

До научното жури за  
присъждане на научна степен Доктор на науките  
на доц.д-р Нели Стоянова Корсун дм  
от Отдел Вирусология на НЦЗПБ  
по професионално направление Медицина 7.1,  
специалност Вирусология  
Заповед 17/03.02.2012 на Директора на НЦЗПБ

## **СТАНОВИЩЕ**

от проф. д-р Тодор Кантарджиев дмн от НЦЗПБ  
относно дисертационен труд за присъждане на научната степен Доктор на науките на доц. д-р Нели Стоянова Корсун дм на тема „Проучвания върху етиологията на ентеровирусни, норовирусни и ротавирусни инфекции в България (1999-2010г.)”

Декларирам, че нямам конфликт на интереси от научен или друг характер и общи публикации с доц. Н.Корсун дм

### **Актуалност на дисертационната работа**

Ентеровирусните инфекции са постоянна заплаха за общественото здраве с трайни медицински и социални последствия; норовирусите и ротавирусите предизвикват различни по големина епидемични взривове, които поставят на изпитание здравната система. Научната основа за предприемане на адекватни действия на здравната система и вземане на правилни управленски решения се съдържа в голямата докторска дисертация на доц.Корсун. Анализирането на вирусологичните, епидемиологични и клинични параметри на ентеровирусните менингити и енцефалити в България през периода 1999-2010г са важна част от труда и отговарят на нуждите на практическата медицина. Актуални за съвременната медицина са проучванията на етиологията на норовирусните епидемични взривове и особено доказването на доминиращи генетични варианти на причинителя. Проучванията на ротавирусните инфекции у нас се нуждаеха от осъвременяване на диагностичните методи, което е постигнато в дисертацията.

### **Оценка на материалите и използваните методи**

Лабораторно са изследвани клинични материали на 12683 пациенти. Освен от нашата страна работени са и 224 проби от Република Македония, защото Националната референтна лаборатория по ентеровируси на НЦЗПБ е натоварена от СЗО като Референтна и за Република Македония. В дисертацията на доц.Корсун са апробирани и валидирани всички необходими методи от класическите - култивиране на ентеровируси в човешки и маймунски клетъчни линии, идентификация с помощта на вируснеутрализираща реакция, доказване на специфични антитела чрез имуносорбентен тест, до reverse transcriptase (RT)-PCR,

включително до генотипиране чрез мултиплекс RT-PCR, секвенционен и филогенетичен анализ.

### **Оценяване на авторските приноси и оригиналността на изводите**

Целта и деветте задачи са правилно и точно формулирани, така, че да бъдат изпълнени поетапно и да предоставят възможност за извеждане на напълно отговарящите им изводи. Научен принос е доказването на вносен полиовирус 1 от див тип, причинил анализирания от авторката взрив през 2001г в нашата страна (единствен в Европа преди сертифицирането ѝ за континент-свободен от полиомиелит). Приносен характер има и доказването, както и анализирания на трите случая на ваксина-асоцииран паралитичен полиомиелит в България през 2006г., като са проучени молекулярните механизми от страна на вирусите и факторите от страна на макроорганизмите на децата за възникване на тези състояния, както и случая на продължителна екскреция на генетично променен ваксинален полиовирус при дете с тежък имунодефицит. Оригинални за нашата страна са и проучванията на етиологията на големия епидемичен взрив от серозни менингити през 2001г. и доказването ролята на ентеровирус ЕСНО30 при него. За първи път у нас е доказана връзка между ентеровирусната инфекция и развитието на тип 1 диабет с помощта на молекулярно-генетични методи. Анализът на имунния статус на населението у нас по отношение на полиомиелита в периода непосредствено преди епидемичния взрив през 2001г има стойност за предприетите по-късно провиеоепидемични мерки. Авторката по научен начин доказва, че колективния имунитет не е на оптималното ниво. Установени са незадоволителни и бъдещи тревога нива (<80%) на серопозитивност спрямо полиовирус 1 тип във възрастовата група 3-6 год., а спрямо полиовирус 2 – във възрастовата група 7-18 год. и спрямо полиовирус 3 тип – в децата на 3-6 год. и 7-18 год. След 2001г. нивото на специфичен имуноотговор се подобрява, но по отношение на полиовирус 3 тип остава субоптимално при лица на възраст 15-34 год. и 40-44 год. Прави се изводът, че поддържането на добър имуно статус в бъдеще е важна предпоставка за избягване на взривове от полиомиелит, дължащи се на внос на диви или генетично променени ваксинални полиовируси. Безспорен успех е и оптимизирането на диагностичния алгоритъм за бърза детекция и типизиране на ентеровируси в клинични проби. Научен успех е и доказването на ентеровирусна РНК с помощта на reverse transcriptase (RT)-PCR с праймери от висококонсервативни региони на 5' ÚTR и молекулярното типизиране с помощта на RT-PCR с праймери от региона VP1 и последващо секвениране, което позволява бърза и специфична идентификация на ентеровирусите в клинични материали и други проби без необходимостта от клетъчно култивиране. Научен принос има и първото доказване на норовируси както и установяването на тяхната роля във възникване на епидемични и нозокомиални взривове от гастроентерити. Наблюдавано е, че норовируси от генотип GII.4 са водещи причинители на епидемични взривове и спорадични случаи на гастроентерити. По отношение на ротавирусните инфекции е проучена етиологичната им роля при хоспитализирани деца, като е доказано, че 29% от децата са с тези инфекции, а на второ място са норовирусните – 12%. Доказва се, че ротавирусните инфекции в България са близки по основните си

