

## СТАНОВИЩЕ

от Доц. д-р Лилия Иванова Иванова дм, доцент Катедра Микробиология и вирусология  
ФМ, МУ „Проф д-р П. Стоянов“ Варна

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'  
професионално направление . *“Биологични науки“ в област на висшето образование*  
*„Природни науки, математика и информатика“*

докторска програма *“Вирусология“*

**Автор:** Д-р Цветелина Костадинова Попова

**Форма на докторантурата:** докторант на самостоятелна подготовка

**Катедра:** Микробиология и вирусология, ФМ, „Проф д-р П. Стоянов“ Варна

**Тема:** Сероепидемиологични и лабораторно диагностични проучвания върху  
разпространението и клиничната значимост на Epstein-Barr вирусната инфекция

**Научен ръководител:**

Доц. д-р Лилия Иванова Иванова от МУ-Варна

### **1. Общо представяне на процедурата и докторанта**

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с Чл.41 и 42 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна, Правилник за развитие на академичния състав на МУ-Варна от 2016 г. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- Автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- Нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- Заповед за записване в докторантура
- Заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит докторантски минимум по специалността
- Заповед за отчисляване с право на защита
- Протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- Дисертационен труд
- Автореферат
- Списък на научните публикации по темата на дисертацията
- Копия на научните публикации
- Списък на участията в научни форуми
- Списък на забелязани цитирания
- Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- Документи, свързани с хода на процедурата

Докторантът е приложил 4 пълнотекстови публикации в рецензирани списания свързани с темата, от които 2 на английски език. Участва в 3 научни форума, от които 2 международни и 1 – с международно участие. Участва в научен проект към Фонд „Наука“ на МУ-Варна.

Предоставените ми документи са напълно комплектовани и изрядно подредени.

Биографични данни: Д-р Цветелина Костадинова Попова е родена на 18.03.1972 г. в гр. Тутракан. Завършва средно образование през 1991 г., и висше – МУ-Варна с магистърска степен по медицина през 1996 г. Работи като ординатор в ХЕИ и РИОКОЗ Добрич от 1996 г. до 2004 г. От 2004 до 2007 г. е началник отдел „Опазване на общественото здраве в РИОКОЗ гр. Добрич. От 2007 до 2013 г. е последователно началник сектор и начални отдел „Микробиология и вирусология“ в РЗИ-Варна. От 2013 г. е асистент, ръководител УНС „Медицински лаборант“ в МУ „Проф. Д-р П. Стоянов“, МК – Варна. През 2008 г. придобива специалност Вирусология и от 2013 г. е Мгистър по здравен мениджмънт. Д-р Костадинова има широк кръг научни интереси в областта на вирусологията. Има разработки относно разпространението на хепатит В и сифилис при бременни жени и уязвими групи, на хепатит Е вирусната инфекция, както и на разпространението и клиничната значимост на латентните вирусни инфекции като цитомегаловирус и Epstein-Barr вирус. Прилага съвременни методи в научна практика. Съавтор е на обзорец материал относно значимостта на латентните вирусни патогени при имunosупресирани и трансплантирани пациенти. Автор и съавтор на над 20 научни статии и има над 10 участия в научни форуми включително и в чужбина. Участва във вътрешноуниверситетски проект. Непрекъснато следи новостите във вирусологичната наука и практика. Непрекъснато повишава квалификацията си. Членува в БАМ, Дружеството на вирусолозите и СУБ.

Разработеният дисертационен труд е по изключително актуален проблем както за вирусологичната диагностика, така и за клиничната практика в научен и научно-приложен аспект. Задачите са ясно формулирани и точно изпълнени. На фона на широкомащабното сероепидемиологично проучване е дефинирано разпространението на EBV-инфекцията, което се оказва с по-висока честота в сравнение с установената в предходни такива. Вероятно това се дължи на начините на предаване на инфекцията от безсимптомни и преболедали лица, които излъчват вируса продължително време след заразяването. При проучване на възрастово-свързаното разпространение на острата инфекция авторката установява бимодален модел на разпространение на първичната инфекция при малките деца и юношите. Творческото прилагане на цитирани резултати от различни литературни източници позволява на д-р Костадинова да дефинира особени серологични модели на инфекция с много голяма клинична значимост. Изследването на пациентите с друга клинична симптоматика, вероятно свързана с EBV, и рискови пациенти третира проблеми касаещи патогенезата на тази инфекция и е в унисон със съвременната тенденция в световната литература. Реактивацията на EBV-вирусната инфекция и нейната връзка с развитието на лимфопролиферативни заболявания, както и участието на EBV в патогенезата на някои малигнни заболявания, занимава световната научна общност. В дисертационния труд е направен успешен опит с помощта на общо 7 вида серологични маркера, някои от които се прилагат за първи път в България, да бъде дефиниран. Приложен е молекулярно-биологичен метод - Real time PCR при пациенти с данни за остра първична инфекция и такива с различни лимфопролиферативни заболявания и имunosупресирани пациенти за първи път в страната в този мащаб и палитра, и резултатите са съпоставени с тези от останалите ELISA маркери с цел дефиниране на най-подходящия тест.

