

ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА КОНКУРС ЗА
ПРИДОБИВАНЕ НА ОНС „ДОКТОР“
ЗАПОВЕД № Р-109-332/28.07.2025 НА РЕКТОРА НА
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ - ВАРНА

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. Мая Николова Йорданова, дм, Катедра по педиатрия,

Медицински Университет - София, Клиника по детска клинична хематология и
онкология, УМБАЛ „Царица Йоанна“.

Външен член на научно жури, назначен със Заповед № Р-109-332/28.07.2025 на Ректора
на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Относно:

Провеждане на конкурс за придобиване на ОНС „доктор“ в област на висше
образование 7. *„Здравеопазване и спорт“* по професионално направление

7.1. „Медицина“

от

д-р Явор Анжелов Петров - докторант - редовна форма на обучение

в докторска програма **„Хематология и преливане на кръв“**, към Втора катедра
„Вътрешни болести“ на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ –
Варна

с дисертационен труд на тема:

**„Роля на лимфоцитните популации след алогенна трансплантация на
хемопоетични стволови клетки ”**

с научен ръководител проф. д-р Илина Мичева дм.

I. Процедурни въпроси:

Кандидатът е представил на хартиен и електронен носител необходимите изискуеми документи и материали. Прегледът на предоставения комплект за рецензия потвърждава, че те са изготвени в съответствие с изискванията на Правилника за условията и процедурите за придобиване на образователни и научни степени, и заемане на академични длъжности в Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, както и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България. Първоначално темата на труда е била „Роля на Т регулаторните лимфоцити при алогенна стволовоклетъчна трансплантация“ и е променена със заповед за промяна от 2023 г. И двете теми са в съответствие с професионалното направление „Медицина“ и докторската програма „Хематология и преливане на кръв“. Кандидатът е редовен докторант, допуснат до защита със заповед на ректора.

Приложени са автореферат, списък и екземпляр от публикации, свързани с темата, справка за сходство, декларации за оригиналност и достоверност, съответните заповеди за зачисляване и отчисляване, документ за смяна на темата, както и всички останалите изискуеми документи съгласно ЗРАСРБ.

Кандидатът е отчислен с право на защита с ректорска заповед № Р-109-332 от 28.07.2025.

II. Биографични данни и анализ на кариерното израстване на кандидата:

Кандидатът за дисертант – д-р Явор Анжелов Петров, е завършил езикова гимназия с английски и испански език, след което придобива образователно-квалификационна степен „магистър по медицина“ в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна (2013).

Професионалната си дейност започва като лекар-ординатор в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна (2013–2014), в детската клиника по хематология и онкология. В периода 2014–2019 г. работи в Националната специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София, където се насочва към хематологията за възрастни и лечение с трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Там изпълнява и функциите на координатор по търсене на донори (2014–2020), членува в трансплантационния комитет и участва в организацията на обучителни сесии за пациенти и медицински персонал. През 2019 г. придобива специалност „Клинична хематология“.

От 2020 г. д-р Петров работи, вече като лекар-специалист, в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, а от септември 2022 г. ръководи Отделението за трансплантация на стволови клетки.

Кандидатът е преминал редица специализации в престижни международни центрове, включително: Университетска болница в Загреб (Хърватия), Университетска болница

„George Papanikolaou“ Солун (Гърция), както и два последователни обучителни периода в National Institutes of Health/National Cancer Institute – Bethesda, САЩ (2018–2019 и 2019–2020), където работи в направление експериментална трансплантология, имунология и клетъчни терапии (CAR-T, NK клетки, TCR генна терапия).

Д-р Петров владее английски и испански език (ниво B2, удостоверено с международни сертификати), което улеснява участието му в международни научни форуми и професионално сътрудничество. Той е член на Българския лекарски съюз, Българското медицинско сдружение по хематология, Европейската асоциация по хематология, Европейската и Американската асоциации по трансплантация на хемопоеетични стволови клетки.

