

До
Членовете на Научно жури,
определено със Заповед № 508/16.12.2019г.
на Директора на НЦЗПБ, София

Становище

от проф.-д-р Ани Кеворк Кеворкян, дм
при Катедра Епидемиология и МБС, Медицински Университет Пловдив

Относно процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор” в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика; Професионално направление 4.3. Биологически науки, по научна специалност “Вирусология”

Автор на дисертационния труд: **Ивелина Трифонова Трифонова**

Тема: **“Проучвания върху разпространението в България и генетичните характеристики на човешките метапневмовируси, парагрипни вируси и бокавируси”.**

Научен ръководител: **проф. д-р Нели Корсун, дмн**

1. Описание на представените документи и материали по конкурса:

Представените документи и материали по конкурса отговарят на изискванията на Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в РБ (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане в Националния център по заразни и паразитни болести, София. Нямам общи публикации с докторантката.

2. Представяне на докторанта (професионално и академично развитие):

Ивелина Трифонова Трифонова е родена през 1988 г. в гр. Стара Загора. След завършване на средно образование, последователно придобива образователно-квалификационните степени бакалавър по молекулярна биология в СУ “Св. Климент Охридски” (2014 г.) и магистър по биотехнологична микробиология в ПУ „Паисий Хилендарски“ (2016 г.). От февруари 2017 г. е редовен докторант в НРЛ “Грип и ОРЗ”, отдел Вирусология, НЦЗПБ. Участва в два изследователски проекта към Фонда за Научни изследвания, единия от които е по темата на доктората. В хода на обучението са събрани 615 кредита при необходими 200. Кандидатката владее писмено и говоримо английски и френски езици-задължителна предпоставка за успешна научно-изследователска дейност и професионално израстване.

3. Актуалност на тематиката:

В структурата на острите заразни болести, както в страната, така и в глобален аспект грипа и острите респираторни вирусни заболявания заемат обичайно първо място, както по честота, така и по интензивност на епидемичния процес. Големият размер на засегнатите ежегодно, смъртните случаи особено сред уязвимите групи от населението, преките и непреките медицински, социални и икономически разходи определят значимостта на тази група инфекциозни заболявания, които можем да наречем вечни. Ранната и надеждна идентификация на тези патогени в светлината на глобалната заплаха от грипна пандемия, стои в основата на планирането и

провеждането на ефективен надзор, превенция и контрол. В тази връзка прилагането на съвременни методи за диагностика, каквито са молекулните методи дава възможност за разпознаване на нови респираторни вируси с последваща оценка на тяхната епидемиологична и клинична значимост. Именно „определяне на „скрития“ товар на вирусните респираторни инфекции“ е сред предварителните условия за успех в инициативата BraVe („Битка с респираторните вируси“) на СЗО от 2012 г.

Традиционно в България, както и в други страни, от вирусните респираторни патогени най-добре са проучени грипните и респираторно-синцитиалните вируси, свързано с техните клинично-епидемиологични особености. Това прави настоящият дисертационен труд, посветен на три респираторни вируса (човешки метапневмовируси, парагрипни вируси и бокавируси) навременен, изключително актуален и необходим. От една страна разработката обогатява наличната информация в страната по отношение на човешките метапневмовируси и парагрипни вируси, а от друга попълва липсващата информация по отношение на бокавирусите, които хронологично най-късно са разпознати като човешки патогени не само в страната, но и в света.

4.Познаване на проблема:

Докторантката познава в дълбочина проблема - дискутира и анализира еднакво добре отделни негови страни както в частта „литературен обзор“, така и при собствените проучвания. Това усещане се подкрепя и от точния и стегнат стил на изложение, както и от много доброто познаване на диагностичните методи, свързано и с придобитите образователно-квалификационните степени.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд/автореферата, изводите и приносите:

Дисертационният труд е представен върху 215 стандартни страници и съдържа 26 фигури, 39 таблици и 2 приложения. Структуриран е според общоприети изисквания-въведение (3 стр.), литературен обзор (49 стр.), цел и задачи (2 стр.), материали и методи (25 стр.), резултати и обсъждане (77 стр.), изводи (2 стр.). Използваните литературни източници са 358, от които 356 на латиница и 2 на кирилица, като цитираните заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

Обзорът е написан увлекателно, чете се с лекота и същевременно е прецизно фокусиран върху темата на дисертационния труд с добро познаване на съвременната научна литература. Реално обзорът е съставен от три отделно обособени обзора, свързано с трите респираторни вируса, които са обект на собствените проучвания в дисертационния труд. Така представен литературният обзор има познавателна стойност. Систематизирано е поднесена наличната информация за етиологията, методите за диагностика, епидемиологията, патогенезата, клиниката, имунитета, лечението и профилактиката на метапневмовирусите, парагрипните вируси и на бокавирусите, и са посочени предизвикателствата и нерешените проблеми. Логично следвайки основните моменти в обзора е построена и частта - собствени проучвания в дисертацията.

Целта е формулирана ясно и конкретно, като за постигането ѝ са поставени седем основни задачи, а именно: определяне на етиологичната структура и сезонността на острите респираторни инфекции в България в рамките на три последователни сезона с акцент участието на човешки метапневмовирусите, парагрипните вируси и на бокавирусите; определяне на общата и възрастовоспецифичната заболяемост на посочените три вируса; тяхното участие при възникване на някои клинично важни синдроми и характеризирани на смесените вирус-вирус инфекции. Последните две задачи са с по две подзадачи и са свързани с провеждане на генетичен анализ на доказаните човешки метапневмовируси и бокавирусите.

Частта „Материали и методи” е представена изключително прецизно и подробно, за което безспорно заслуга има и научния ръководител на докторантката. Цялостният дизайн на проучването е детайлно обмислен: от подбора на изследваните лица, съобразно дефиниции, препоръчани от ECDC и посочени в Наредба № 21 от 18 юли 2005 г. за реда за регистрация, съобщаване и отчет на заразните болести; идентичността на периодите за пробовземане за съпоставимост на резултатите през правилата за вземане, съхраняване и транспортиране на клиничните проби, конкретните лабораторни методики (екстракция на вирусни нуклинови киселини, Real-Time PCR, Multiplex PCR, секвениране, филогенетичен анализ) до интерпретацията на резултатите и приложението на подходящи статистически методи за обработка на данните. Всичко това гарантира високата достоверност и надеждност на проведените изследвания и направените изводи.

Изложението в частта „Резултати и обсъждане” е в обем 77 страници и напълно покрива поставените задачи. Обхванат е голям брой пациенти (1842), основно хоспитализирани, които на практика представят целия възрастов спектър от населението. Това, както и факта, че са изследвани лица от всички области на страната за общо 18 респираторни патогена с най-съвременни методи за диагностика прави проучването значимо и комплексно.

И през трите сезона заболяемостта от грип и ОРЗ е най-висока при децата на възраст 0-4 год., следвани от тези на възраст 5-14 год. В 66.7% от всички изследвани пациенти е доказан поне един респираторен патоген, като относителният дял на инфектираните сред хоспитализираните е значително по-висок спрямо дела на инфектираните сред амбулаторно лекуваните. С най-голяма честота на доказване се характеризира RSV, следван от грипните вируси A(H1N1)pdm09 и A(H3N2), риновирусите и аденовирусите. По честота на разпространение проучваните бокавируси, метапневмовирус и парагрипни вируси (общо) заемат шесто, седмо и осмо място. Те формират условна група със средна честота на разпространение, като са представени в близки относителни дялове, съответно 8%, 6.8% и 6.3%. Важни за клиничната практика са и установените: наличието на постоянна, макар и много пониска циркулация на респираторни вируси през топлите месеци на годината (в периодите между зимните грипни сезони от 21 седмица до 39 седмица); високият относителен дял на смесени вирусни инфекции основно сред хоспитализирани, като най-чести са комбинациите между RSV и AdV, между RSV и RV и между RV и BoV, а човешкият метапневмовирус е рядък партньор в смесени инфекции. Друг значим резултат са наблюдаваните различия в доминиращите респираторните патогени според възрастта на изследваните лица: RSV, човешките метапневмовируси, парагрипните, риновирусите, аденовирусите и бокавирусите се срещат статистически значимо по-често при деца на възраст от 0-4 г. спрямо по-големите пациенти (≥ 5 год.). Доказани са също вариации в клиничните прояви: човешкият метапневмовирус и бокавирусите са сравнително чести причинители на бронхиолит и пневмония при деца на възраст 0-4 год., а парагрипните вируси имат по-значително участие като етиологични агенти на ларинготрахеит и бронхиолит. Анализът на данните показва също интересни различия, свързани със сезонността – сформирани на такава при човешките метапневмовируси успоредно с циркулацията на RSV (януари-април), въпреки факта, че тези два вируса рядко се доказват в коинфекция и при бокавирусите (ноември-януари).

Много значими са резултатите от филогенетичният анализ на циркулиращите в България човешките метапневмовируси и човешките бокавируси, като при първите се доказва циркулация на вируси от три геногрупи: A2b, B1 и B2, докато при бокавирусите се доказва хомоложност - всички принадлежат към генотип 1 (BoV-1).

Направени са общо седем основни извода, които обобщават точно резултатите от проведените проучвания в дисертационния труд. Съгласна съм с направената самооценка от докторантката за приносите на разработката – наличие на 4 оригинални за страната приноси. Смятам, че тя е проявила скромност, като могат да бъдат обособени и няколко приноси, обогатяващи съществуващите знания и с научно-приложен характер.

Представеният автореферат е с много добро оформление, отразява точно и ясно съдържанието, основните резултати и приноси на дисертационния труд.

6. Оценка на публикациите и участията в научни конференции/форуми по темата на доктората:

Ивелина Трифонова е приложила доказателствен материал за 5 пълнотекстови публикации по темата на дисертацията в рецензирани и реферирани списания (2 в чуждестранни и 3 в български издания). Две от публикациите са в престижни научни списания с импакт фактор, съответно: *Journal of Medical Microbiology* ($IF_{2018} - 2,10$; Q2) и *Brazilian Journal of Microbiology* ($IF_{2018} - 2,857$; Q3) с общо 7 цитирания в чужбина, от които 5 в списания с импакт фактор. Това е показател за качеството на проведеното научно изследване. В три от публикациите докторантката е водещ автор, свързано със способността ѝ да анализира и обобщава. Покрити са минималните национални изисквания за придобиване на ОНС «доктор» по Показател Г в Област 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление 4.3. Биологически науки.

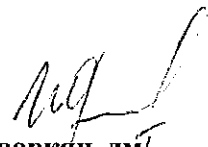
Внушителен е броя на участията по темата на дисертацията в престижни научни форуми – общо 20, от които 7 в чужбина (*ESPID, Madrid, 2017; CORDS Conference, Bangkok, 2018; ESPID, Malmo, 2018; Centenary of the 1918 Pandemic, London, 2018; EAPS, Paris, 2018* и др.). Представените публикации и участия отразяват достойнствата на доктората и съдействат за популяризиране на получените резултати сред широк кръг от специалисти и сред научната общественост като цяло.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дисертационният труд съдържа научно-теоретични и научно-приложни резултати, има изразен оригинален приносен характер и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и специфичните изисквания, приети в правилника на НЦЗПБ - София.

Докторантката Ивелина Трифонова Трифонова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Вирусология, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Въз основа на изложеното, давам положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните дисертационен труд и автореферат, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователна и научна степен „Доктор” на Ивелина Трифонова Трифонова в докторска програма по Вирусология.

Изготвил становището: 
/проф.-д-р Ани Кеворкян, дм/

09.01.2020 г.
Пловдив