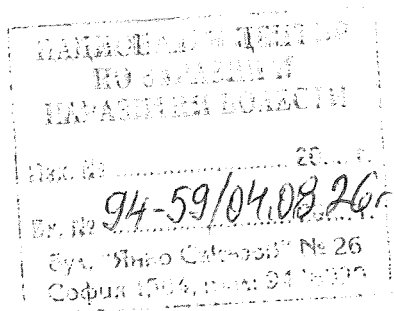




До

Председателя на Научното жури,
определено със
Заповед № 182 от 30.06.2026 г. на
Директора на Национален Център
Заразни и Паразитни болести София.

На Ваш Протокол № 1/07.07.2026 г. приложено представям:

СТАНОВИЩЕ

за провеждане на процедура за публична защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ от Област на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика; Професионално направление: 4.3. Биологически науки; Научна специалност: Вирусология на **Чийдем Баариева Исмаилова** - биолог, Отдел „Вирусология, Национална референтна лаборатория „Хепатитни вируси“, Национален Център Заразни и Паразитни болести..

Форма на докторантурата: редовен докторант. Отдел „Вирусология Национална референтна лаборатория „Хепатитни вируси“, Национален Център Заразни и Паразитни болести..

Тема: „Проучвания върху серологичните и молекулярно генетичните характеристики на вируса на хепатит Е”

Научен ръководител: доц. д-р Любомира Николаева - Гломб, дм

Научен консултант: гл. ас. Елица Николаева Голкочева-Маркова, дм

Становище от проф.д-р Йорданка Димитрова Стоилова, дм, външен член По лична карта Милчева

Научна специалност: Епидемиология

Адрес и контакти :

Пощенски адрес: Пловдив, ул. Генерал Гурко N15.

Електронен адрес: danystomil@gmail.com Телефон: 0897967839

Дисертационният труд е изработен в отдел „Вирусология “НЦЗПБ, София.

Общо представяне на процедурата и докторанта

Комплектът материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и на изискванията на Научния съвет на НЦЗПБ, София и включва в пълен обем необходимите за защита документи, включително списък на извършени дейности по задачите на индивидуалния учебен план за подготовка на докторанта. Дисертационният труд е обсъден, отчислен и насочен за защита на 23.08.2023 г.

Представяне на докторанта с акцент върху биографични данни във връзка с процедурата.

През 2019 г. завършва Софийски университет „Св. Климент Охридски“ - Бакалавър по Молекулярна Биология, а после и Магистър по Микробиология и

микробиологичен контрол. От 2018г. до сега работи в НЦЗПБ, София. с основни дейности - Обработка на проби, работа с различни лабораторни методи за диагностика: серологични методи; метод ELISA; имуноблот тестове, молекулни методи – изолация на вирусни нуклеинови киселини, полимеразна верижна реакция (PCR), участия в научни конгреси.

Молекулна биология на прокариотни и еукариотни микроорганизми; антибиотици и антибиотична резистентност; микробиология на храните; микробиология и околна среда.

Впечатлява и заслужава адмирация активността на докторантката да се обучава в различни направления, усвоявайки основни теоретични знания и практически умения:

- Участие в Осма годишна среща на европейската мрежа за надзор на хепатит В и С (8th Meeting of the hepatitis B and C network) организиран от европейския център за профилактика и контрол върху заболяванията (European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC)), Стокхолм, Швеция.

- Институт по здравеопазване Люксембург (Luxembourg Institute of Health (LIH)). Секвениране и филогенетичен анализ.

- Националният център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) - Лабораторна диагностика на вирусните инфекции. Култивиране на вируси и рикетсии в лабораторни условия, - Приложение на секвениране от следващо поколение в клиничната микробиология и диагностиката на инфекциозни болести, - Обща имунология и алергология.

Много добро ниво на английски и испански език.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Значимостта и актуалността на представения проблем в научния материал се определя от фокусирането на изследването върху теоретичните и практическите аспекти на диагностиката, епидемиологията, клиниката, превенцията, надзора и контрола на Вирусния хепатит Е. Важно е да се отбележи, че инфекцията е недостатъчно проучена в България, подкрепено от факта, че заболяването подлежи на отчет от 2019 г., което дава възможност да се установи повишаване годишно на заболяемите. Глобално броят на новозаразените в световен мащаб също ежегодно се увеличава на фона на не напълно изяснени характеристики на инфекцията, свързани с регионални различия по отношение на източници (единствен от хепатитните вируси с животински резервоар)¹, механизми на предаване, клиниката на острата и хроничната HEV инфекция при уязвимите групи в ендемичните и неендемични региони. Специално трябва да се отбележи, че HEV е уникален, защото различните генотипове имат различно географско разпространение, източници на инфекция и профил на заболяемите.