Научната и клинична дейност на кандидата е свързана основно с трансплантацията на хемопоеетични стволови клетки и усложненията, възникващи при този процес, включ. „болест на присадка срещу приемател - GVHD“, посттрансплантационни инфекции и приложение на нови клетъчни терапии. Този фокус, комбиниран с активната му роля в диагностично-лечебната и научноизследователската дейност, е практическа основа за избраната тема за дисертационен труд.

Анализът на биографичните данни показва целенасочено развитие в сферата на хематологията и трансплантологията, което съчетава клинична практика, научна работа и международни специализации. Ръководната му позиция в университетска клиника отразява постъпателно професионално израстване и подготвеност за научна и преподавателска дейност.

III. Рецензия на дисертационния труд:

Съдържание на дисертационния труд

1. Въведение и обща характеристика на труда, литературен преглед

Представеният дисертационен труд е посветен на изключително актуален проблем в областта на клиничната хематология и трансплантологията – имунното възстановяване след алогенна трансплантация на хемопоеетични стволови клетки (ало-ХСКТ). **Въведението** на дисертационния труд е ясно структурирано и очертава значимостта на проблема, като аргументира значението на алогенната трансплантация на хемопоеетични стволови клетки (ало-СКТ) за лечението на редица хематологични заболявания. Авторът е обхванал широк спектър от аспекти на посттрансплантационното имунно възстановяване, като анализира динамиката на лимфоцитните субпопулации и влиянието на различни трансплантационни фактори и усложнения върху тяхното възстановяване. Подчертана е прогностична стойност на имунната реконституция за крайния изход от приложението на лечебния метод. Именно имунното възстановяване след трансплантация е решаващият фактор за клиничния изход, включително по отношение на GvHD, инфекциозните усложнения и

рецидивите. В този смисъл, изборът на тема е актуален и с научно-практическа стойност.

Литературният обзор е обхванен и включва основните направления в развитието на ало-СКТ. Последователно са представени: историческият контекст от ранните опити до внедряването на метода в клиничната практика; методологическите аспекти на избора на донор, източниците на стволови клетки и кондициониращите режими; преглед на основните усложнения – имунологични и инфекциозни, определящи терапевтичния резултат; динамика на имунното възстановяване с преглед на отделните популации от фагоцити, NK, Т- и В-клетки.

Особено положителен елемент е включването на български източници, които проследяват развитието на трансплантационната дейност у нас. Това е адмириран подход, поставящ изследването в контекста на националната практика, а не само на международните достижения (Библиография - № 15, 177, 178, 179, 180, 181).

При прегледа би могло да се постигне по-голяма систематизация и акцент върху най-новите достижения, намалявайки значителния обем и описателния характер, в името на по-аналитичен подход. Темата за имунното възстановяване след ало-СКТ е продължително и традиционно добре изследвана от многобройни изследователски групи. Критичният анализ на постиженията би очертал по-ясно оригиналните приноси на настоящия труд спрямо съществуващите знания. Очертаването на все още спорните теми би открито по-ясно мотивацията за дисертационното изследване.

Въведението и литературният обзор демонстрират добро познаване на темата, широка медицинска ерудиция и способност за съпоставяне на националния и международния опит. Те очертават стабилна основа за формулиране на целите и задачите на изследването, макар че обемът и описателният характер на текста оставят място за по-ясно открояване на личния принос на автора.

2. Цели и задачи на изследването

Целите на дисертационния труд са ясно формулирани и произтичат пряко от очертаните в литературния обзор нерешени проблеми. Основният акцент е поставен върху изясняване на динамиката на имунното възстановяване след ало-ХСКТ, като се анализира влиянието на различни трансплантационни фактори (вид и пол на донора, тип кондициониращ режим и серотерапия) и ролята на посттрансплантационните усложнения (GVHD, инфекции, рецидиви).

