

ДО

ДОЦ. Д-Р ТРИФОН ЧЕРВЕНКОВ, ДМ

ПРЕДСЕДАТЕЛ НА НАУЧНО ЖУРИ

ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-332/ 28.07.2025 г

НА и.д.РЕКТОР НА МУ-ВАРНА „ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“

РЕЦЕНЗИЯ

От: Проф. Д-р Веселина Горанова-Маринова, дм

Ръководител секция „Хематология“, МФ, МУ-Пловдив

Външен член на научно жури според заповед № Р-109-332/ 28.07.2025 г

на и.д.Ректор на МУ-Варна „Проф. Д-р Параскев Стоянов“

Относно: процедура за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“

Област на висшето образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1. „Медицина“

Докторска програма: „Хематология и преливане на кръв“

Автор: Д-р Явор Анжелов Петров, Сектор „Хематология“, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет - Варна

Форма на докторантурата: редовна

Тема: „Роля на лимфоцитните популации след алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки“

Научен ръководител: Проф. Д-р Илина Д. Мичева, дм

1.Общо представяне на процедурата. Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител по процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ в МУ-Варна е в съответствие с Правилника за устройството и дейността на МУ-Варна, чл. 68 ал. 1 от ЗВО; чл. 7, ал. 1от ЗРАСРБ; чл.5, ал.1 и чл.6, ал.1 от Правилника за неговото приложение, Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна. Представени са всички необходими документи, а именно заповедите за зачисляване и отчисляване на докторанта, протоколите от разширени катедрени съвети и изпит докторантски минимум, които отразяват всички етапи от развитието на докторанта включително самата дисертация. Към комплекта материали са приложени списък и

копия на публикациите, свързани с дисертационния труд. Общо представени са 2 пълнотекстова публикация в сп. „Scripta Scientifica Medica“ - официалното издание на МУ-Варна. *Процедурата по докторантурата е спазена.*

2.Представяне на докторанта. Д-р Явор Анжелов Петров е специалист по клинична хематология с над десетгодишен професионален опит и ясно изразен фокус върху трансплантацията на хемопоетични стволови клетки (ТХСК). Кариерата му започва в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, където след първоначалния стаж като ординатор в Клиника по педиатрия, продължава развитието си като специализант в Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София. Там придобива задълбочени практически умения в отделението по трансплантация и паралелно изпълнява функциите на координатор по търсене на донори, осъществявайки сътрудничество с национални и международни донорски регистри. Придобива специалност „Клинична хематология“ през 2019 г, след което работи като специалист, ангажиран основно с ТХСК. От 2020 г. продължава професионалното си развитие в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, в Клиниката по клинична хематология и отделението по ТХСК. Тогава е зачислен като редовна форма на обучение в докторска програма „Хематология и преливане на кръв“. От 2022 г. заема ръководна позиция като началник на същото отделение, където отговаря както за медицинските аспекти на трансплантациите, така и за цялостната организация на процеса и екипа. Научната и клинична подготовка на Д-р Явор Петров включва специализации в областта на трансплантологията, имунологията и иновативните клетъчни терапии. Д-р Явор Петров има проведени специализации по ТХСК в Университетска болница – Загреб, Хърватия (2016–2017) и в Университетска болница „George Papanikolaou“ – Солун, Гърция (2018). В периода 2018–2020 г. последователно осъществява специализации в National Institutes of Health / National Cancer Institute – Bethesda, Maryland, USA, с основен фокус върху експериментална трансплантология и имунология. Работата му е насочена към нови кондициониращи режими, управление на ранни и късни усложнения след алогенна трансплантация, CAR-T и NK клетъчни терапии, TCR генна терапия при солидни тумори, както и изучаване на механизми за резистентност и усложнения при клетъчните терапии. Специален интерес в подготовката на Д-р Я.Петров представляват новите терапевтични подходи при реакция на присадката срещу приемателя (GVHD) и приложението на авангардни клетъчни технологии при злокачествени хематологични и солидни неоплазии. Професионалният му профил съчетава клинична компетентност в областта на диагностиката, подготовката и проследяването на пациенти, преминаващи през трансплантация, с доказан опит в организационно-логистичните дейности, свързани с донорството и международното сътрудничество. Освен медицинската си

