

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ЗАРАЗНИ И
ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

Вх. № 94-70/20.11.25г.

Офис "Янко Сабов" № 26
София 1504, тел: 8440 210

До Членовете на Научно жури,
определено със заповед № 276/06.10.2025 г.
на Директора на НЦЗПБ,
гр. София

РЕЦЕНЗИЯ

От професор, д-р Марияна Стойчева Въртигова, д.м.н.

Научна специалност, инфекциозни болести

На дисертационен труд за присъждане на научна степен

ДОКТОР НА НАУКИТЕ

По научната специалност "вирусология"

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

Тема на дисертационния труд: Антиретровирусна резистентност и молекулярна епидемиология на HIV-1 в България: интегриран анализ на генетичното разнообразие, филодинамиката и демографските корелации.

Автор: Доцент Ивайло Алексиев Иванов, д.в.

Актуалност и значимост на темата.

Пандемията HIV/СПИН започна през 1981 г. и се оказва една от най-подмолните и устойчиви в историята на човечеството. Според данни на UNAIDS, повече от 91,4 милиона души са се инфектирали с HIV до сега, приблизително 44,1 милиона са починали от СПИН-свързани заболявания, а броят на хората, живеещи с HIV(ХЖХ) понастоящем е 40,8 милиона. Антиретровирусната терапия (АРТ) и по-специално комбинираната АРТ въведена от 1995-1996 г., доведе до драстично понижение на смъртността и ограничаване предаването на HIV инфекцията. АРТ превърна HIV/СПИН от смъртоносно заболяване в хронична, контролируема инфекция. За съжаление само 31,6 милиона (71.65%) от ХЖХ в света имат достъп до АРТ [UNAIDS, 2025], а високата генетична изменчивост на HIV-1 и нарастващата честота на лекарствената резистентност е допълнителен,

сериозен риск за терапевтичен неуспех и отлагане на глобалното елиминиране на причинителя.

Бързият напредък на молекулярната епидемиология, предостави възможности за задълбочено разбиране динамиката на HIV-1 епидемията чрез интеграция на филогенетичен анализ, геномна характеристика и епидемиологични данни. Разбирането на молекулярната епидемиология на HIV-1 има пряко отражение върху клиничната практика и формирането на съответни обществено-здравни политики. Националните данни за лекарствена резистентност са критично важни за избор на адекватни, персонализирани терапевтични режими, а познанията на специфичните особености на HIV епидемията в България е надеждна основа за вземането на адекватни управленски решения за ограничаване разпространението на вируса и резистентността му към антиретровирусни медикаменти (АРВ).

Още заглавието на дисертационния труд разкрива комплексността и актуалността на разглеждания проблем свързан с проучване на антиретровирусната резистентност и молекулярната епидемиология на HIV-1 в нашата страна, с интегриран анализ на генетичното разнообразие, филодинамиката и демографските корелации.

Тези накратко представени бележки, очертават значимостта и актуалността на настоящия дисертационен труд.

Структура на дисертационния труд.

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е написан на 310 страници и съдържа 58 фигури, и 43 таблици. Оформен е съгласно официално възприетата схема: титулна страница, съдържание, използвани съкращения, списък на използваните фигури, списък на използваните таблици; въведение - 3 страници; обзор на литературата - 87 страници; цел и задачи - 2 страници; материали и методи - 63 страници, включващи анализ на избрани публикации на автора; резултати – 92 страници, включващи резултати от избрани публикации на автора; дискусия - 29 страници; изводи – 4 страници; приноси – 3 страници; библиография – 15 страници; и други приложения – 5 стр.

Литературният обзор е изготвен на базата на 342 източника, от които 6 на кирилица и 336 на латиница. Представената значителна по обем информация, показва задълбочена, с години изградена теоретична осведоменост на автора. Обзорът включва детайлизирано описание на

ретровирусите, тяхната класификация, таксономия на HIV, неговото възникване, характеристики, еволюция и жизнен цикъл. Проследено е възникването и развитието на АРТ, като основно са разгледани трите класа антиретровирусни медикаменти NRTI, NNRTI и PI, които са анализирани в изследвания период. Подробно е описан техният механизъм на действие, както и ефекта на бустерите (фармакокинетични енхансери - Cobicistat и Ritonavir) чието приложение е често при PI и други АРВ медикаменти.

Подробно е разгледана лекарствената резистентност (трансмисионна, придобита и първична) и механизмите за нейното възникване при HIV-1. Подчертава се критичното ѝ значение както за индивидуалните клинични резултати, така и за контрол на HIV инфекцията на популационно ниво.

