

До Председателя на Научно Жури,  
Доц. д-р Л. Иванова, дм

## СТ А Н О В И Щ Е

**по процедура за придобиване на образователна и научна степен “доктор”**  
по научна специалност “вирусология” от д-р Цветелина Костадинова Попова с дисертационен труд на тема: „Сероепидемиологични и лабораторно диагностични проучвания върху разпространението и клиничната значимост на Epstein-Barr вирусната инфекция”

**от доц. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм**  
Вътрешен член на Научното жури, определено  
със заповед № Р-109-417/27.11.2017г.,

Настоящото становище е изготвено въз основа на заповед № Р-109-386/09.11.2017г. на Ректора на МУ - Варна (определяща състава на научното жури) и заповед № Р-109-417/27.11.2017г. на Ректора на МУ - Варна (определяща официалните рецензенти). Представените материали по процедурата отговарят на изискванията на Закона за развитието на академичния състав на Република България и Правилника за развитието на академичния състав на МУ “Проф. Д-р П. Стоянов” – Варна за присъждане на научна степен “доктор”.

**Биографични данни и кариерно развитие.** Д-р Цветелина Костадинова Попова завършва висшето си образование по медицина в Медицински Университет – Варна. От 1996г. до 2007г. работи последователно като ординатор и началник - отдел в РИОКОЗ, Добрич. От 2007г. до 2013г. е началник-сектор и началник-отдел в отдел “Микробиология и вирусология” на РЗИ, Варна, а от октомври 2013г. и понастоящем е лекар-асистент, ръководител УС “Медицински Лаборант” в Медицински Колеж, Варна. Има призната специалност по вирусология. Допълнителната ѝ следдипломна квалификация включва курсове по диагностика, терапия и профилактика на вирусните инфекции.

**Актуалност на разработваната тема.** Дисертационният труд на д-р Ц. Попова е свързан със съвременен и много актуален въпрос в клиничната вирусология и медицинска практика изобщо, а именно Epstein-Barr вируса и асоциираните с него заболявания: инфекциозна мононуклеоза, реактивация на вируса при имунокомпрометирани и имunosупресирани пациенти. Понастоящем тази група пациенти е във фокуса на медицинската общност поради факта, че броят им се увеличава непрекъснато и поради риска от развитие на опортюнистични бактериални инфекции и реактивация на латентни вирусни инфекции, които могат да доведат до тежки, животозастрашаващи състояния. Медицинската значимост на EBV се свързва и с участието му в развитието на лимфопролиферативни заболявания след трансплантация на хемопоетични стволови клетки и органи, както и с асоциацията на вируса с редица онкогенни заболявания при хората.

Дисертационния труд на д-р Ц. Костадинова е задълбочен научен труд, който проучва разпространението на инфекцията с EBV сред населението на Североизточна България за седем годишен период.

В допълнение, темата, по която е работила докторантката е в съответствие с един от петте научни приоритета на Медицински Университет - Варна, а именно "Онкология и редки болести".

**Структура на дисертационния труд.** Дисертационния труд е написан на 211 компютърни страници с 42 фигури и 31 таблици. Литературният указател съдържа 503 заглавия, от които на кирилица - 6. Четиринадесет процента от литературните източници са от последните 5 години. Работата е структурирана по общоприетата схема: Въведение - 2 стр., Литературен обзор - 50 стр., Материали и методи - 8 стр., Резултати и Обсъждане - 97 стр., Изводи - 8 стр., Приноси - 1 стр.

**Литературна осведоменост и оценка на литературния материал.** Дисертантката е направила изключително подробен обзор, в който умело и много задълбочено са представени основните литературни данни, отнасящи се до класификацията, морфологията, антигенния строеж, начините на заразяване на таргетните клетки и механизмът на репликация на EBV. В подробности е представена информацията, касаеща епидемиологията, патогенезата и разнообразието от клинични състояния, асоциирани с EBV. Особено място е отделено на лабораторната диагностика на тези заболявания, като е представен в детайли целия спектър от методи, използвани в случаите на остра инфекция, реактивация, EBV-свързани лимфоидни и епителни тумори, както и при прогнозирането на лимфопролиферативните заболявания.

Докторантката си поставя три ясно формулирани основни задачи, свързани с установяване на серопревалентността на населението в Североизточна България за 7 годишен период, разработването на диагностичен алгоритъм за подобряване на диагностиката на острата EBV инфекция, проучване ролята на EBV при имunosупресирани и пациенти с различни видове лимфоми и възможностите на различни лабораторни методи за дефиниране на реактивация.

