

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Милена Иванова Белчева, дм

Катедра педиатрия, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

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

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: Хематология и преливане на кръв

Форма на докторантурата: Редовна форма на обучение

Автор: Д-р Явор Анжелов Петров, Втора катедра Вътрешни болести, Медицински факултет, МУ-Варна

Тема: *Роля на лимфоцитните популации след алогенна трансплантация на хемопоеетични стволови клетки*

Научен ръководител: Проф. д-р Илина Димитрова Мичева, д.м.

Общо представяне на процедурата

Със заповед №Р-109-332/28.07.2025 г. на Заместник-Ректора на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна, на базата на решение на Факултетен съвет на Факултета по Медицина (Протокол №43/21.07.2025 г.) съм избрана за вътрешен член на научно жури, оценяващо дисертационния труд на д-р Явор Анжелов Петров на тема „Роля на лимфоцитните популации след алогенна трансплантация на хемопоеетични стволови клетки“, като съм определена да изготвя становище.

Предоставеният от докторанта комплект материали по процедурата за присъждане на ОНС „Доктор“ е пълен, наличен е в електронен вариант и на хартиен носител и е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна, както и Закона за развитие на академичния състав в Република България.

Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Явор Анжелов Петров завършва висше образование по медицина в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна през 2013 год. Същата година започва работа като

ординатор в Клиника по детска клинична хематология и онкология към УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна. От 2014 до 2019 год. специализира хематология в Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания (СБАЛХЗ) в гр. София, където е и Координатор за търсене на донори. След придобиване на специалност по хематология, до 2020 год. е лекар-специалист в СБАЛХЗ. От мес. май 2020 г. до настоящия момент работи като специалист в Клиника по Хематология, Отделение за трансплантация на стволови клетки на УМБАЛ „Света Марина“, което завежда от мес. септември 2022 год.

Д-р Петров участва в екипите на няколко международни проекти и е координатор по JACIE акредитация в СБАЛХЗ и в УМБАЛ „Света Марина“. Той взема активно участие в конгреси, конференции и обучителни семинари по трансплантация на стволови клетки във водещи европейски центрове. През 2018/2019 год. специализира в National Institutes of Healthcare/National Cancer Institute - направление по експериментална трансплантология и имунология, Bethesda Maryland. Научните му интереси са в областта на трансплантологията. Член е на Българското медицинско сдружение по хематология, Европейската асоциация по хематология и Европейската и Американската асоциации по трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Докторантът има отлична теоретична подготовка, богат практически опит, допълнителни квалификации и насочени научно-практически интереси в областта на докторантурата.

Актуалност и значимост на темата

Настоящата работа е първата у нас, която изследва имунната реконституция (абсолютен лимфоцитен брой и лимфоцитни субпопулации) при пациенти с малигнени хематологични заболявания след алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки и връзката ѝ с редица трансплантационни фактори и усложнения.

Възстановяването на балансирана и функционална имунна система е основна детерминанта за успеха на този лечебен метод и преживяемостта на пациентите. В условията на разнообразни трансплантационни модалности, кондициониращи режими, терапевтични интервенции и посттрансплантационни стратегии, мониториране на кинетиката и оценката на функционалността на имунната система след алогенна трансплантация има потенциал за персонализиране на терапевтичните интервенции, редуциране на усложненията и подобряване на преживяемостта на лекуваните болни.

Намирам избраната тема на дисертационния труд за важна, актуална и изключително полезна за клиничната практика.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е добре структуриран, следвайки класическата структура с представени всички основни раздели, разгърнати в балансиран вид.

Литературен обзор (36 стр.):

Литературният обзор е изчерпателен и показва отлично познаване на научната проблематика.

Много ясно и синтетично са представени биологичната основа на алогенната трансплантация на хемопоеични стволови клетки, критериите за подбор на донор, възможните източници на ПСК и разнообразието от кондициониращи режими, и тяхната роля за имунните феномени и усложненията, свързани с този лечебен метод. Голяма част от литературния обзор е посветена на имунната реконституция. Докторантът детайлно излага сложната динамиката и времевите рамки на възстановяване на отделните лимфоцитни субтипове, както и взаимовръзката им с възникване на най-честите имунологични и инфекциозни усложнения.

