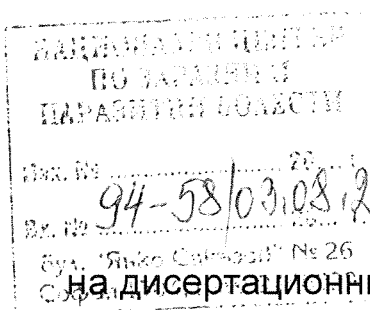




РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационния труд за присъждане на научна степен „доктор“

на **Чийдем Баариева Исмаилова,**

редовен докторант към Националния център по заразни и паразитни болести

Област на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика; Професионално направление: 4.3. Биологически науки;

Научна специалност: Вирусология

Дисертация на тема: “ **Проучвания върху серологичните и молекулярно генетичните характеристики на вируса на хепатит Е**“

научен ръководител: *доц. Любомира Николаева – Гломб, дм*

научен консултант: *гл. ас. Елица Николаева Голкочева-Маркова, дб*

Рецензията е изготвена от доц. д-р Мария Пишмишева – Пелева, дм, член на научното жури съгласно заповед №182/30.06.2026г. от Директора на Национален център по заразни и паразитни болести

1. Кратки биографични данни на докторанта:

Чийдем Баариева Исмаилова е родена в г.Русе. През 2013 г. завършва Професионална гимназия по електротехника и електроника "Апостол Арнаудов" със специалност “Компютърна техника и технологии”.

През 2017 г. се дипломира в Софийски университет „Свети Климент Охридски“ и придобива степен „бакалавър“ по Молекулярна биология, а през 2019 г. – степен „магистър“ по „Микробиология и микробиологичен контрол“ от същия университет. Оттогава и към момента работи като биолог в Националния център по заразни и паразитни болести /НЦЗПБ/ – гр. София – Национална референтна лаборатория по хепатитни вируси.

Интересите на биолог Исмаилова са в областта на диагностиката на вирусните хепатити, във връзка с което продължава следдипломната си квалификация с участия в различни форми на обучение:

- Годишна среща за надзор на хепатит В, С в Швеция, организиран от Европейския център за профилактика и контрол върху заболяванията,
- Обучение за секвениране и филогенетичен анализ - Люксембург,
- Завършени курсове по: а/ Лабораторна диагностика на вирусните инфекции – НЦЗПБ, б/ Обща имунология и алергология,
- Приложение на секвениране от следващо поколение в клиничната микробиология и диагностиката на инфекциозни болести, организиран от Европейско дружество по клинична микробиология и инфекциозни болести – ESCMID.

В частност интересите и са насочени към серологичната и молекулярно-биологична диагностика на хепатит Е и работи по тази тема от няколко години.

2. Актуалност на темата

Вирусът на хепатит Е - *Hepatitis virus E – HEV* е открит преди около 40 години и тогава започва изучаването на самия вирус и на заболяванията, които той причинява. Според данни на СЗО хепатит Е е най-честият ентéralно предаван хепатит, но само малка част от заразените развиват клинични прояви. Установени са различни генотипове на вируса, с различно разпространение и с особености в протичането и в това отношение *HEV* няма аналог. В хода на изучаване на заболяването са описани клиничните прояви, усложненията и са установени извънчернодробни прояви, свързани с вируса. Натрупани са данни и за рисковите групи за заразяване и тежко протичане на хепатит Е. Интерес

представлява и фактът, че генотипът, който основно циркулира в Европа има животински резервоар и проучванията и в тази насока се разширяват непрекъснато.

Клиничните прояви на острия хепатит Е не се отличават от тези при останалите хепатити и лабораторната диагностика /серологична и/или молекулярно биологична/ има решаващо значение за поставяне на етиологична диагноза.

До 2010 г. има само единични съобщения от България, но след това броят на публикациите по темата расте и към момента има една защитена дисертация, разработват се още два дисертационни труда, както и има издадени две монографии.