Задачите на изследването са структурирани последователно и обхващат:

- проследяване на динамиката на лимфоцитните субпопулации (Т-, В- и NK клетки) в различни времеви периоди след трансплантацията;
- анализ на влиянието на клинични и биологични фактори върху скоростта и качеството на имунното възстановяване;

- изследване на връзката между имунното възстановяване и преживяемостта на пациентите;
- определяне на гранични стойности за лимфоцитни субпопулации, които са с прогностична стойност за клиничния изход.

Формулирането на целите и задачите показва добра връзка между обзорната част и собственото изследване. Те са амбициозни, но демонстрират стремеж за надграждане на наличните знания с данни от българската клинична практика.

Част от формулираните задачи са с предимно описателен характер и по-малко отразяват формулировката на хипотезите, които авторът тества. По-изразено очертаване на научната новост още на етап цели и задачи би допринесло за по-ясното открояване на личния принос.

В обобщение, целите и задачите са адекватни на поставената проблематика, съответстват на обема на изследването и логично следват от анализа на литературата. Те поставят солидна основа за представянето на материалите, методите и резултатите.

3. Материали и методи

Разделът „Материали и методи“ е детайлно разработен и позволява ясна представа за дизайна на изследването, изследваната пациентска група, приложените трансплантационни платформи и аналитичните подходи.

Пациентска група. В анализа са включени 89 пациенти над 18-годишна възраст, аlogenно трансплантирани между 2017–2023 г. в Отделението по трансплантация на ХСК, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна. Подробно са представени демографски данни, както и спектърът от основни диагнози – логично най-голям дял заемат пациентите с остра миелоидна левкемия (60.6%) – най-често трансплантираното заболяване остро злокачествено заболяване при възрастни, следвани от остра лимфобластна левкемия (18%) и други по-редки нозологични единици. Това ясно очертава профила на изследваната кохорта и създава добра база за интерпретация на резултатите. Броят на включените пациенти е представителен за едноцентрово проучване и позволява провеждането на статистически значим анализ.

Донори и вид на присадката. Посочено е прецизно разпределението според вида донор – 10/10 HLA-съвместим родствен (30.3%), неродствен (32.6%), хаплоидентичен (34.8%) и единичен случай с 9/10 съвместимост. Отбелязано е и половото разпределение на донорите, както и източникът на ХСК (периферна кръв – 97.8% от случаите). Този раздел дава добра представа за разнообразието на трансплантационните платформи и позволява корелация между типа донор/присадка и имунното възстановяване.

Кондициониращи режими и имуносупресия. Подробно са описани различните кондициониращи платформи с конкретен брой пациенти за всеки вариант.

Предоставена е информация за използваната имуносупресивна профилактика, както и специфичните разлики между родствени и неродствени донори. Този изчерпателен подход е ценен, тъй като очертава прецизна оценка на влиянието на отделните фактори върху имунната реконституция.

Флоуцитометричен анализ. Описана е детайлно основната методология за количествена и качествена оценка на лимфоцитни субпопулации. Коректно са изложени задължителните технически характеристики на материалите и апаратите. Фенотипът на основните лимфоцитни субпопулации е представен в таблица, в съзвучие с възприетите международно нива на методологична прецизност и критерии за възпроизводимост на резултатите.

Статистически анализ. За обработката на данните е използван пакетът SPSS, като са посочени методите за сравнение на независими групи (Mann–Whitney, ANOVA), корелационен анализ (Spearman), регресионни модели и ROC анализ. Дефинирано е и нивото на статистическа значимост ($p < 0.05$). Впечатление прави систематичното излагане на използваните тестове, което е в съответствие със стандартите за подобни клинични изследвания.

Разделът „Материали и методи“ е подробно изграден, с достатъчно информация за възпроизводимост и достоверност на изследването. Броят пациенти и етапите на проследяване (ден 100, 180, 270) са добре обосновани и позволяват надеждна оценка на динамиката на имунното възстановяване. Методологичното изложение е една от силните страни на дисертацията.