параметри до тези в развитите страни с умерен климат и се различават значително от тези в тропическите страни. Извършено е и мащабно характеризиране на циркулиращите ротавирусни щамове по G и P тип чрез молекулярно-биологични методи, което показва предимното разпространение на ротавируси със специфичност G2P[4], G9P[8], G4P[8] и G1P[8] и епизодични случаи на заболявания, причинени от някои необичайни ротавирусни типове. Интересен е фактът, че един от глобално значимите ротавирусни типове G3P[8] у нас се доказва много рядко. Установен е също така и нисък процент смесени ротавирусни инфекции (6,2%) и нетипируеми щамове (9,4% частично и 2,4% напълно нетипируеми). Филогенетичният анализ на циркулиращи у нас ротавирусни щамове разкрива техните еволюционни взаимоотношения с щамове от други страни. Той показва съществуване на интратипова хетерогенност при някои ротавирусни типове. Установена е принадлежност към различни генетични линии или сублинии на ротавирусни щамове от типове G1, G4, P[6] и P[8], доказани у нас в различни години, което допълва картината за България. Приносен характер има и идентификацията на единични секвенции с животински произход, възникнали вероятно в резултат на реасортация между човешки и животински ротавируси. Научен интерес буди и направеният сравнителен антигенен анализ на български ротавирусни щамове, който показва сходство в аминокиселините в основните антигенни участъци на повърхностните протеини VP7 и VP4 с ротавирусни щамове, циркулиращи в други страни, и с щамове, включени в състава на двете лицензирани ротавирусни ваксини. Доказана е секвенционна близост в антигенните участъци на циркулиращите в България ротавирусни щамове от типове G1, G2, G3, G4 и P[8] с аналогичните щамове на двете лицензирани ваксини, като са идентифицирани по няколко (2-7) различия в аминокиселините.

### **Наукометрична оценка на публикациите свързани с дисертацията**

Публикациите във връзка с дисертацията са една авторска монография "Вирусни чревни инфекции", издадена в София 2007г., три обзора в български списания, 28 журнални статии в български списания с академична редколегия, 6 статии в български списания на английски език, които се реферират в научни търсачки и 12 научни статии в най-авторитетни чуждестранни списания: J.Infect.Dis. (IF 5,865), J. Med.Virol. (IF 2,47), J.Clin.Virol. (IF 4,023). Импакт факторът на статиите на доц.д-р Корсун е впечатляващ - 45,136, като много точно е изчислен съобразно годината на публикуване. В четирите статии в най-авторитетни международни списания, в които се описва и анализира взривът от полиомиелит в България през 2001г., ролята на доц.Корсун като вирусолог ясно проличава, защото без етиологична диагноза и вирусологични проучвания на микроорганизмите-причинители нямаше да има публикации, камо ли в тези списания. В статията за ваксина-асоциираните парализиращи случаи тя е първи автор, което подчертава водещата ѝ роля в проучването.

## Заклучение

Дисертацията на доц. Нели Корсун дм носи най-добрите традиции на школата по вирусология на НЦЗПБ. Представените и анализирани данни от огромен брой изследвания, предимно клинични материали, дават възможност, като се използват класически и най-модерни методи да се направят изводи с приносен научен характер. Освен това работата ѝ върху три важни инфекции със социално значение са научната основа на мерките за контрола им в нашата страна. Обосноваването на изводи и приноси ми дават възможност убедено да подържам присъждането на научната степен „Доктор на науките“. Високият импакт фактор и цитиранията на статиите ѝ многократно надвишава наукометричните изисквания на Правилника за приложение на ЗРАС на НЦЗПБ и други сродни академични институции. Предлагам на уважаемото Научно жури и на Научния съвет на НЦЗПБ да присъди научната степен „Доктор на науките“ на доц. д-р Нели Стоянова Корсун дм, ръководител на НРЛ „Грип и ОРЗ“ на НЦЗПБ.

25.2.2012



Проф.Д-р Тодор Кантарджиев дмн