Значението на *HEV* инфекцията е голямо и за нашата страна и по тази причина през 2019г. заболяването – „Остър хепатит Е“ – е включено в *Наредба 21 – за реда за регистрация, съобщаване и отчет на заразните болести.*

За 40 годишната история на заболяването са създадени различни диагностични тестове, но се установяват и редица недостатъци, което води през годините до тяхното непрекъснато усъвършенстване. Това налага съвместна работа между клиницисти, биолози, вирусолози и внимателна интерпретация на резултатите за поставяне на коректна диагноза.

Темата на дисертационния труд на Чийдем Баариева Исмаилова : „Проучвания върху серологичните и молекулярно генетичните характеристики на вируса на хепатит Е“ е актуална, а трудът – навременен и ще даде по-голяма яснота от една страна за разпространението на тази инфекция сред българското население, а от друга - кои генотипове и субгенотипове циркулират в страната. Това ще обогати знанията за тази инфекция, което ще допринесе за разработване на практики за превенция и контрол.

3. Познаване на проблема

Докторантката *Чийдем Баариева Исмаилова* е добре запозната със съвременните постижения в изучаването на хепатит Е вирусна инфекция – литературната справка на дисертационния труд обхваща **195 източника**, които отразяват световните познания по темата - от откриване на вируса до наши дни. **11 от тях са на български език**. Самата докторантка е водещ автор или съавтор на публикации по темата хепатит Е – **5 /пет/ на брой**, има **12 /дванадесет/ участия** в български и международни форуми с презентации по темата и **3 /три/ участия** в научни проекти по темата.

4. Обща характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд е конструиран съгласно изискванията на Правилника за прилагане на Закона за развитие на Академичния състав в Република България и съдържа: начална страница, съдържание, често използвани съкращения, увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, литературна справка, приложения. **Таблиците са 24, а фигурите – 30**. В приложенията има още **1 таблица и 2 фигури**, които дават допълнителни пояснения.

Увод – **1 страница** – посочена е актуалността на темата в световен мащаб и в България към настоящия момент.

Литературен обзор – **24 страници** – *съдържа кратки **исторически данни**, ***съвременната класификация** на *HEV* вирусите, подробно описание на **структурата на HEV**, на протеините и генома му, както и подробно описание на различните **генотипове и субгенотипове**. * подробно е представена **епидемиологията на инфекцията** – механизъм на предаване, източници на инфекция, регионите на циркулация на различните генотипове на вируса, рисковите групи за заразяване и тежко протичане. Независимо, че докторантката не е лекар – добре са представени ***патогенезата**, ***патологоанатомичните находки**, ***клиничните прояви** и най-честите **извънчернодробни прояви**, доказано свързани с вируса, както и ***съвременното лечение**.

Подробно са представени методите за **диагностиката** на хепатит Е като са посочени предимствата и недостатъците на отделните методи и лицата, при които се препоръчва използването на един или друг метод. Литературният обзор завършва с **профилактика и превенция** на инфекцията като са посочени различни мерки в ендемичните и неендемични региони, както и данни за наличните до момента ваксини. В обзора е отделено внимание и на проучванията на хепатит Е в България като те са проследени във времето.

Цел и задачи - 1 страница - формулирани са ясно и кратко. Задачите са четири и те намират своето решение в дисертационния труд.

Материали и методи – 18 страници: изследвани са 2467 проби /серум или цялостна кръв/ получени от цялата страна – проспективни 1863 и 644 – ретроспективни.

Изследваните проспективни проби са разделени на две групи – на лица с чернодробни заболявания и на такива с други заболявания, като във всяка група са обособени различни подгрупи според водеща диагноза. Изследваните ретроспективни проби са разделени на подгрупи според рисковите фактори /имуносупресия, рискова професия и др./ Такова разделяне позволява по-точно интерпретиране на резултатите, формулиране на рисковите фактори и рискови популации.

Използваните методи за изследване, вкл. статистическите, са много подробно описани.

Резултати – 25 страници - последователно са посочени резултатите от изследванията в двете големи групи – проспективна и ретроспективна - като показателите, които са сравнявани са пол, възраст, придружаващо заболяване и др.