**Оценка на материала и методите:** Дисертационният труд на д-р Ц. Костадинова е задълбочено проучване (ретро- и проспективно) върху голям брой серумни проби (5957 за ретроспективното и 295 за проспективното проучване), извършено чрез използване на разнообразие от методи: лабораторно-диагностични (както класически - серологични, така и съвременни генетични методи), документален и статистически методи, подробно описани в раздела "Материали и методи".

**Оценка на резултатите:** Получените резултати и тяхното обсъждане представляват съществен раздел от работата, добре илюстриран с множество фигури и таблици. Подробно са обсъдени резултатите от мащабното ретроспективно проучване, където в детайли са анализирани динамиката в EBV серопревалентността на населението в Североизточна България, възрастовото начало на първичната EBV инфекция, EBV серологичния статус на жени в репродуктивна възраст и деца до 1 год. Оценени са възможностите на серологичните методи за диагностика на първичната EBV инфекция.

Особено ценна част от дисертационния труд представляват резултатите от проспективното изследване на потенциално рискови пациенти и такива с предполагаема първична инфекция, извършено с широк набор от различни серологични методи и интерпретацията на тези резултати. На базата на тези резултати докторантката предлага реално приложим диагностичен алгоритъм за установяване на първична EBV инфекция при различни anti-VCA IgM/anti-VCA IgG профили, за отдиференциране на остри инфекции от вероятни реактивации и в случаите на пациенти с необичайни серологични профили в сравнение с клиничната диагноза.

Безспорно достойнство на работата на д-р Ц. Костадинова е използването на Real Time PCR метода в диагностиката на EBV при пациенти с първична инфекция, както и приложението на Real Time PCR сравнително със серологичните маркери при дефиниране на реактивация на инфекцията при пациенти с БХ, Неходжкинови лимфоми и други имunosупресирани и трансплантирани пациенти, като резултатите са сравнявани с подобни проучвания в чуждата литература. Направен е критичен анализ на диагностичните възможности на серологичните методи в тази група пациенти и са направени заключения в полза на RT PCR като най-сигурен метод за доказване на вирусна реактивация, най-добрия начин за мониторинг на хода на заболяването и ефекта от терапията при потенциално рискови пациенти, възможност за ранно идентифициране на рисковите пациенти след трансплантация и предотвратяване на последващите усложнения. Направени са препоръки за включване в медицинските стандарти по хематология на първичен серологичен EBV скрининг на потенциално рискови пациенти, имunosупресирани и такива с различни лимфоми, както и изследване в динамика в Real Time PCR на серопозитивните лица; въвеждане на скринингово изследване на донор - реципиент при костно-мозъчна и органна трансплантация и проследяване с Real time PCR в първите 6 месеца след трансплантацията за дефиниране на рисковите пациенти и предотвратяване развитието на посттрансплантационен лимфопролиферативен синдром и други усложнения поради вирусна реактивация, първична инфекция и/или реинфекция.

**Изводи:** На базата на получените резултати са направени 21 извода, които са логично и правилно формулирани, следват данните от резултатите и отговарят на поставените цел и задачи. Въз основа на резултатите от проучванията и направените изводи са формулирани 12 приноса: 7 с оригинален, 2 с потвърдителен и 3 с научно-приложен характер, които приемам. Приноси "1 и 2", "4 и 5" от тези с оригинален характер биха могли да се обединят, както и "1 и 2" от тези с приложен характер.

**Наукометрични критерии:** Докторантката прилага списък с четири публикации в три авторитетни научни български списания, в които тя е първи автор. Това говори за водещата ѝ роля в проведените и описани в дисертацията изследвания. С резултати от дисертацията, д-р Ц. Костадинова е участвала в 2 международни научни форума и един национален с международно участие.

В заключение, предственият за становище дисертационен труд на д-р Цветелина Костадинова представлява задълбочено проучване, извършено с класически и съвременни генетични методи. Научният ръководител е насочил дисертантката към актуална научна

тематика, където тя е извършила множество модерни изследвания, използвайки надеждни методи и оригинални подходи. Работата съдържа оригинални, потвърдителни и приноси с научно-приложен характер, които са лично дело на автора. Д-р Ц. Костадинова демонстрира задълбочени познания в областта на клиничната вирусология и показва възможности за аналитичен подход в работата, като използва нови генетични методи и представя научна разработка на високо ниво. Дисертационният труд отговаря на всички нормативни изисквания и правилника на МУ - Варна за присъждане на научна степен "доктор".

Въз основа на направеното изложение предлагам убедено на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен "доктор" по шифър 01.06.13 "вирусология" на д-р Цветелина Костадинова Попова.

Варна, 20.12.2017г.

доц. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм

