

До членовете на научното жури  
Определено със Заповед № 450/ 25.10.2013 г.  
на Директора на НЦЗПБ

## РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Ива Стефанова Христова, д.м.н.

На дисертационен труд за присъждане на научната степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ” по научната специалност „Вирусология”  
В професионално направление 7.1. Медицина

**Тема** на дисертационния труд: ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ЕТИОЛОГИЯТА НА ВИРУСНИТЕ ХЕПАТИТИ, РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И СПЕЦИФИЧНАТА ПРОФИЛАКТИКА НА ОСНОВНИТЕ ХЕПАТОТРОПНИ ВИРУСИ И РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА ДРУГИ ПОТЕНЦИАЛНИ ХЕПОТОТРОПНИ ВИРУСИ В БЪЛГАРИЯ

**Автор** на дисертационния труд: доц. д-р Павел Богданов Теохаров, дм  
Отдел Вирусология на Националния Център по Заразни и Паразитни Болести

Дисертационният труд на доц. Теохаров е едно мащабно и задълбочено проучване, включващо многостранни изследвания върху различните хепатотропни вируси – генотипната им характеристика, разпространението на отделните генотипове сред различни контингенти пациенти, проучвания върху имунния отговор. В проучванията са включени не само основните пет вирусни патогена, членове на различни вирусни семейства, наречени според тропизма си хепатотропни вируси (HAV, HBV, HDV, HCV, HEV), но и вируси от семейство Herpesviridae, които също могат да причиняват вирусен хепатит – Епщайн-Бар вирус, цитомегаловирус, херпес симплекс 1 и 2 вирус.

Проблемът е изключително важен и много актуален, поради широкото разпространение на тази група заболявания, сериозните и дори фатални усложнения при някои от тях и решаващото значение на правилния диагностичен подход.

Дисертационният труд е написан на 280 страници, съдържа 54 таблици и 62 фигури. На базата на 664 литературни източника, доц. Теохаров прави задълбочен литературен обзор на 91 страници. Обзорът е много информативен, подробен и с най-съвременни данни. Структуриран е на етиологичен принцип, като за всеки от хепатотропните вируси са разгледани класификацията, структурата, физико-химичните свойства, вирусната репликация и специфичната му диагностика. Обхванати са основните аспекти на хепатотропните вируси и причиняваните от тях вирусни хепатити, но на места има известни повторения.

Обзорът логично извежда до целта на дисертационния труд – проучване етиологията на вирусните хепатити, разпространението, диагностичните особености и ефекта от специфичната профилактика на основните хепатотропни вируси в България чрез серологични и молекулярно-вирусологични изследвания. Задачите са ясно и точно формулирани и произтичат от поставената цел. Те очертават конкретните стъпки за изпълнение на целта на разработката.

Следващият раздел „Материали и методи” в обем 15 страници представя в много стегнат вид описание на използвания огромен брой серумни проби като материал, а като методи - имуноензимните методи за доказване на антитела срещу отделните хепатотропни вируси и различните видове PCR реакции за доказване генома на основните хепатотропни вируси, секвенирането и определянето на техния генотип, специално при HBV - определяне степента на еволюция на генотипове/субгенотипове D1 и A2 според времето до най-близкия общ предшественик по метода на молекулярния часовник с определяне на максималното сходство (*maximum likelihood*). Прави впечатление богатият набор от съвременни генетични методи, използвани за типизиране на хепатотропните вируси - методи, използвани в лабораторията Bloodborne pathogens & Hepatitis, Canadian Science Center for Human Health и в лабораторията по молекулярна вирусология на института Tor Vergata в Рим, Италия.

Резултатите от собствените изследвания са представени и обсъдени на 99 страници. Илюстрирани са богато с 46 таблици и 31 фигури. Резултатите са представени в 7 раздела – по един за всеки от петте основни хепатотропни вируса, специален раздел обхваща проучванията върху значението на хепатропните вируси HAV, HBV, HDV и HCV при пациенти с вирусни хепатити и при рискови групи, последният раздел включва изследванията върху разпространението на потенциално хепатотропните вируси – EBV, CMV, HSV.

Много са оригиналните научни постижения и затова ще се опитам да резюмирам основните от тях.

За първи път в България се прави филогенетичен анализ на щамове HAV, изолирани от български пациенти, като се установяват почти по равно генотипове 1A и 1B (с лек превес на генотип 1B). Проучено е разпространението на HAV в двете най-големи области на България (Софийска и Пловдивска) през 2000 г. и през 2010-2011 г. чрез доказване на анти-HAV IgG антитела и са намерени доста сходни резултати. Проучванията върху лабораторната диагностика на HAV инфекции са от съществено практическо значение, както и проучванията върху първичния имунен отговор при ваксинация с комбинираната ваксина срещу HAV и HBV (Twinrix, GSK).