В тази връзка настоящият дисертационен труд разширява проучванията върху теорията и практиката на Вирусния хепатит Е в България чрез изследване на серопревалирането в различни популации и чрез изследване на генетичните характеристики на вируса. Получените резултати обогатяват многоаспектно проблема, което е истинско предизвикателство.

Целта и задачите на дисертационния труд на Чийдем Баариева Исмаилова, са конкретно формулирани. **Цел:** Да се проучат серопревалирането на хепатит Е и

молекулярно-генетичните характеристики на вирусните изолати на HEV за периода 2015-2023 год. в хетерогенна популация. Задачите са 5 и са коректно свързани с целта.

Познаване на проблема

Чийдем Баариева Исмаилова показва задълбочени познания относно HEV : История, Генетично разнообразие и еволюция, Морфология, Физико-химични свойства, Вирусен геном, Вирусни протеини и техните функции, Вирусна репликация, Генотипове, Подтипове. Докторантката представя най-новите данни, обобщаващи епидемиологията (основни структурни показатели), патогенезата ,клиничните прояви на остър и хроничен хепатит Е, диагностиката базирана на имуноензимни и молекулярно-биологични методи, лечение, неспецифичните и специфични мерки за превенция.

Мога да обобща, че дисертантката разработва много обстоен преглед на научно-практичния статус на проблема, абсолютно съобразен с целта и същността на поставените задачи на дисертационния труд.

Списъкът от 194 публикации, от които 11 на кирилица, 138 на латиница представлява базата, на която е изграден литературният обзор от 21 страници. Всички намират място в изложението на основните части на труда.

Дисертационният труд съдържа 116 страници, от тях 8 страници са приложения. Научният труд е онагледен с 30 фигури, 24 таблици .

Собствени проучвания

Методика на изследването

Методологичният подход позволява да се изпълни поставената цел и получи обективен отговор на задачите в дисертационния труд и се състои от прилагане на най-различни методики на изследване. Дисертантката на 17 страници подробно представя: обект и предмет на наблюдение, единици на наблюдение (логически и технически), признаци на наблюдение, етапи на проучването, администриране.

Методите са точно подбрани, съвременни, информативни, подкрепени от използваните общо 13 таблици и 2 фигури.

1.Имуноензимни методи, Ензимно свързан имуносорбентен метод (ELISA) за доказване на специфични антитела - anti-HEV IgM/ anti-HEV IgG, Установяването на *anti-HEV IgM/ IgG* е извършено с качествени имуноензимни китове - *anti-HEV IgM/ anti-HEV IgG ELISA* на търговската марка *Dia.Pro*, Италия. Принцип на теста: Тестовите се характеризират със 100% чувствителност и ≥ 95 % специфичност, декларирана от производителя им. 2.Молекулярно-биологични методи: Екстракция на вирусна РНК ,Полимеразно верижна реакция в реално време с обратна транскрипция за определяне на вирусен товар (real time RT-PCR) 3.Обратна транскрипция и амплификация на комплементарна ДНК (кДНК) от специфичен участък от вирусния геном на *HEV* 4.*Nested PCR* 5.Детекция на амплифицираните продукти . 6.Секвениране

Оценявам високо представения критичен анализ използван като метод, посочващ основните причини за разпространение на *HEV*.

Обработени са общо 2467 проби (цялостна кръв и серум от болни и здрави лица от различни популации и различни лечебни заведения в страната), получени в НРЛ „Хепатитни вируси“ на НЦЗПБ. Прецизно е извършена обработката и съхраняването на изследваните материали. Описани са подробно задължителните процедури при обработка на пробите - Проспективните серумни проби , както и Ретроспективните

серумни проби. Интерпретацията на получените резултати е съобразена с препоръките на Европейската асоциация за проучвания на черния дроб (European Association Study of the Liver, EASL, 2018).

