



**НА ВНИМАНИЕТО НА ЧЛЕНОВЕТЕ
НА НАУЧНОТО ЖУРИ, ОПРЕДЕЛЕНО
СЪС ЗАПОВЕД N257/07.07.2017 г. НА
ДИРЕКТОРА НА НЦЗПБ**

РЕЦЕНЗИЯ

**от Проф. д-р Радка Младенова Аргирова, дмн, вирусолог, Болница
„Токуда“ - София, сектор „Имунология и молекулярна диагностика“**

ОТНОСНО: Дисертационния труд на Ренета Найденова Димитрова, докторант на самостоятелна подготовка за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в област на висше образование: 4. „Природни науки, математика и информатика“, направление 4.3. „Биологически науки“, научна специалност „вирусология“

ТЕМА: Молекулярно-вирусологично проучване на разпространените субтипове на HIV-1 сред хетеросексуални лица в България

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Доц. Д-р Ивайло Алексиев, д.б.

Предложеният ми за рецензиране труд е написан на 142 стр., вкл. 12 стр., съдържащи 121 лит. източника. Трудът е организиран съгласно общоприетите стандарти и съдържа Увод, Литературен обзор, Цел и задачи, Резултати и обсъждане, Заключение, Изводи, Резюме, използвани литературни източници, Приложения - авторска справка за публикации и участия в научни прояви по темата на дисертационния труд, участия в научни проекти, Декларация за оригиналност и приноси. Приложен е и автореферат на дисертационния труд.

Ренета Найденова Димитрова е родена през 1988 г. в г.Горна Оряховица. Завършила Биологическия Ф-т на СУ“Св.Кл. Охридски“, магистър по индустриални биотехнологии. От 2013 г. досега работи в Нац. Потвърдителна Лаборатория по HIV, а тук се представя като докторант на свободна подготовка. В хода на подготовката си Ренета Димитрова е положила успешно всички необходими колоквиуми и изпити, участвала е и в три едноседмични високоспециализирани курса, организирани в Отдела по вирусология.

Дисертационният труд на Ренета Димитрова е посветен на съвременна и особено актуална тема – HIV–инфекцията у нас, по-специално – молекулярно-вирусологично изследване, целящо определяне на субтиповете на HIV-1 именно в групата на хетеросексуалните

/ХЕТ/ лица, за да може тази група да се отличи от останалите – мъже, които правят секс с мъже /MSM/ и интравенозните наркомани /ИВН/. Сред тези три главни групи има както сходство, така и различия в трансмисията на вируса, но те са и различия в социално-комуникационно отношение и достъп до програмите за превенция и АРТ. Особена ценност на дисертационния труд е, че този анализ се прави на фона на ниско разпространение на инфекцията у нас, което е до известна степен гаранция, че е възможно и се обмисля как да не се допуска последващото ѝ разпространение – поне в тази трансмисионна група. С тези няколко думи декларирам актуалността на представеното изследване, при това не само за България, но и за Европа.

В литературния обзор, заемащ около една трета от дисертационния труд, са дадени най-съвременни данни – глобално и за България - за темпа на нарастване броя на новооткритите HIV-заразени лица от началото на епидемията до днес, както и за динамиката по отношение пътищата на предаване на инфекцията.

Литературният обзор е много богат – с най-съвременни данни и автори, вкл. български. Докторантката демонстрира знания и разбиране за репликацията на ретровирусите, за известните към момента на оформяне на дисертационния труд отношения между генотипния анализ и диагностиката, прогреса на инфекцията, повлияването от терапията, възникването на лекарствена резистентност, вирусната трансмисия, получаването на ваксини, текущата и бъдеща филогенетична еволюция на вируса. Всичко това има пряко отношение към вирусологичната и епидемиологичната цел на съвременната терапия – т.е. не само лечение, но и минимизиране разпространението на вируса. В сравнение с предишния вариант на дисертационния труд повечето от забележките са взети под внимание и поправени – напр. има вече раздел за дигитален капков PCR (ddPCR), стилът на авторката е по-добър /макар, че може още да се подобри/. На стр.32 – в раздела „Секвениране“ – добре е подчертано важното преимущество на използването на генотипните методи /в сравнение с фенотипните/, тъй като именно генотипните методи откриват генетичните характеристики на циркулиращите вируси. Произходът и молекулярната епидемиология на HIV са особено добре представени – фиг.12,13 и 14. Включени са подходите, използвани при филогенетичния анализ, както и принципите на филогенетичния анализ, което е удачно по отношение на този дисертационен труд. Поправките, които бяха направени и обсъдени на вътрешната защита, са взети под внимание. Общо взето, обзорът е много подробен, съвременен и убеждава в необходимостта за провеждане на изследванията от дисертационния труд. Показани са ясно произтичащите от съвременното ни ниво на знания цел и задачи на дисертационния труд.