Обзорът е онагледен с 12 таблици и 11 фигури, които улесняват осмислянето на този доста труден за разбиране материал.

Обзорът демонстрира отлична осведоменост на автора по проблема и същевременно е написан по начин, който го прави интересен не само за специалисти. Завършва с оценка на автора, относно *Актуалност и значимост на темата на дисертацията*. Аналитичният подход при изработването му, улеснява формулирането на целта на дисертационната теза

Цел и задачи.

Целта е ясно формулирана и напълно съответства на заглавието. Поставени са 5 основни задачи, които очертават конкретните стъпки за изпълнение на целта. В рамките на основните задачи, са дефинирани детайлизираните подходи и обема на изследванията за изпълнението им.

Раздел **Материали и методи** е написан на 63 страници, достатъчно информативно, с всички необходими детайли за изследваните лица и използваните методи.

Използвани са най-съвременни методи за (1) *събиране на данни*: рутинно генотипиране на HIV-1, секвениране на критичните региони PR (протеаза) и RT (обратна транскриптаза) от pol гена (TRUGENE система ViroSeq система (Abbott)); анализът на резистентността към антиретровирусни препарати със Stanford HIV Drug Resistance Database (HIVDB) алгоритъм Version 9.5.1; филогенетичен и филодинамичен анализ на резистентни мутации; субтипичане; рекомбинантен анализ; множествоно подравняване;

филогенетична реконструкция и характеризиране на трансмисионни клъстери; и (2) статистически методи за обработка на данните.

Към този раздел са приобщени резултатите от шест ключови публикации на автора, в престижни международни списания, които демонстрират еволюцията на изследователските възможности и етапното разкриване на сложната молекулярно-епидемиологична картина на HIV-1 в България.

Разделът завършва с „Обобщение и значимост на методологичния подход“. В кръга на моите компетенции, мога да кажа, че са използвани най-модерни, актуални, адекватни молекулярни методи, като за всички са представени подробни протоколи, оценъчни скали и са обсъдени техните лимитации и информативност. Предложени са и примери за интерпретация на резултатите.

Сам по себе си този раздел може да служи като наръчник за лабораторни работници и клиницисти - ХИВ специалисти, с оглед коректна интерпретация на лабораторните данни.

Към Резултати и обсъждане

Постигнати са съществени резултати, изложени и обсъдени на 121 страници, илюстрирани с 30 таблици и 41 фигури. Резултатите са представени в 5 раздела, които следват реда на поставените задачи.

Част от резултатите включват:

Установена е:

- ниска честота на първична резистентност (5,7%) при нелекувани пациенти в България, съответстваща на критериите на СЗО за контролирана епидемия;
- висока хетерогенност в резистентните модели, включваща комбинации от множество мутации, като придобитата резистентност се асоциира с продължителността на терапията и историята на предходни терапевтични режими;
- в българската популация ХЖХ е установена висока генетична хетерогенност с 26 различни HIV-1 субтипа, циркулиращи и уникални рекомбинантни форми, което отразява сложни епидемиологични взаимодействия и многократното въвеждане на вируси от различни географски региони;

- идентифицирани и характеризирани са нови или редки HIV-1 варианти и рекомбинантни форми, което обогатява познанието за глобалната молекулярна епидемиология и подчертава значението на България като епидемиологичен кръстопът в Югоизточна Европа.
- Разпределението на HIV-1 субтиповете и резистентните мутации показва съществени различия по трансмисионни категории, уязвими групи и географски региони в страната.
- При MSM е установена най-висока честота на резистентност и преобладаване на субтип В, докато CRF01_AE и CRF02_AG са по-често срещани при ИВН.
- Почти половината от всички случаи (47,9%) са регистрирани в София, където се отчита и по-висока честота на резистентност (29,0%) и концентрация на субтип CRF01_AE. CRF02_AG доминира в Пловдив, а субтип В е разпространен по-равномерно в страната.

Тези различия подчертават необходимостта от прилагане на персонализиран терапевтичен подход, базиран на генотипен анализ, с цел повишаване на терапевтичния успех и ограничаване на допълнителното развитие на резистентност, както и регионално адаптирани мерки за превенция и епидемиологичен надзор.

Към този раздел са приобщени резултатите от шест научни статии на автора, касаещи разпространението на антиретровирусната резистентност и HIV-1 субтиповете, изолирани от ХЖХ в България, за периода 1989-2023 г.