квалификация, владее английски и испански език на работно ниво, което подпомага международната колаборация. *Докторантът има теоритични познания, практически опит, допълнителни квалификации и насочени научно-практически интереси в областта на докторантурата.*

3.Актуалност на тематиката и познаване на проблема. Темата на дисертационния труд е актуална и значима в контекста на съвременната трансплантология, хематологичната наука и клинична практика. Алогенната трансплантация на хемопоеитични стволови клетки (ало-СКТ) е утвърдено лечебно средство при редица злокачествени и доброкачествени хематологични заболявания. Въпреки напредъка на трансплантационната медицина, методът остава свързан със значими усложнения, сред които болест на присадката срещу приемателя (GVHD), инфекции (вирусни, бактериални и гъбични), както и неинфекциозни прояви, които водят до органна и системна дисфункция. Допълнителен проблем е бавното и често непълно възстановяване на имунната система след трансплантация. Разработваният научен проблем се откроява с особена актуалност , тъй като имунната реконституция след ало-СКТ е комплексен и продължителен процес, който определя дългосрочния изход от лечението и преживяемостта на пациентите. Лимфоцитните субпопулации имат централна роля в имунорегулацията, като нарушенията в техния брой и функция могат да доведат до сериозни последствия – GVHD, рецидив на основното заболяване и инфекциозни или неинфекциозни усложнения. Проследяването и по-задълбоченото разбиране на динамиката на лимфоцитните субпопулации в посттрансплантационния период е ключово за оптимизиране на терапевтичните стратегии и подобряване на прогнозата. *Темата на дисертационният труд е важна, актуална, с голямо значение за клиничната хематология , в частност трансплантология.*

4. Познаване на научния проблем. Теоретичната празнина, на която се опитва да даде отговор дисертационният труд на Д-р Явор Петров е формулирана в резултат на задълбочено и аналитично проучване на научния проблем. Става ясно, че въпреки наличието на данни за отделни аспекти на имунната реконституция след ало-СКТ, остават ограничени знанията за цялостната динамика на различните лимфоцитни субпопулации и тяхната взаимовръзка с клиничния изход след трансплантация. Не е напълно изяснено кои имунологични параметри имат най-голяма предиктивна стойност за развитието на GVHD, рецидив на заболяването или инфекции, както и как тези фактори могат да се интегрират в персонализирания терапевтичен подход. Д-р Явор Петров показва системно, актуално и критично овладяване на тематиката; познава в дълбочина научния проблем и е подготвен да формулира валидни изследователски въпроси и хипотези. *Авторът познава научния проблема в дълбочина, може да*

формулира научна хипотеза и да проведе анализ, резултатите от който биха довели до подобряване на изхода от трансплантацията и намаляване на посттрансплантационните усложнения при пациенти, понесли Ало-СКТ.

5. Методика на изследването. Дисертационният труд на д-р Явор Петров представлява едноцентрово обсервационно проучване, проведено в Отделението за трансплантация на хемопоеетични стволови клетки към Клиника по клинична хематология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, за периода 2017–2023 г. Включени са 89 пълнолетни пациенти (≥ 18 г.) с малигнени хематологични заболявания, подложени на ало -СКТ. Пациентите са характеризирани по демографски данни, основна диагноза - индикация за ало-СКТ, вида на донора (HLA-съвместим родствен, HLA-съвместим неродствен, MMUD 9/10 и хаплоидентичен), според източника на ХСК: периферна кръв / костен мозък, според вида на приложения кондициониращ режим FluBu, BuCy, FluCyATG, TBF, FLAMSA-Bu, CyATG, FluMelBCNUATG, RIC FluBu и вида профилактично лечение срещу GVHD: калциневринов или такролимус+ микофенолат мофетил с добавен MTX. Мониторинг на лимфоцитните субпопулации от периферна кръв е осъществяван на ден +100, +180 и +270 чрез имунофенотипизиране по протокол. Отчитани са следните първични показатели: динамика (абсолютни и относителни стойности) на лимфоцитните субпопулации на ден +100/+180/+270 и вторични показатели: асоциации между имунологичните параметри и изход от трансплантацията (GVHD, инфекциозни усложнения, отхвърляне на графта).