4. Резултати

При излагане на резултатите, текстът е структуриран с обособяване на раздели, с отношение към факторите, повлияващи резултатите и последващия анализ. Представени са с включени 52 фигури и 19 таблици, онагледяващи подробно динамиката на имунното възстановяване в различни избрани времеви точки (ден 30, 100, 180 и 270). Отбелязва се систематичен подход при събиране и анализ на данните. В структурираните раздели:

Общо възстановяване. Авторът ясно проследява възстановяването на абсолютния лимфоцитен брой и отделните субпопулации. Изложението е количествено аргументирано и се поддържа с графичен материал, което улеснява възприемането на динамичните промени.

Влияние на трансплантационни фактори. Изследвани са поотделно влиянието на диагнозата, типа и пола на донора, както и различните кондициониращи режими. Резултатите са статистически обработени и ясно показват специфични зависимости, напр. по-добро възстановяване при напълно съвместими родствени донори, по-неблагоприятно при хаплоидентични. Кандидатът демонстрира аналитичен подход при извеждане на значими корелации.

Усложнения. Разгледана е връзката между имунното възстановяване и основните усложнения – GVHD, инфекции, други неинфекциозни проблеми. Особено внимание е отделено на GVHD, при което е показано значимо забавяне на възстановяването на CD4+ и CD8+ популациите. Това е важен принос, тъй като данните предоставят локален контекст, в съзвучие с международния опит.

Преживяемост. Чрез ROC анализ са дефинирани гранични (*cut-off*) стойности за ALC на ден +100 и +180, асоциирани с по-добра обща преживяемост. Резултатите имат практическа приложимост – идентифициране на пациенти с висок риск и възможност за по-строго проследяване или ранна интервенция.

Разделът „Резултати“ е най-съществената част от дисертацията. Представя изследване на достатъчен брой пациенти (n=89), използвани са адекватни статистически методи и презентативна визуализация. Авторът не се ограничава до описателни данни, а търси връзки между параметрите, като достига до практически еквиваленти. На места изложението е твърде детайлно и затруднява бързата ориентация – по-ясно акцентиране върху ключовите резултати би повишило въздействието.

5. Дискусия на резултатите

Дискусията е обемна, добре структурирана и следва логиката на изложените резултати. Авторът излага интерпретация на основните зависимости между трансплантационните фактори (тип донор, пол, кондициониращи режими, имуносупресивни платформи), възникналите усложнения (GVHD, инфекции) и динамиката на възстановяване на отделните лимфоцитни субпопулации. Обсъждането е аргументирано чрез богата референтна база и демонстрира добро познаване на съвременните постижения в областта на алогенната трансплантация.

Авторът сполучливо съпоставя и коментира собствените резултати с тези от международни проучвания (напр. Zhao et al., Servais et al., Ju et al., Espinoza-Gutarra et al.), което придава убедителност и доказва внимателното и критично проучване на литературата по темата.

Представени са ясни сравнения: напр. по-добро възстановяване на ALC, CD4 и CD19 популациите при трансплантация от напълно съвместими родствени донори, спрямо неродствени или хаплоидентични; по-добро възстановяване при донори от мъжки пол; негативно влияние на някои от кондициониращите режими, напр. FluBu и имуносупресори - ATG - върху възстановяването.

Посочени са конкретни статистически зависимости, включително Spearman's rho и ROC анализ, което засилва аналитичната стойност на дискусията.

Обхванати са всички основни клинични проблеми: GVHD, инфекциозни усложнения, риск от рецидиви, прогностична стойност на ALC.

В заключителните пасажи е очертана перспективата за бъдещи изследвания – вкл. иновативни подходи като адаптивен трансфер на Т-клетки, алодеплеция и прогнозни модели, което придава завършеност и ориентация към практиката.

На места дискусията е твърде обширна и прекалено описателна, с дълги параграфи и множество цитати, които затрудняват възприемането. Изложени са, но без по-детайлна интерпретация някои противоречиви данни от литературата (напр. FluVi срещу BuCy). Смисълът на цитирането остава изолиран, без собствен коментар. Прогностичната стойност на *cut-off* нивата за лимфоцитните субпопулации е посочена убедително, но липсва по-широко обсъждане на приложимостта им в рутинната клинична практика (например ограничения при различни групи пациенти).