Целта и задачите са ясно, пълно и добре формулирани, нямам забележки по тях.

В раздела „Материал и методи“ са описани изчерпателно изследваните пациенти, участващи в молекулярно-вирусологичния анализ. Забележките ми към този раздел са взети под внимание. Този раздел е високо информативен, съвременен, убеждава, че използваните подходи и методи са надеждни и резултатите, получени чрез тях, ще бъдат надеждни и достоверни. Освен това, именно тук се вижда личното участие, както и усвояването от докторанта на методите и интерпретацията им.

Резултати и обсъждане – е най-важният раздел в дисертационния труд. Много ясно и точно се вижда на Табл.18 демографската и епидемиологична характеристика на регистрираните лица с HIV-инфекция в България до 2012 г., като тук се включват и изследваните ХЕТ. На Фиг. 25,26 и 27 са представени получените от филогенетичния анализ високо информативни резултати за българските ХЕТ, като едновременно са дадени и МСМ, ИВН, заразни чрез вертикална трансмисия, кръв и кръвни продукти, както 160 референтни секвенции от GenBank, USA. 322-та ХЕТ показват наличието на 36 клъстъра – в рамките на 8 генотипа, най-разпространен от които е субтип В. Вижда се и разпространението сред извънстоличните градове. Освен с прецизните данни, тези резултати показват и различията в субтиповата принадлежност на ХЕТ от МСМ и ИВН, което е много ценна епидемиологична характеристика. Например, субтип В сред ИВН почти не се среща, докато при МСМ, както и при ХЕТ превалява разпространението на субтип В. Отлично са представени и данните от молекулярния часовник за 125 български секвенции от субтип В. Много добре са представени и глобалните филогенетични дървета не само на чистия субтип В, но и на CRF01_AE и CRF02_AG. По-специално, филогенетичното дърво на субтип В се представя за първи път в настоящата дисертация.

Всъщност, резултатите, публикувани в дисертационния труд на Ренета Димитрова потвърждават основните резултати, публикувани и защитени по-рано в други статии и дисертации. Главният принос е съсредоточаването на изследванията върху ХЕТ – все още най-многобройната и сравнително най-„хомогенна“ у нас, при това за най-дългия период, изследван досега. Освен това тези изследвания са добра основа за сравнение както със същата група при последващото развитие на епидемията, така и с останалите трансмисивни групи – особено тези на МСМ и ИВН. Интересно е и сравнението на генотиповете от ХЕТ със същите в съседните страни и в Европа. Добре е, че тези важни заключения са намерили място в обсъждането и изводите. Всички твърдения в раздела ОБСЪЖДАНЕ са подкрепени с литературни източници.

С изводите съм съгласна, ценно е, че повечето от тях потвърждават предшествващи резултати за по-малки периоди от време – т.е. тенденциите се потвърждават. Подчертани са новите филогенетични дървета, по-специално – филогенетичното дърво на субтип В, което се представя за първи път. Съгласна съм с текста на всички приноси, забележките ми от вътрешната защита са съобразени с последния текст.

Ренета Димитрова е съавтор на 2 статии по темата с ИФ и на една статия в българско научно списание на англ. език. Участник е в 32 научни прояви у нас и в чужбина, както и в 3 научни проекта – 2 – национални, единият – финансиран от МОН, а другият – от СМН към МУ – София, както и в един международен – SIALON II, за който не е ясно от кого е финансиран.

Фигурите и таблиците са отлично изпълнени и носят информация за резултатите от изследването. Списъкът на литературните източници е пълен, съвременен и допълнително говори за познаване на съвременните знания за инфекцията.

Авторефератът отразява основните изследвания, изводите и заключенията от дисертационния труд.

В заключение, дисертационният труд потвърждава съществуващи тенденции и дава нови допълнителни данни за разпространението на субтипозите на HIV-1 в България сред хетеросексуалните лица – източници, давност, географска локализация, сравнение с характеристиките на останалите трансмисивни групи. Считаю, че работата е продължение на дългогодишната научно-изследователска последователна дейност на Нац. Потвърдителна Лаборатория по HIV. Уверена съм, че основните насоки на тази работа ще продължат, тенденциите, очертани от Ренета Димитрова, ще бъдат потвърдени и обогатени с нови факти. Дисертационният труд ще послужи за актуализиране на епидемиологичните и молекулярно-вирусологичните данни за разпространението на HIV у нас, както и за целево пренасочване на националните усилия за превенция към трансмисивните групи, които се нуждаят от това. В този смисъл дисертационният труд на Ренета Димитрова заслужава най-висока оценка, а авторът му – напълно заслужава да придобие научната и образователна степен „доктор“, за което призовавам и останалите членове на уважаемото научно жури.

София, 01.10.2017 г.

Рецензент:
/Проф. Д.м.н. Радка Аргирова/
