



До  
Научното жури,  
определено със заповед №223/16.06.2017  
на Директора на НЦЗПБ

## СТАНОВИЩЕ

от проф. Д-р Мария Християнова Николова, дмн,  
зав. отдел Имунология, Национален център по заразни и паразитни болести - София  
относно  
дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“  
на **Марина Мартинова Александрова**,  
на тема „**Проучвания върху ефекторните и регулаторни механизми на клетъчния имунитет при HIV-позитивни пациенти, ко-инфекцирани с HCV**“,  
област на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика;  
профессионално направление: 4.3 Биологически науки;  
научна специалност: Имунология  
научен ръководител: проф. д-р Мария Николова, дмн

Декларирам, че имам общи публикации с докторантката Марина Александрова и съм неин научен ръководител. Нямам конфликт на интереси от друг характер по смисъла на чл. 4, ал. 4 от ЗРАСРБ. Представените ми материали по защитата на дисертационния труд отговарят на изискванията на ЗРСАРБ и Правилника за прилагането му в НЦЗПБ - София.

**Кратки автобиографични данни.** Марина Александрова е родена през 1988 г. в гр. София. През 2010 г. се дипломира като бакалавър към Биологическия факултет на СУ „Св. Климент Охридски“, а през 2012 г. придобива магистърска степен по биология, специалност “Клетъчна биология и патология” към същия факултет по съвместна програма с университет „Ж.Фурие“, Гренобъл, Франция. През периода 2010 – 2013 г. М. Александрова е работила последователно като лаборант, стажант и биолог в ИМБ „Р. Йанев“- БАН, ИЕМПАМ – БАН, Фарматех-Емония и екип “Нанотехнологии & медицина“, Институт за Неврологични изследвания, Гренобъл, Франция. През 2013 г. е зачислена като редовен докторант към отдел „Имунология“ на НЦЗПБ и приключва своето обучение и експериментална програма в срок. Член е на секция „Имунология“

към СУБ от 2014 г. Понастоящем е зам. научно-технически ръководител в Институт за клинични експертизи - България АД.

**Актуалност на разработвания проблем.** Въпреки благоприятните тенденции на намаляваща заболеваемост и разширяващ се обхват на комбинираната антиретровирусната терапия (cART), HIV/СПИН остава сериозен здравен проблем в световен мащаб. Благодарение на съвременната cART, инфекцията с HIV се превърна в хронично заболяване, а средната продължителност на живот на инфицираните значително нарасна. Това изведе на преден план съпътстващите инфекции, свързани с демографско-епидемиологичния профил на HIV-позитивните лица, както и неинфекциозните дегенеративни заболявания, чието протичане се ускорява значително в условията на хронична имунна активация. Ко-инфекцията с HCV има водещо значение сред HIV-позитивните по няколко причини: общи пътища на предаване (5-7 милиона ко-инфицирани в световен мащаб), безспорни данни за взаимно потенциране на HIV и HCV, необходимост от изясняване на подлежащите патогенетични механизми. Особеностите на епидемичния процес в България придават допълнителна актуалност на проблема. У нас се пресичат западно- и източноевропейските епидемиологични тенденции; сравнително неотдавна е регистрирана епидемия от HIV сред интравенозно употребявящите наркотици, чийто ефект по отношение на коинфекцията не е изследван; особеностите на рисковите групи обуславят реална опасност от разпространение на ко-инфекциите сред общото население. Фактът, че от няколко години HCV инфекцията се лекува, не омаловажава проблема. Напротив, належащо е да се обоснове необходимостта от своевременно комплексно лечение на коинфицираните, както и да се разработи система за ефективен мониторинг на имунологичното им възстановяване.

**Структура.** Дисертационният труд и проектът за автореферат са оформени според изискванията на ЗРАСБ и Правилника за приложението му в НЦЗПБ – София. Дисертационният труд е написан на 161 страници, вкл. 10 стр. приложения и библиографска справка от 294 източника, в т.ч. 29 от български автори и 10 - на кирилица. Илюстриран е с 31 фигури и 17 таблици. **Авторефератът** съдържа необходимата синтезирана информация, изложена на 48 стр.

Дисертационният труд е структуриран е по общо възприетия модел: Въведение; Литературен обзор, Цел и задачи; Материал и методи; Резултати от собствени изследвания и обсъждане; Заключение; Изводи и приноси, като обемът и съотношенията между отделните части са оптимални. **Литературният обзор** (44 страници) обобщава