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд. Дисертационният труд е разработен на 105 стандартни страници. Съдържа 19 таблици и 52 фигури и графики. Цитирани са 386 литературни източника, подбрани целенасочено. Задължителните раздели на научния труд са професионално разработени като е спазено приемливо съотношение между тях. Използван е ясен и точен, граматически верен български език.

6.1 Литературен обзор. Литературният обзор е изложен на 36 стандартни страници, задълбочено и насочено по научния проблем и има няколко важни характеристики:

- #Обхват и дълбочина: обзорът проследява развитието на ало-СКТ от историческите данни до съвременните практики, като проследява имуногенетика, избор на донор, източници на ХСК, кондициониращи режими, GVHD, инфекциозни рискове и имунна реконституция (вроден и адаптивен имунитет).
- #Актуалност: цитира съвременни концепции прави справки до 2024 г., което показва прецизно проследяване на новата литература

- #Критичен синтез: не просто е описано, а е направено сравнение между конкуриращи се модели и подходи (MUD/MMUD/HD/UCB; MA/RIC/HMA; ATG-T срещу ATG-F), посочвайки силните и слаби страни и клиничния изход
- #Методологична осведоменост: отчитено е влиянието на смущаващи фактори (възраст, източник на стволовите клетки, вид и интензитет на кондициониращия режим, серостатус по CMV) спрямо най-важните показатели за ефективност (OS, PFS, NRM, и др) като са използвани точни дефиниции и критерии.
- #Идентифициране на научни празнини (scientific gaps) : ясно формулирани ненапълно проучени аспекти на трансплантационния процес: интегрирани модели за проследяване на динамиката на лимфоцитните субпопулации, предиктори за GVHD/рецидив/инфекции, ролята на HLA-B особено при хаплоидентични -СКТ, комбинираните ефекти на HLA несъвместимости.

Литературният обзор, предсатвен от Д-р Я.Петров *завършва с мотивирано основание за необходимостта от задълбочено проучване върху ролята на лимфоцитните популации върху клиничния изход след алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки при пациенти с малигнени хемопатии.*

6.2 Цел и задачи. Основната цел е ясно дефинирана и подкрепена с 5 конкретни задачи, които са последователно решени в хода на проучването и отразяват изследователския процес по отношение на отделните лимфоцитни субпопулации като обхващат както клинични, така и лабораторни аспекти.

6.3 Раздел „Материал и методи“. Разделът „Материал и методи“ е представен на 6 стандартни страници. Приложените кондициониращи режими FluBu, BuCy, FluCyATG, TBF, FLAMSA-Bu, CyATG, FluMeIBCNUATG, RIC FluBu са в стандартни дозировки и ритъм на приложение според общоприетите международни препоръки. Същото важи и за избраната профилактика на GVHD. Лимфоцитите и техните субпопулации са изследвани с имунофенотипизиране. Използваните моноклонални антитела са от производител Becton Dickinson, USA, с проследим регистрационен номер и в срок на годност на две платформи: концентрацията на лимфоцитите е определена чрез хемтологичен анализатор Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония). Σταистическите методи са правилно избрани и позволяват получаването на достоверни резултати. Използвани са дескриптивен, вариационен, сравнителен, корелационен, регресионен, ROC анализи. Данните са обработени и нагледно представени с помощта на програмния пакет IBM SPSS Statistics, версия 22. *Приемам напълно и без забелжки раздел „Материал и методи“*

6.4. Раздел „Резултати“ е представен на 19 стандартни страници. Изложението на раздела е представено прегледно на таблици, фигури, графики и диаграми. Логично е

