените или оптимизирани от нея техники, тя е използвала много правилно широк набор от готови търговски набори, с които ги сравнява. В тази част от своя труд Доц. Христова показва много добри лабораторни умения и творчески подходи при подбора на различните праймери, начини на амплификация и други, които и позволяват да предложи най-подходящите лабораторни техники при отделните инфекции, с които да се постави обоснована етиологична диагноза. Всеки, който се е занимавал с лабораторна диагностика и то с използването на толкова много методи, при голяма група заболявания, високо ще оцени извършеното от кандидатката. В хода на проучванията си върху векторите- кърлежи и гризачи и пациентите страдащи от кърлежово-преносими инфекции Доц. Христова разкрива и някои много важни с определен теоретичен принос зависимости и особености в предаването, разпространението и протичането им, което обогатява знанията ни за тези толкова трудни за диагностика и лечение заболявания.

Подробното ми запознаване с дисертационния труд на Д-р Христова ми позволява да резюмирам по следния начин неговите приноси.

Приноси с теоретичен характер

1. Успешните резултати от първото проучване у нас за възможностите на ПСР и серолгичните техники в доказването на Б. Бургдорфери в тъканите на гризачи, което обосновава съвместното им използване при различните етапи на Лаймската болест.
2. Важен от теоретическа и практическа гледа точка е фактът, че VlsE протеина от Б. бургдорфери, използван самостоятелно като антиген в ЕЛИЗА системата при болни с ранна Лаймска болест, постига сходна чувствителност с търговските китове на базата на рекомбинантни антигени. VlsE антигена показва най-висока чувствителност в теста, за разлика от OspA протеина, който практически е без значение.
3. Оригинални и с практическа стойност са данните за високата реактивност на двойката антиген VlsE/OspC в диагностиката на Лаймската болест в сравнение с търговския кит ЕЛИЗА.
4. Нова, оригинална информация е, че само 18-20% от серумите на болните с ранна Лаймска болест имат антитела към хетерогенния протеин OspC и че типове К, Е, В и F са най-подходящи за включване в многокомпонентен диагностичен набор, който позволява откриването на 100% от българските пациенти с Лаймска болест.
5. Оригинални са данните от проучването на реактивността към С6 пептида в серумите на български и американски пациенти, при което се установява по-високата реактивност на С6 пептида от Б. бургдорфери в сравнение с аналогичните пептиди от Б. гаринии и Б. афзелии.
6. Много интересни са данните за високата честота на коинфекции у кърлежи с Анаплазма фагоцитофилум и Б. бургдорфери, което има важно клинично значение и налага в случаите с еритема мигранс да се мисли за двете инфекции.
7. Това се подкрепя и от първите проучвания у нас и в Европа за заразеността на кърлежи И. ричинус с борелии и анаплазми, установено в 13,4% от изследваните кърлежи.
8. Специален интерес, според мен, представляват проведените за първи път широки проучвания върху пациенти с неясен фебрилен синдром, при които се откриват в

2,5% от тях вируса на кърлежовия енцефалит, в 14% - инфекция с ханта вируси и при 4% -ККХТ.

9. Важен принос представлява прведеното за първи път нас проучване с молекулярно-генетични методи върху зарзеността на кърлежи с А. фагоцитofilум, което показва че една трета от възрастните кърлежи са заразени с нея.
10. Подобно е прведеното за първи път у нас и едно от първите в света проучване за заразеността на гризачите с А. фагоцитofilум , като е била док азана с ЕЛИЗА в 21,7% и с ПСР в 7,5% от случаите
11. Важно значение за България и за първи път в света има доказването на инфекция с А.фагоцитofilум у хора ухапани от кърлежи. В близо 10% от болните с Лаймска болест се установява и инфекция с А. фагоцитofilум. Това показва, че заболяването е широко разпространено в България, което се подкрепя и от установяването на специфични антитела към А. фагоцитofilум при здрави хора у нас.
12. Във връзка с казаното е важно да се отбележи установения факт, че в над 36% от пациентите с ранна Лаймска болест е установена коинфекция с борелии и анаплазми / чрез ЕЛИЗА / и при 11% изследвани с ПСР.

Приноси с научно-приложен характер

1. Разработени са оригинални ЕЛИЗА тестове с рекомбинантни антигени/протеини от Б. бургдорфери, които разширяват значитилно нашите диагностични възможности. Специално заслужава да се отбележи ЕЛИЗА системата с С6 пептидните антигени от Б.бургдорфери, с които се откриват ефективно специфични антитела в различните стадии на болестта.
2. Много голяма практическа стойност, принос с най-голямо практическо значение, според мен, имат разработените от кандидатката ПСР системи за определяне на Б.бургдорфери и А. фагоцитofilум в клинични материали, в кърлежи и органи на гризачи, с което практически в България се внедри този най-съвременен молекулярно-диагностичен метод в областта на кърлежо-преносимите инфекции.
3. Във връзка с горното е и разработените едностъпков и nested РТ-ПСР за откриване на малкия, средния и голямия сегмент РНК на вируса на ККХТ, успешно използвани в диагностиката на това заболяване.

4. С практическа стойност е и разработения РТ-ПСР за определяне на вируса на кърлежовия енцефалит, с което съществено се подобрява неговата етиологична диагностика.
5. Важни за практиката са сравнителните проучвания между ЕЛИЗА и ПСР в диагностиката на ранната фаза на Лаймската болест, които показват, че в началото, когато преобладават антителат от клас ИГМ предимство има ПСР, а в по-късния период ЕЛИЗА има по-добри диагностични възможности.

Най-доброто доказателство за високата стойност на рецензирания дисертационен труд са разработените във връзка с него 40 научни труда публикувани в престижни международни списания. Това е позволило на кандидатката да събере впечатляващ общ импакт фактор – 20.156 и да открие 209 много добре документирани положителни цитирания в медицинската литература. Заслужава да се отбележи също, че части от дисертационния труд на Доц. Христова са били обект на 3 международни и 7 национални научни проекта, на 8 от които тя е била научен ръководител, с участието на голям брой чуждестранни и български специалисти, което също говори за значимостта на проведените научни изследвания.

Познавам Доц. Христова от първия ден на нейната трудова кариера в НЦЗПБ и съм следял от близо професионалното и научно ѝ развитие. Това ми позволява да заявя, че тя израстна като национално и международно утвърден специалист в областта на кърлежово-преносимите инфекции, като високо ерудиран изследовател, с подчератана практическа насоченост на своята дейнос, високо ценена от колегите си и ползваща се с уважението на цялата микробиологична общност у нас. Представеният за рецензия дисертационен труд по своята тематика, широта на проучванията, методично изпълнение, получени оригинални теоретични и значими практически резултати, напълно отразява казаното за Доц. Христова и достойно представя НЦЗПБ и нашата микробиологична наука. Като имам пред вид всичко казано, с убеденост давам положителния си вот за присъждане на научната степен „доктор на медицинските науки” на Доц. Д-р Ива Христова, дм за нения дисертационен труд и приканвам останалите членове на уважаемото жури да изразят по същия начин своето отношение.

27 февруари 2012г

Академик Д-р Богдан Петрунов