изчерпателно информацията по проблема, като преобладават източници от последните 10 години. Обзорът включва съвременни епидемиологични данни за разпространението на HIV и HCV инфекциите в световен мащаб и у нас; данни за естествената резистентност, адаптивния имунитет и регулацията на клетъчния имулен отговор при хронични вирусни инфекции, механизмите за нарушаване на протективния имунитет при HIV и HCV инфекция, както и практическите проблеми, свързани с рационалния имунологичен мониторинг и възможностите за имунобазирана терапия при HIV / HCV ко-инфекция“. В заключителната част на обзора логично се обосновава и извежда **целта на дисертационния труд: *Оценка на влиянието на HCV ко-инфекцията върху клетъчно-медирания имунитет при HIV+ пациенти, преди и по време на cART, както и изясняване на някои от механизмите, нарушащи регулацията му.*** За постигане на тази цел са формулирани 5 добре планирани задачи. Трябва да се отбележи, че обзорът обобщава изчерпателно българските приноси в конкретната област, като настоящият труд е логично продължение на предходните научни изследвания на колектива на НРЛ по имунология, НЦЗПБ. Частта **Материал и методи** описва подробно дизайна на проучването вкл. ретроспективен и проспективен анализ, изследваните групи, използваните реактиви и работни протоколи, така че резултатите са напълно възпроизводими. Използвани са адекватни на поставените задачи методи за фенотипен и функционален клетъчен анализ, както и за статистическа обработка на резултатите. Отделните етапи на проучването са базирани на достатъчно голям брой пациенти и преби, сравнени със съответни по брой и характеристики контролни групи. **Резултатите** са онагледени с 10 таблици и 19 обобщени фигури, като в приложенията са предоставени подробно всички отчетени стойности и тяхната статистическа достоверност. Разделите в тази част отговарят точно на поставените задачи: определени са честотата и епидемиологичните характеристики на хроничната активна HCV и HBV ко-инфекция сред HIV+ лица, регистрирани в отделенията за HIV / СПИН в България през периода 2010 – 2014 г.; ретроспективният анализ на влиянието на хроничната ко-инфекция с HCV върху имуния дефицит и ефекта от едногодишна cART при HIV + лица показва значимо забавяне на имунологичното възстановяване; извършена е проспективна оценка на ефекта от HCV ко-инфекцията в хода на едногодишна cART върху набор от 45 фенотипни и функционални показатели на естествения и адаптивен клетъчен имунитет, в сравнение с HIV моноинфицирани лица; характеризиран е функционалният потенциал на Treg и ефекта от тяхното деплитиране в условия на HIV/HCV ко-инфекция, в сравнение с HIV моноинфекция. Всеки от

результатите е придружен от изчерпателна дискусия в контекста на съответните съвременни публикации и от кратки обобщения. На базата на резултатите и дискусията са направени 8 извода и са формулирани **8 теоретични и практически приноси**, с които съм напълно съгласна. Най-същественият оригинален принос на работата е демонстрираното „многопластово“ засягане на клетъчния имунен отговор в условия на HIV/HCV коинфекция. Независимо, че и двете инфекции поотделно водят до хронично персистиращо имунно възпаление, коинфекцията се отличава със специфично засягане на диференциацията на естествени ефекторни (CD160+NK) и регулаторни (NKT) популации, допълнителна активация на CD4 T Ly, включително на фона на cART, изчерпване на активираните цитотоксични (CD160+CD8+) T Ly и отчетливо доминиране на Th2 за сметка на Th1 и Th17 ефекторни клонове. За пръв път са установени специфични промени в Т-регулаторния пул в условия на ко-инфекция: по-изразен инхибиращ ефект, за сметка на ограничена пластичност и, съответно, допълнително потисната секреция на ефекторни и регулаторни цитокини. Оригинална е хипотезата, че нарушенията на протективния имунитет зависят както от инхибирация потенциал регулаторната популация, така и от степента на изтощение на ефекторните клонове. Тези резултати имат пряка практическа приложимост за индивидуализиране мониторинга на пациентите с HCV/HIV коинфекция и разработване на имунотерапевтични стратегии, базирани на манипулиране на Treg. В това отношение е особено ценна фиг. 31 - синтезиран сравнителен анализ на фенотипните и функционални нарушения на клетъчния имунитет в хода на изследваните хронични инфекции. Много важен от практическа гледна точка принос с потвърдителен характер е установената висока честота на активна HCV ко-инфекция сред българските HIV+ пациенти (25,6%) и негативният ѝ ефект върху имунологичното възстановяване в резултат на cART.

**Публикации и други активности на докторантката:** Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 4 журнални статии в реферирани списания, две от които - с импакт фактор, и две публикации в пълен текст в сборници от конференции, като М. Александрова е първи автор на 4 от публикациите. Високата научната активност на докторантката се илюстрира от 17 участия в научни конференции, 4 от които – в чужбина. По време на докторантурата М. Александрова участва в разработването на няколко проектни предложения; един от проектите, свързан пряко с дисертацията, е получил отлична оценка за постигнатите резултати. Като научен ръководител на М. Александрова бих изтъкнала изключителната ѝ работоспособност и дисциплина, прецизната лабораторна техника и способността за творчески анализ и

интерпретация. Всички описани резултати са получени с личното участие на докторантката.

**Заключение.** Дисертационният труд на Марина Александрова е оригинална научна разработка, която има както теоретична стойност за изясняване имунопатогенезата на персистиращите вирусни инфекции, така и практическо значение за усъвършенстване на лабораторния мониторинг и лечението на едно социално значимо заболяване. Представената работа е свидетелство за отличната подготовка на докторантката и отговаря напълно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на НЦЗПБ-София. С оглед на казаното по-горе, давам убедено положителната си оценка и предлагам на уважаемите членове на научното жури да присъдят научната степен „ДОКТОР“ по научна специалност „Имунология“ на Марина Мартинова Александрова

11.09.2017

Изготвил становището:

проф. д-р Мария Християнова Николова, дмн