Дискусията изпълнява ролята си да обобщи и интерпретира резултатите в контекста на съвременните научни данни. Авторът демонстрира задълбочени познания и умение да съпоставя националния и международния опит. Въпреки известната излишна описателност, дискусията е научно аргументирана и очертава ясни приноси.

6. Изводи от резултатите

Изводите са ясно формулирани, номерирани и съответстват на резултатите и обсъждането. Те обобщават най-важните зависимости – връзката между типа основно заболяване и динамиката на възстановяване, ролята на донора и неговия пол, ефекта на кондициониращите режими и серотерапията, както и влиянието на усложненията върху лимфоцитното възстановяване.

Формулираните изводи са кратки, конкретни и статистически обосновани. Подчертана е практическата значимост – по-добрата обща преживяемост при пациенти с лимфоцитни популации над определени *cut-off* стойности. Постигнат е баланс между лабораторните находки (напр. CD3+CD4+, NK, CD19+ популации) и клиничните изводи (обща преживяемост, влияние на усложненията).

Някои от изводите се припокриват с резултатите и дискусията, което ги прави по-скоро резюме, отколкото синтетична интерпретация. Възможно е да се обособи по-ясно кои изводи имат **новаторски характер** и кои потвърждават вече известни зависимости от литературата. Липсва акцент върху ограниченията на изследването (например ретроспективен дизайн, ограничен брой пациенти за някои подгрупи).

Изводите са последователни и логично следват от представените резултати. Те успешно подчертават значението на имунното възстановяване като прогностичен фактор и имат практическо приложение.

7. Приноси на дисертационния труд

Приноси с оригинален характер. Авторът изрично заявява, че за първи път в България се прави систематична оценка на влиянието на трансплантационни фактори,

усложнения и лимфоцитно възстановяване след алогенна трансплантация. Това е безспорен оригинален принос, който поставя националната практика в контекста на международните научни тенденции.

Приноси с научно-практически характер. Проследяването на лимфоцитните субпопулации е обосновано като клиничен инструмент за предсказване на усложнения и прогнозиране на изхода.

Подчертано е значението на имунния мониторинг като метод за оптимизиране на терапевтичните интервенции. Това прави труда полезен не само за научната общност, но и за клиничната практика.

Приноси с потвърдителен характер. Авторът ясно отделя наблюденията, които съвпадат със съществуващите данни в литературата (тип донор, роля на GVHD, инфекции и др.). Това подсилва достоверността на анализа и показва, че проучването е в съзвучие със световните постижения.

Въпреки че приносите са коректно формулирани, на места звучат твърде общо. Би било полезно по-ясно да се разграничи какво е **ново** за българската практика и какво е пряко потвърждение на международни данни. Липсва обсъждане на възможността за внедряване на получените *cut-off* стойности в клинични алгоритми у нас.

Приносите са убедително изложени, показват ясна оригиналност и практическа приложимост. Дисертационният труд безспорно разширява познанията в областта на алогенната трансплантация и поставя основа за бъдещи национални и международни изследвания.

8. Заключение

Заключението на дисертационния труд е ясно структурирано и синтезира основните резултати от изследването. Авторът успява да обобщи значението на лимфоцитните субпопулации в процеса на имунно възстановяване и тяхната прогностична стойност за клиничния изход при пациентите след алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

- Основните находки са обвързвани с конкретни клинични последици (напр. по-бързо възстановяване при ОМЛ, по-добри резултати при родствени донори, негативно влияние на FluBu и ATG).
- Изведени са ясни прогностични биомаркери чрез определяне на *cut-off* стойности, което има практическо значение.
- Подчертана е необходимостта от персонализиран подход и потенциала на имунния мониторинг като инструмент за оптимизиране на терапевтичните решения.

