



**ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ,
НАЗНАЧЕНО СЪС ЗАПОВЕД № 276/06.10.2025 г.
НА ДИРЕКТОРА НА НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ
ПРОФ.Д-Р ИВА ХРИСТОВА, ДМН**

СТАНОВИЩЕ

От

Проф. д-р Нина Стоянова Янчева-Петрова, дм

Външен член на Научното жури

**Ръководител Катедра „Инфекциозни болести, паразитология и тропическа
медицина“, МФ, МУ-София**

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР НА НАУКИТЕ“

Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика,

Направление: 4.3. Биологически науки, Научна специалност: Вирусология

Автор на дисертационния труд: Доц. Ивайло Иванов Алексиев, дв

Отдел Вирусология - НЦЗПБ

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

В изпълнение на Заповед № Р-276/06.10.2025 г. на Директора на НЦЗПБ, на първото
проведено заседание на Научното жури на 20.10.2025 г. бе съгласувано да представя
становище на дисертационния труд за присъждане на образователна и научна степен
„ДОКТОР НА НАУКИТЕ“, на тема „Антиретровирусна резистентност и молекулярна
епидемиология на HIV-1 в България: Интегриран анализ на генетичното разнообразие,
филодинамиката и демографските корелации“

молекулярна епидемиология на HIV-1 в България е от изключителна важност и актуалност, тъй като има не само научна стойност, но и практическа при провеждането и мониторирането на лечението на хората, живеещи с HIV в България. До момента няма извършван такъв обстоен анализ за нашата страна.

Структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд е разработен на 310 страници, в които се включват съответните приложения и библиография.

Съдържанието е структурирано, съгласно приетите изисквания за научна разработка и съдържа: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, дискусия, изводи, приноси, библиография и приложения.

Дисертационният труд е онагледен с 43 таблици и 58 фигури.

Литературният обзор включва 87 страници, в който доц. Алексиев представя кратка характеристика на вируса, със съответните исторически данни за ретровирусите, биология и класификация, структура на HIV, репликация и жизнен цикъл. Представени са антиретровирусните медикаменти, като детайлно са описани механизмите на действие на отделните групи. Доц. Алексиев описва подробно механизмите на възникване и моделите на антиретровирусна резистентност, наличните тестове за установяване ѝ, и интерпретиране на получените резултати. Детайлно са разгледани трансмисионната и придобитата антиретровирусна резистентност, възможностите за мониториране и препоръките за терапевтично поведение при налични резистентности. Други теми, които доц. Алексиев разисква в литературния обзор са: произход, класификация и номенклатура на HIV. Представени са данни относно глобалното и регионално разпространение на генетичните варианти на HIV-1, респективно клиничното и епидемиологичното значение на това генетично разнообразие. Доц. Алексиев прави препратка от генетичното разнообразие на вируса към съвременните стратегии за разработване на ваксини. Представени са еволюционната динамика и бъдещите перспективи, което е обосновка за необходимостта от подробен анализ на циркулиращите HIV-1 варианти в България като част от глобалните усилия за контрол на HIV епидемията. Доц. Алексиев представя подробно какво представлява филогенетичния анализ и двата му основни типа.

Литературният обзор завършва с обосновка на актуалността и значимостта на темата на дисертационния труд. Доц. Алексиев убедително представя необходимостта от извършването на подробни изследвания в областта на молекулярна епидемиология на

HIV-1 в България, антиретровирусната резистентност и практическото приложение на тези данни в клиничната практика и в изготвянето на стратегии за превенция в определени рискови за инфекцията групи.

Целта на работата е ясно дефинирана, съответстваща на заглавието на докторската работа. Поставени са 5 основни задачи за постигане на определената цел, като всяка една задача е разделена на допълнителни подзадачи – общо 21.

Материалите и използваните методи са представени на 63 страници. Изложени са основни характеристики на изследваната популация и секвенираните проби. Ясно са представени отделните етапи на секвенционния анализ, както биоинформационния анализ и интерпретацията на резултатите.

Подробно и ясно е представено анализирането на резистентността чрез генотипиране, както и факторите, които влияят на оценката на резистентността. Представена е класификация на получените мутации и тяхното групиране по класове медикаменти. За да могат да бъдат реализирани поставените задачи на дисертационния труд, доц. Алексиев описва клиничното приложение на данните за резистентните мутации и възможните ограничения. Изчерпателно е описано и субтипизирането както и идентифицирането на филогенетични клъстери. Обосновано е представен изборът на статистически методи за обработка на получените данни.

Отделна глава в дисертационния труд е анализ на избрани публикации по темата. Анализирани са шест такива публикации, представящи молекулярно-биологичните анализи при различни трансмисивни групи, субтипове и трансмисионна резистентност при наивни за антиретровирусна терапия пациенти за 8 годишен период.