следвана последователността на поставените задачи. Резултат с особено важно значение е доказването на ролята на ранната количествена имунна реконституция (особено CD4⁺ Т и NK клетки) като силен прогностичен фактор за общата преживяемост. Докторантът установява, че най-добри дискриминационни показатели се явяват CD4 ден 180 (AUC 0.89), CD4 ден 100 (AUC 0.86), NK ден 100 (AUC 0.90), NK ден 180 (AUC 0.87). Открояват се следните резултати с ясни cut-off стойности, 90% чувствителност и 70% специфичност и най-вече със силно разделяне на OS:

- CD4 ден 100 <375 кл/μl → OS 12.9% vs >375 → 69% (p<0.001);
- CD4 ден 180 <284 → 9.4% vs >284 → 71.9% (p<0.001);
- NK ден 100 <128 → 5.6% vs >128 → 80.4% (p<0.001);
- NK ден 180 <112 → 5.9% vs >112 → 76.4% (p<0.001).

На свой ред по-високи нива на CD19 (ден 100/180 AUC 0.78/0.84) и ALC (ден 100/180) — се свързват по-добра OS. Така Ден +100 и ден +180 са “клинични контролни точки” за риск-стратификация и вземане на решения за интензифициране на противоинфекциозна профилактика, намаляване на имуносупресията при възможност, предиктивно проследяване за GVHD или рецидив на болестта. С важно клинично значение са данните, които показват, че модифицируемите трансплантационни фактори съществено оформят имунното възстановяване.

Тип донор: при родствениите донори се установяват по-високи ALC ден 30 (1.08 vs 0.60 vs 0.43; p=0.004) и по-високи CD4 ден 100/180 (и CD19 ден 180; p≤0.003) спрямо неродствени/хаплоидентични.

Приложение на ATG: свързана с по-ниски CD4 ден 100/180 (rho −0.301; −0.266) и по-ниски NK ден 180/270 (rho ≈ −0.21; p≈0.04)

Кондициониране: значими различия за CD4 ден 100 (ANOVA F=7.42, p=0.001); по-ниски CD4 при FluBuATG спрямо BuCyATG (−349; p=0.004); BuCyATG > TBF-ATG (+361; p=0.006).

Пол на донора: мъж донор асоцииран с по-високи ALC ден 30 и по-добро CD4 ден 100; по-високи CD8⁺CD38⁺ ден 180.

Резултатите недвусмислено са в подкрепа на данните, че изборът на донор, кондициониращ режим и приложението на/дозата на ATG влияят косвено върху преживяемостта чрез ефекта си върху CD4 и NK реконституцията. Това позволява предтрансплантационна оптимизация при равни други условия. Резултати с важно клинично значение са данните, че трансплантационните усложнения (GVHD, инфекции, рецидив, неинфекциозни, отхвърляне на присадката) се свързват с по-ниски CD4, NK и CD19 в ден 100/180/270 (многократно значими отрицателни коефициенти), което подсилва горните два извода: ранният имунен дефицит е както маркер, така и вероятен

медиатор на неблагоприятния изход. **Приемам раздел „Резултати“ напълно и без забележки.**

6.5 Раздел „ Обсъждане“. В 5 стандартни страници докторантът анализира получените собствени резултати, обсъжда тяхното значение и ги сравнява с тези на други авторски колективи. Дискусията е добре написана, с ясни връзки между научните изводи и възможностите за практическо приложение, като това е силна страна на този научен труд. Авторът подлага на обсъждане аспектите на динамиката на лимфоцитните субпопулации в посттрансплантационния период. Дисертацията на Д-р Петров представява интегративно изследване, което преминава отвъд описателната епидемиология и предлага конкретни, валидирани прагове за ключовите имунни субпопулации с директна прогностична стойност. Дискусията е силно базирана на доказателства, методологично прецизна и насочена към реално клинично използване. В този си вид работата добавя стойност към трансплантационната практика и е отправна точка за протоколи за проследяване и ранна интервенция след ало-СКТ. **Приемам раздел „Обсъждане“ без забележки.**

6.6. Изводите са 6 на брой и ясно следват поставените цел и задачи. Изводите подчертават значението на динамиката на лимфоцитните субпопулации и модифицируемите фактор в прогнозирането на изхода от трансплантацията, с възможност за подобряване на индивидуализирания терапевтични подход при пациенти с малиганни хемопatii, понесли ало-ТХСК. **Съгласна съм с така формулираните изводи.**

6.7.Книгопис. Цитирани са 386 литературни източника, подбрани целенасочено. Анализирани научни публикации в последните 5г са 22% от общия брой. Тези данни свидетелстват за актуалността на проблема и големия изследователски интерес по тематиката.