Извършено е изследване на лица с рискова професия и кръвни донори, а резултатите от тях са показателни за широкото разпространение на *HEV* инфекцията в страната и се поставят важни въпроси: за възможност от заразяване при преливане на биопродукти, за възможност от заразяване при извършване на професионални задължения. Донорската кръв в България все още не се изследва за *HEV*-маркери, което излага на риск реципиентите.

Достойнство на настоящия труд е установената зависимост между стойността на *anti HEV IgM* и честотата на установяване на нуклеинова киселина на вируса в изследваната кръвна проба. Това има изключително практическо значение – поради кратката виремия *HEV RNA* се установява рядко в изследваните проби, но това не отхвърля диагноза остър хепатит. В тези случаи стойността на антителата е важна и дава информация за давността на инфекцията. От друга страна според резултатите от проучвания, в които участва и докторантката, *anti HEV IgM* при някои пациенти могат да се открият до 24 месеца от острата инфекция и в тези случаи стойността им е важна за правилна интерпретация на резултатите.

Получените данни от извършените изследвания са аналогични на тези, получени и в други европейски страни – в страната циркулира генотип *HEV3* с неговите европейски варианти – *e,f,c*, *m.e.* и в България циркулират вирусите, които се срещат в Европа, а познаване на субгенотиповете има практическо значение – някои от тях се свързват с по-тежко протичане.

Друг важен резултат е установяването на вируси, които към момента не могат да се класифицират към познатите генотипове. Считам, че изследванията в тази насока трябва да продължат - *HEV* все още е патоген с неустановен напълно потенциал.

Обсъждане и заключение – 11 страници: обсъждането е отделно от резултатите, което считам за удачно – коментарите следват реда на представяне на резултатите, включени са допълнителни цитирания в подкрепа или не на получените собствени резултати.

Изводи – 1 страница: изводите отговарят на поставените задачи и са добре формулирани.

Приноси – 1 страница: приносите са кратки, ясно формулирани и са основа за по-нататъшна работа.

Препоръки : Препоръчвам /без препоръката намалява стойността на труда/ групата от деца с онкохематологични заболявания да бъдат разглеждани отделно – те са с най-висок относителен дял на *anti HEV IgM*. От една страна - за да има сравнение със здрави лица от педиатричната

популация, а от друга – в 33% има кръстосана реакция с *EBV*, *CMV*, което е споменато от докторантката. Възрастта на децата предполага по-скоро заразяване с *EBV*, *CMV*, а основното им – онкохематологично заболяване - предполага заразяване или реактивация на гореспоменатите херпесни вируси, но и заразяване с *HEV*. Не са извършени изследвания за налична инфекция с *EBV*, *CMV* и няма изследване за наличие на *anti HEV IgG* в изследваната група. Това прави трудна интерпретацията на получените резултати.

5. **Автореферат** : Представеният от докторантката автореферат е на **62 страници** научен текст и представя ясно целта, задачите, резултатите, изводите и приносите на разработения труд.

6. **Заклучение:**

Хепатит Е е заболяване с различни лица – безсимптомна форма, иктерен остър хепатит, хроничен хепатит при имуносупресирани лица. В своя труд докторантката е описала тези форми, както и диагностиката на заболяването – серологични и молекулярно-биологични тестове и при кои групи лица кои методи да се прилагат за поставяне на коректна диагноза. Добре е представена значимостта на тази инфекция и широкото и разпространение в страната, както и трудностите в диагностиката и.

Трудът е актуален, значим, задълбочен и отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, на Правилника за неговото приложение и на Правилника на НЦЗПБ за неговото приложение.

Въз основа на всичко това давам положителна оценка на дисертационния труд и препоръчвам на научното жури да присъди на **Чийдем Баариева Исмаилова** образователната и научна степен „Доктор” в област на висшето образование 4. Природни науки, математика и информатика; професионално направление 4.3. Биологически науки; научна специалност Вирусология.

09.2026г.
Гр. София

доц. д-р Мария Пишмишева – Пелева, дм