Заключението остава на сравнително високо обобщено ниво и би могло да съдържа по-кратък, акцентиран синтез на новаторските моменти. Не са изведени достатъчно ясно

ограниченията на проучването (ретроспективен характер, ограничен брой пациенти за някои анализи). Подобно уточнение би засилило критичната стойност на труда. Не се засягат директно перспективите за внедряване на получените резултати в национални клинични препоръки или алгоритми, макар че индиректно се подсказва възможност за това.

Изложеното заключение е аргументирано, логично и съответства на поставените цели. То обвързва отделните резултати с общата концепция на труда и подчертава значението на имунното възстановяване като ключов прогностичен фактор в трансплантационната практика.

9. Библиография

Библиографията включва общо **386 източника**, което е свидетелство за широка осведоменост на автора и сериозно проучване на международния контекст на темата. Преобладават чуждестранни публикации от висок ранг, което осигурява актуалност и научна тежест на труда. Особено положителен елемент е включването на български публикации, свързани с развитието на трансплантационната дейност у нас (трудовете с участие на български автори). По този начин изследването се вписва не само в международната, но и в националната научна традиция. Подредбата и оформлението на библиографията са коректни и съобразени с утвърдените стандарти.

10. Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията и отразява коректно съдържанието на дисертационния труд. В него ясно са формулирани целите, задачите, материалите и методите, основните резултати, дискусията и приносите на изследването. Съществено предимство е, че авторефератът успява да представи обемистия материал по синтезиран начин, без да губи връзка с основните акценти от дисертацията. Изложението е стегнато, аргументирано и достатъчно пълно, за да ориентира читателя в характера и значимостта на изследването. Като критична бележка може да се отбележи, че стилът е на места по-описателен, а не аналитичен, което частично прикрива оригиналните приноси на автора. Независимо от това, авторефератът изпълнява предназначението си и е в съответствие със стандартите.

11. Публикации, свързани с темата на проучването

Представени са 2 публикации в рецензирано списание (*Scripta Scientifica Medica*), едната представяща част от основните резултати за влиянието на трансплантационните усложнения върху възстановяването на лимфоцитните субпопулации, другата - насочена към оценката на донорските и кондициониращите фактори за имунното възстановяване. Представено е резюме на съобщение пред авторитетен международен форум (EBMT, 2025), което демонстрира научната стойност и международната значимост на изследването по темата. Публикациите са адекватни, тематично обвързани с дисертацията и потвърждават оригиналните резултати на автора. Особено

важно е участието на кандидата в международен конгрес (EBMT), тъй като това осигурява външна валидираност и възможност за международна дискусия по резултатите.

IV. Обща рецензентска оценка

Представеният дисертационен труд е посветен на проблем от изключителна актуалност – имунното възстановяване след алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки. Авторът – д-р Явор Петров - демонстрира задълбочено познаване на международната литература, както и ангажираност с националния контекст чрез включване на български източници и практически наблюдения от водещ център у нас.

Предимства на дисертационния труд са изборът на ясен обект и предмет на изследване, последователно формулирани цели и задачи, добре подбрана и представителна група пациенти, прилагане на съвременни методи за имунофенотипизация и статистическа обработка, обвързване на резултатите с клиничната практика, формулиране на приносите по ясен и убедителен начин.

Могат да се усъвършенстват нюанси в излагане на изследвания материал – твърде изразена описателност в литературния обзор, липса на по-детайлно дискутиране на ограниченията на изследването, частично припокриване между резултати, изводи и заключение.

V. Заключение

В заключение, дисертационният труд отговаря на всички изисквания за научна разработка от този ранг. Той притежава оригинални, научно-приложни и потвърдителни приноси и разширява познанията в областта на трансплантацията на хематопоеични стволови клетки. Изследването има безспорно практическо значение за подобряване на посттрансплантационното проследяване и прогнозиране на клиничните резултати.

На това основание давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Явор Петров и предлагам на членовете на почитаемото научно жури да му присъди **образователната и научна степен „доктор“.**

Заличено на основание чл. 5, §1, б. „В“ от Регламент (ЕС) 2016/679
--

05.09.2025

/доц. Мая Николова Йорданова/