Резултатите са представени в 92 страници.

В изпълнение на **задача 1** са идентифицирани и класифицирани мутациите, асоциирани към три класа антиретровирусни медикаменти, анализирано е тяхното въздействие върху ефективността на терапията. Изследвана е кръстосаната резистентност в рамките на отделните класове антиретровирусни медикаменти и е прогнозиран терапевтичният отговор при тези мутации.

В изпълнение на **задача 2** са секвенирани и анализирани фрагменти от *pol* ген на HIV-1, от кръвни проби от 1654 лица с HIV-1 инфекция, диагностицирани в България между 1989-2023 г. Идентифицирани са циркулиращите HIV-1 субтипове и уникални рекомбинантни форми в българската популация, като е анализирано тяхното разпространение. Направено е молекулярно характеризиране на еволюционните връзки

между различните HIV-1 изолати и анализ на разпространението и еволюционна динамика на основните циркулиращи субтипове.

В изпълнение на **задача 3** е осъществена реконструкция на филогенетични дървета, филодинамичен анализ и датиране на въвеждането на основните HIV-1 субтипове в България чрез молекулярен часовник. Анализирани са пространствено-времевата еволюция, географското разпространение и международния произход на HIV-1 субтипове в България чрез глобален филогенетичен подход. Идентифицирани са и характеризирани филогенетични трансмисионни клъстери и са изследвани трансмисионните мрежи и разпространение им между различни уязвими групи.

В изпълнение на **задача 4** е изследвана връзката между мутации, свързани с лекарствена резистентност, и демографските характеристики на инфектираните лица. Анализирани са разпределението на HIV-1 субтиповете и лекарствената резистентност по трансмисионни категории и уязвими групи, както и в различните региони на България.

По **задача 5** са оценени клиничното значение на идентифицираните мутации, свързани с резистентност, за избора на антиретровирусна терапия и националните практики за мониторинг на лекарствена резистентност при HIV-1. Формулирани са насоки за ограничаване разпространението на резистентни щамове сред уязвимите популации.

Дискусията е представена на 29 страници. Доц. Алексиев дискутира своите резултати, сравнявайки ги с данните от международни проучвания относно демографските характеристики на проучваната популация и епидемиологичните тенденции, миграционни фактори, специални популации, антиретровирусна резистентност и клиничното ѝ значение, трансмисионна и субтип-специфична резистентност.

Изводите от извършените анализи са 21, разделени в 5 групи.

Библиографската справка включва 342 литературни източници, от които 6 на кирилица, останалите 336 на латиница. 16 % от източниците са от последните 5 години.

Приноси на дисертационния труд:

Доц. Ивайло Алексиев е представил 11 приноса с оригинален научен характер и 8 приноса с научно-приложен потвърдителен характер.

Автореферат:

Авторефератът е с обем 125 страници и е изготвен съгласно изискванията. Съдържа необходимите раздели – въведение, цел, задачи, материали и методи, резултати, дискусия, изводи и приноси, публикации свързани с дисертационния труд.

Публикации във връзка с дисертационния труд:

Доц. Ивайло Алексиев е представил **8 научни статии** в рецензирани международни списания с импакт фактор и **една монография**. Общ импакт фактор на статиите: 29.971, като 7 от статиите са с квартали в Q1, 1 в Q2

Критични забележки и препоръки:

Нямам критични забележки към работата на доц.Алексиев. Препоръките ми са да бъдат по-синтезирани и кратки изводите.

Заклучение:

Дисертационният труд на доц. Ивайло Алексиев е актуален и оригинален. Разработен е с детайлно познаване на проблема. Направен е най-обширният анализ на антиретровирусната резистентност и молекулярната епидемиология на HIV-1 в България, обхващащо 35-годишен период. Получените резултати имат значима научна стойност както за страната, така и в световен мащаб. Анализите имат и практическо приложение, касаещо мониторирането на провежданото антиретровирусно лечение и изготвянето на стратегии за превенция на рисковите групи.

Познавам доц. Алексиев като отличен клиничен вирусолог, изявен и познат в международната научна общност изследовател и етичен колега.

Дисертационният труд напълно отговаря на Закона за развитие на академичния състав в Република България, правилника за неговото приложение и правилника на НЦЗПБ.

Убедено давам своята **положителна оценка** и силно препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди на Доц. Ивайло Иванов Алексиев образователната и научна степен **ДОКТОР НА НАУКИТЕ**.

Изготвил становище: /...../

30.10.2025 г.

Проф. д-р Нина Стоянова Янчева-Петрова, дм