7.Оценка на приносите на дисертационния труд. Дисертационният труд завършва с представянето на приноси които имат научен, както и научно-приложен характер. Три от приносите са с оригинален характер и 3 с приложна научна стойност и 4 са с потвърдителен характер. **Приемам изложените приноси .**

8.Лично участие на докторанта. Докторантът има лично участие във формулирането на научната идея, събирането на материала и дизайна на проучването. Лично е участието му в статистическата обработка на данните и анализа на получените резултати. Изводите и приносите са също изведени с участието на Д-р Петров. Дисертантът е първи автор в научните съобщения, свързани с дисертацията. **Докторантът има основно лично участие в разработването на дисертацията.**

9.Автореферат. Авторефератът съдържа 41 страници, дава цялостна представа за дисертационния труд като отразява пълноценно отделните раздели. Включени са повечето фигури и таблици, които представят в достатъчен обем необходимите данни.

10.Критични бележки и препоръки: Дисертационният труд на Д-р Петров е първи по рода си за страната в областта на трансплантационната хематология, като проучва и анализира пациентите на един трансплантационен център - 89 на брой за 5 г период. Това е причината за някои от ограниченията на проучването:

1. Кохортата е хетерогенна (AML, ALL, лимфоми, АА), което повлиява стратификацията и корелациите. Анализ „всички заедно“ може да маскира или изкривява ефекти.
2. Анализ на показатели на ден 180/270 неизбежно включва само преживелите до тези срокове → надценяване на прогностичната им значимост
3. Изкривяващи променливи (confounding), например: ATG по-често се дава при неродствени/хапло донори, така по-слабо ИВ може да отразява донорския риск, а не директния ефект на ATG; Кондициониране (FluBu vs BuCy) вероятно е свързано с основната диагноза/възраст/коморбидност/др. Необходими са многофакторни Cox регресионни модели (OS, PFS, NRM, рецидив) с корекции за възраст, пол, основна диагноза, ремисионен статус, тип донор, източник на ХСК, CD34⁺ доза, ATG/доза/, РТСу, CMV статус/реактивация...
4. GVHD: медиатор или кофактор? GVHD едновременно се влияе от ИВ и го повлиява
5. Дисертантът да увеличи публикационната си активност по темата

Посочените ограничения не намаляват научната стойност на дисертационния труд, а са основа за продължаване и надграждане в тази специфична област на клиничната хематология.

11.Заклучение. Дисертационният труд на Д-р Явор А.Петров отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ-Варна за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“. Дисертационният труд представлява значимо изследване за прецизно профилиране на ключови лимфоцитни подтипове (CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺CD38⁺, NK, CD19⁺) и влиянието им върху изхода от ало-СКТ. Това превръща ИВ в конкретен, измерим „биомаркерен панел“ с директна клинична употреба.. Идентифицираните праг-стойности в конкретни времеви периоди представляват важен принос за ранна стратификация на риска и персонализиране на терапевтичния подход след ало-СКТ. В дисертационния труд на Д-р Явор Петров проличават изградени качества за анализ и синтез на научна информация, способност за формулиране на изводи и изграждане на научни хипотези.

Проличават задълбочени научни познания и практически умения по научната специалност „ Хематология и преливане на кръв“. Давам своята положителна оценка за дисертационния труд на тема „Роля на лимфоцитните популации след алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки““ и предлагам на уважаемото научно жури да гласува „ЗА“ присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ на Д-р Явор А.Петров.

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

ПРОФ. Д-Р ВЕСЕЛИНА ГОРАНОВА-МАРИНОВА, ДМ

/Рецензент /