Статистическа обработка на резултатите

Данните са обработени със софтуер Microsoft Office Excel 2010. Извършен е дескриптивен статистически анализ за определяне на средна възраст и функцията за дескриптивна статистика (25-ти и 75-ти персентил). Честотните разпределения (пол, серопревалентност) са изчислени чрез процентни съотношения. За определяне на статистическата значимост (*p-value*) е използван онлайн калкулаторът Epitools Epidemiological Calculators (*Ausvet*). *Epitools Epidemiological Calculators. Ausvet. Available at: <http://epitools.ausvet.com.au>*

Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Резултатите са описани и подробно анализирани, съобразно поставените задачи. Проведените научни проучвания показват, че е извършена научно-изследователска дейност, позволяваща на Чийдем Баариева Исмаилова да формулира конкретни, значими за теорията и практиката много подробни 8 изводи. Докторантката заключава, че Вирусът на хепатит Е е важен етиологичен агент на остър хепатит в България – 31% като в проспективната група е 36%, а в ретроспективната група е 17% според серопревалирането на изследваните общо 2467 лица. Докторантката подчертава, че поради краткотрайната времева откриването на РНК на *HEV* в серума на пациента е възможно само в ранните етапи на инфекцията. Отрицателен молекулярен резултат не отхвърля наличието на остра инфекция. Висока стойност на *anti-HEV IgM* (серологичен индекс (≥ 10)) е показател за възможно наличие на РНК на *HEV* в изследваната проба.

Изследванията посочват регионални данни - в България циркулира характерния за Европа генотип 3 на *HEV*. Най-често срещаните подтипове са 3e (48%), 3f (24%), 3c (12%). Подчертава се хетерогенност на циркулиращите в България варианти.

С практическа стойност е утвърдената в научното изследване възрастова структура на болелите над 50 години. Резултатите сочат, че мъжкият пол е с повишен риск за симптоматична инфекция с *HEV*.

Приемам дефинираните от докторантката формулирани 4 приноси

1. Установена е корелация между серологичния индекс (стойност на *anti HEV IgM*) и молекулярния маркер (РНК на *HEV*), което е основа за утвърждаване на диагностичен алгоритъм за доказване на остра инфекция с *HEV*. 2. Установена е генетична хетерогенност на проучените изолати на *HEV* в България и това е основа за по-нататъшни филогенетични проучвания върху циркулиращите в страната вирусни варианти. 3. Установени са неидентифицирани варианти на вируса, което е предпоставка за по-нататъшни генетични изследвания. 4. И в нашето проучване потвърждаваме, че за разпространението на *HEV* значение имат полът, възрастта, заниманията, рисковите фактори. Идентифицирането на рисковите групи е от ключово значение за подобряване на превенцията и здравния надзор в страната.

Съгласна съм с мнението на докторантката, че резултатите и приносите са оригинални и не са заимствани от изследвания и публикации, в които тя няма участие. Също, че Информацията, съдържаща се в необходимите за провеждането на процедурата документи, справки и публикации е точна и отговаря на обективната истина.

Получените резултати, направените изводи и приноси са основа, за разработването и усъвършенстването, на бъдещи национални стандарти, за добра медицинска практика и надзор и контрол на *HEV* инфекцията.

Публикационна активност

Чийдем Баариева Исмаилова е приложила списък с общо 5 научни статии, свързани с дисертацията. Общо 42 са точките, които надхвърлят изисканите 30 точки в група показатели Г от Минималните национални изисквания, посочени в Правилника за прилагане на ЗРАСРБ - Раздел II. Условия и ред за придобиване на образователната и научна степен "доктор" (последно изм. и доп. ДВ. бр.16 от 10.02.2026 г.; Област 4. Природни науки, математика и информатика; Професионално направление 4.3. Биологически науки). Точките на дисертантката се базират на 3 научни публикации в реферирани и индексирани в Web of Science и Scopus. От тях 2 статии в издания с Q3 и 1 статия в списание с Q4. На 2 статии е първи автор, а втори в 1 публикация. Докторантката е първи автор в 8 от 12 участия в Научни форуми, три от които са в чужбина.

Активно и със значима научна стойност е участието на докторантката в направения генотипиране и диагностика на хепатит Е при свине и хранителни продукти в 3 Научни проекти свързани с дисертационния труд:

Авторефератът, разработен на 68 страници(с включени 17 фигури и 20 таблици) е структуриран според изискванията със съдържание и качество, отразяващи правилно и логично резултатите за постигане на целта и задачите в научния труд и извеждане на съществени изводи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд 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 съответния Правилник на НЦЗБ София..

Дисертационният труд показва, че докторантката Чийдем Баариева Исмаилова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Вирусология“ като демонстрира качества за самостоятелно провеждане на научно изследване. Разработката е актуална и с голям приложен диагностичен, клиничен и епидемиологичен приноси за ежедневната медицинска практика. Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди 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.

03.08.2026г.

проф. д-р Йорданка Стоилова, дм