Прави впечатление, че докторанта познава в детайли състоянието на проблема и оценява творчески литературния материал, както и активно участва в изследването.

Избраните съвременни методики на изследване позволяват на д-р Костадинова да постигне поставената цел и да получи адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

## Оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд обхваща мащабно ретроспективно сероепидемиологично изследване на заразеността с EBV, акуратно обработено и анализирано с подходящи статистически методи. Дефинирани са периодите на първично заразяване по възрасти, пол и години на изследването, което позволява установяване на бимодален модел на първичната инфекция. Дефиниран е рискът от заразяване на плода и новороденото дете, въпреки малкото литературни данни по въпроса. Ретроспективният анализ на заболяванията асоциирани с EBV позволява на авторката да сравни клиничната диагноза и лабораторно потвърдените случаи на Инфекциозна мононуклеоза и да дефинира особени серологични модели, изискващи уточняване с прилагане на допълнителни тестове за изследване. Анализът на пациенти с Болест на Хочкин и тези с Нехочкинови лимфоми позволява уточняване ролята на вируса в патогенезта на основното заболяване и необходимостта от прилагане на други методи на изследване освен традиционните в диагностичната практика. Проспективното изследване на потенциално рискови пациенти с предполагаема първична инфекция и особени серологични модели на имуен отговор с прилагане на ELISA IgG авидност, anti EBNA1, anti EA(D)IgM, anti EA (D) IgG, IgM Western blot анализ позволяват уточняване на първична инфекция и/или реактивация съобразно възрастта на пациента и клиничната диагноза. Използвани са общо 7 серологични и един молекулярно-биологичен метод.

Дисертационният труд е структуриран и представен на 194 страници, онагледен с 42 фигури и 31 таблици в следната последователност: Заглавие 1 стр., съкращения – 2 стр., съдържание – 2 стр., увод – 2 стр., литературен обзор – 48 стр., материал и методи – 9 стр., резултати и обсъждане – 94 стр., изводи – 6 стр., препоръки – 1 стр., справка приноси – 2 стр. Литературната справка съдържа 503 литературни източника, 6 от които на кирилица и 497 – на латиница.

Задачите поставени в дисертацията водят до постигане на целта.

Приносите с **оригинален характер** включват анализ на тенденциите в разпространението на EBV инфекцията, дефиниране влиянието на възрастта и пола върху началото на първичната инфекция, дефиниране ролята на различни ELISA маркери при пациенти с различни профили на имунния отговор и клинични данни за първична инфекция, определяне възможностите на разширен набор серологични маркери за диагностика при дефиниране стадия на инфекцията при пациенти в рискови групи и различна клинична диагноза, в зависимост от възрастта. За първи път в страната е приложен Real time PCR в диагностиката на първична инфекция, и сравнително със серологичните методи - за дефиниране на реактивация на инфекцията при пациенти с различни видове лимфоми и други имunosупресирани пациенти и пациенти след трансплантация.

Приносите с **потвърдителен характер** включват дефиниране на серологичните маркери в диагностиката на първичната EBV инфекция и потвърждаване ролята на Real time PCR като метод на избор при установяване на реактивация при пациентите с различни видове лимфоми и тези под имunosупресия.

Приносите с **приложен характер** включват оценка на възможностите на различните методи и маркери в лабораторната диагностика при различните групи изследвани пациенти. Посочени са предимствата на всеки от тях при пациенти с различни anti EBV-VCA серологични профили в зависимост от клиничната диагноза и възрастта на пациента. Това осигурява възможност на дисертантката да изработи диагностичен алгоритъм за установяване статуса на EBV инфекцията, който може да се използва във всички лаборатории с цел коректна и качествена лабораторна диагностика. Направените изводи и препоръки

осигуряват перспективи за развитие и обогатяване както на знанията, така и на възможностите за диагностика и научни дирения в тази насока.

Докторантката представя 4 пълнотекстови научни публикации, свързани с дисертационната разработка, на които е първи автор. Две от тях са на английски език. Пожелавам да публикува оставащия материал, което ще обогати научните и приложни знания относно тази така особена и все още не напълно разгадана инфекция.

Изнесла е 3 научни съобщения, от които 2 на международни форуми и едно на български форум с международно участие.

Спечелила е един научен проект кум фонд Наука на МУ-Варна.

Получените резултати и формулираните приноси основно са лична заслуга на д-р Костадинова.

Предоставеният **автореферат** е направен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на тема *«Сероепидемиологични и лабораторно диагностични проучвания върху разпространението и клиничната значимост на Epstein-Barr вирусната инфекция»* съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантката Д-р Цветелина Костадинова Попова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Вирусология като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от визираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на Д-р Цветелина Костадинова Попова в докторска програма по Вирусология, както и аз ще направя.

20.12. 2017 г.

Изготвил становището: .....  .....

Доц. Д-р Лилия Иванова Иванова дм.