Богатият експериментален материал и коректно проведените изследвания, осигуряват надеждност на получените резултати.

Специално бих искала да отбележа, че в целия дисертационен труд се търси и отчита *практическата приложимост на проучванията*. Тази тенденция е заложена още в една от основните задачи *„Клинични приложения и превантивни стратегии“*, продължава в резултати и изводи.

Отчита се, че терапевтичният подход, базиран на генотипен анализ, е предпоставка за вирусологичен успех и ограничаване на допълнителното развитие на резистентност. Генерирани са комплексни молекулярно-епидемиологични данни, осигуряващи емпирична основа за актуализиране на националната стратегия за превенция и контрол на HIV/СПИН и адаптиране на интервенциите според установените епидемиологични тенденции.

Посочени са **5 основни извода**, съответстващи на поставените задачи и изцяло произтичащи от получените резултати, с които съм съгласна.

Представени са **11 научни приноса с оригинален характер** и **7 с научно-практичен характер**, с които също съм съгласна.

Представените научни приноси представляват най-обширното и задълбочено вирусологично изследване на HIV-1 в България, създаващо стабилна научна основа за клиничната практика, общественото здраве и националните политики, като същевременно обогатява международното разбиране за молекулярната епидемиология на HIV-1 в региона на югоизточна Европа. Комплексното секвениране и филогенетичен анализ на 1654 фрагмента от pol гена на HIV-1, събрани в период от тридесет и пет години, създава обширна молекулярна база данни, която е фундаментален ресурс за разбирането на вирусната еволюция и динамиката на епидемията в България.

Във връзка с дисертационния труд са представени 12 публикации, в престижни рецензирани международни списания с IF и една монография. Всички публикации на доц. Алексиев са колективни, в сътрудничество с водещи вирусолози, имунологични и инфекционисти от страната и чужбина. Той има водеща роля за тяхното генериране и е първи автор в шест от тях. Само тези статии имат IF 29.971, като 7 са в Q1 и 1 в Q2.

Специално отбелязвам приносния характер на монографията на доцент И. Алексиев, дв „HIV. Антивирусни медикаменти и резистентни мутации“, която запълва една информационна необходимост в областта на вирусологията и HIV медицината у нас.

В приложенията към дисертацията доц. И Алексиев, д.в. представя информация за успешно реализирани 2 научно-изследователски проекта, в които участва като ръководител, или изпълнител. Два от тях са в международно сътрудничество, един финансиран от ФНИ (проект ДН03/2 от 16.12.2016 г.), както и проект BG05M2OP001-1.002-0001 по Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж 2014–2020“, съфинансирана от Европейския фонд за регионално развитие. Освен това доц. И Алексиев представя 86 научни публикации, от които 52 в списания с IF; цитирания – 363 и общ импакт фактор от научната продукция 213.9, H-индекс (Scopus, без самоцитирания) – 12, и множество съобщения на национални и международни научни форуми. Впечатляващият брой

цитирания, високият IF и H индекс са доказателство за научната стойност на публикациите.

Личният принос на доц. Ивайло Алексиев Иванов, д.в. при разработването на дисертационния труд е несъмнен. Той е изявен и утвърден, водещ специалист в областта, и от години се занимава с проблема. Неговото мнение е търсено и уважавано от специалистите у нас и в чужбина. В потвърждение на това, е мястото, което заема в авторските колективи на представените публикации и цитиранията на трудовете.

Авторефератът е написан съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на НЦЗПБ София. Той отразява точно основните постижения на дисертационния труд.

Изпълнени са минималните национални изисквания за присъждане на научната степен **ДОКТОР НА НАУКИТЕ**. От приложената таблица е видно, че доц. И Алексиев, д.в., изпълнява, а в някои показатели превишава значително заложените изисквания.

Група показатели	Необходими точки	Налични точки
А (Показател 1)	50	50
Б (Показател 2)	100	100
Г (Показатели 5-10)	100	240
Д (Показател 11)	100	108
ОБЩО	350	498

В ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд е изключително интересна, много добре планирана, обмислена и прецизно изпълнена разработка с несъмнени теоретични и практически приноси. Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и имат огромно клинично значение. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния

състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на НЦЗПБ София.

С удоволствие и пълна убеденост 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 научната степен “доктор на науките”* на доцент Ивайло Алексиев Иванов, д.в., по Професионално направление: 4.3. Биологически науки, научната специалност ВИРУСОЛОГИЯ.

30.10.2025 г.

Рецензент:

Професор, д-р Марияна Стойчева Въртигова, д.м.н