Отново за първи път в България е направена генотипна характеристика на HBV, установени са доминиращите генотипове – D и A, а чрез секвениране са изяснени и основните субгенотипове – D1 и A2. Филогенетичният анализ показва родството на нашите HBV щамове с циркулиращите в региона, Средиземноморския басейн и Северна Европа. Особено достойнство на проучванията е оценяване степента на еволюцията, при което се установява, че субгенотип D1 е внесен в страната през 80-те години на 20-ти век, а A2 – съвсем наскоро. Това определено са значими приноси, и то не само с национално значение.

В дисертационния труд са отразени редица проучвания върху разпространението на основните маркери на HBV – HBsAg, anti-HBc и anti-HBs антитела сред населението в България, както и ценните за практиката проучвания върху особеностите при диагностиката на HBV инфекцията и върху

хуморалния имунен отговор сред ваксиниране на новородени деца с рекомбинантна ваксина срещу HBV (Euvax, Korea).

Проследени са лабораторните и клинични данни при смесени инфекции (коинфекции и суперинфекции) на HBV и HDV, както и участието на тези два вирусни патогена в развитието на чернодробната цирроза.

Сред проучванията върху HCV, като съществен принос се откроява установяването на преобладаващия генотип - 1b - при болни с хроничен хепатит, с остър хепатит, с пост-трансфузионен хепатит, пациенти на хемодиализа или с хемофилия. За първи път в България е направено проучване върху генотипното разпределение на HCV сред лица, употребяващи интравенозни наркотични вещества, подкрепено и с генотипиране чрез секвениране на NS5B гена от генома на HCV. С потвърдителен характер са проучванията, които доказват, че пациентите на хемодиализа са високо рискова група за инфекция с HBV и HCV, че HBV се разпространява от инфектираните майки на новородените им деца и установяването на вътреболничното разпространение на HCV с медицински манипулации.

Отново безспорен принос са проучванията върху инфекциите с HEV в страната – преди всичко молекулярно-генетичната характеристика на HEV чрез секвениране и определянето на доминиращия генотип 3, но също така и установяването на маркери на хепатотропните вируси при пациенти с HEV инфекция, проучване на относителния дял на HEV инфекциите сред пациентите с остри не-А, не-С вирусни хепатити и проучванията върху разпространението на HEV сред населението на България, установяващо 9% серопревалиране като маркер на инфекция в миналото.

Към тях трябва да се прибавят проучванията върху разпространението на EBV, CMV, HSV сред различни възрастови групи от населението на България, сравнени с данните от редица други Европейски държави.

В специална глава „Дискусия” получените резултати са обсъдени в светлината на това, което е известно до момента, като са направени препоръки за практиката.

Доц. Теохаров постига важни резултати, които имат значими научно-теоретични и научно-приложни приноси.

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 36 журнални статии, от които 10 в престижни международни списания с висок импакт фактор – Journal of Medical Virology, Pediatric Infectious Diseases Journal, Journal of Hospital Infection, Sexually Transmitted Infections, Italian Journal of Gastroenterology, Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infection с общ IF 18.773. Данните са представени и на 49 научни форума, 16 от които международни конгреси и конференции. Освен тях във връзка с дисертацията са представени 3 обзора, глава от монография и раздел от учебник. Значимостта на постигнатите резултати се илюстрира и с високата цитируемост на публикациите - трудовете на доц. Теохаров са цитирани 277 пъти в публикации у нас и в чужбина (143 цитирания в чуждестранни издания и 84 в български).

В заключение, дисертационният труд на доц. д-р Павел Теохаров, дм е един обширен труд, с постигнати значими резултати, представляващи теоретични и практически приноси. Изследванията в него са изпълнени на високо методично ниво, приложени са най-съвременните молекулярно-генетични методи за диагностика и генотипизиране. Считаю, че рецензираният дисертационен труд отговаря напълно на изискванията на Закона и Правилника за неговото приложение и Правилника на НЦЗПБ за присъждане на научната степен „Доктор на науките“. Като давам положителната си оценка, убедено подкрепям присъждането на научната степен „Доктор на науките“ по научна специалност Вирусология на доц. д-р Павел Богданов Теохаров, дм.

Гр. София

25. 11. 2013 г.

Рецензент:

  
(Проф. Д-р И. Христова, дмн)