Литературният обзор предполага мотивирано основание за необходимостта от изследване на лимфоцитните популации в посттрансплантационния период и връзката на имунната реконституция с вида и пола на донора, приложения кондициониращ режим и свързаните с трансплантацията имунни, инфекциозни и неинфекциозни усложнения.

Цел и задачи (1 стр): Поставени са общо 5 задачи, които са логични, ясно формулирани и в съответствие с поставената цел.

Постановка на собственото проучване (5 стр.):

Извършеното научно изследване е проспективно. Анализиранията група е достатъчна по брой и прави възможен статистически анализ. Сред пациентите, включени в проучването, преобладаваща е групата на болните с Остра миелоидна левкемия, следвана от пациентите с Остра лимфобластна левкемия, Апластична анемия и Неходжкинов лимфом. Трансплантациите са извършени основно с периферни хемопоеични стволови клетки; със съпоставима честота са използвани напълно съвместими родствени донори, напълно съвместими неродствени и хаплоидентични донори. Времеви периоди, подбрани за проследяване на отделните лимфоцитни субпопулации са в съответствие с кинетиката на имунната реконституция. Не са предоставени данни за вида и съответно честотата на свързаните с трансплантацията усложнения, регистрирани при участниците. Методите на изследване са описани ясно и последователно и очертават подхода към проблема. Това позволява разрешаване на поставените задачи. Работата е извършена с разрешение на Комисията по етика на научните изследвания към МУ-Варна.

Резултати (18 стр.):

Резултатите от проучването са представени в 19 таблици и 52 фигури и са изложени последователно и с ясен текст. Фигурите са с добро качество и достатъчно информативно демонстрират установените статистически значимости.

Резултатите са обособени в четири раздела. 1. Проследяването на абсолютния лимфоцитен брой, изследван на ден 0, ден +100, ден +180 и ден +270 след трансплантацията показва трайна положителна динамика. Същата прогресия се доказва за Т-хелперните и активираните цитотоксични популации, както и за NK и за CD19+ клетките, изследвани количествено на ден +100, ден +180 и ден +270.

2. Чрез корелационен анализ е доказана връзката между имунната реконституция и вида на основното заболяване, както и влиянието на фактори, свързани с трансплантацията като вид и пол на донора, вид на кондициониращия режим и приложената серотерапия. Броят на В-клетъчната популация на ден +100, както и на активираните цитотоксични лимфоцити на ден +100 и ден +180 са сигнификантно по-високи при пациентите с Остра миелоидна левкемия и Неходжкинов лимфом в сравнение с болните с Остра лимфобластна левкемия. Пациентите, трансплантирани от гено-идентичен фамилан донор показват най-висока степен на възстановяване на Абсолютния брой лимфоцити, Т-хелперните и В-лимфобластните популации в сравнение с болните, трансплантирани от неродствен и хаплоидентичен донор. Иmunната реконституция е по-добра при трансплантираните, получили присадка от донор-мъж. Доказано е забавено възстановяване на Т-хелперните лимфоцити след кондициониране с FluBuATG в сравнение с режим BuCyATG, както и негативна корелация между възстановяването на Т-хелперните, активираните цитотоксични и NK клетъчните популации и приложението на ATG.

3. В третия раздел е изследвана връзката между нивата на лимфоцитните субпопулации и трансплантационните усложнения. Установена е асоциация на по-ниски нива на Т-хелперните лимфоцити на ден +100 и ден +180 с GVHD, рецидив, инфекциозни и неинфекциозни усложнения. Установена е и обратна зависимост между ниските нива на активираните цитотоксични лимфоцити на ден +100, ден +180 и ден +270 с усложненията. Нивата на NK и CD19+ клетките също са значимо по-ниски във всички времеви интервали при пациентите с усложнения. При регресионен анализ коефициентът на предиктора GVHD е най-висок по отношение на CD3+CD4+ клетките на ден +100 и ден +180 след трансплантацията, а по отношение на CD3+CD8+ клетките – на ден +180 и ден +270.

4. Накрая, в самостоятелна глава е представена връзката между динамиката на имунното възстановяване и общата преживяемост. Установени са cut-off стойности за основни лимфоцитни субпопулации за ден +100 и ден +180 след трансплантацията, които асоциират със сигнификантно по-добра обща преживяемост. Високият процент на чувствителност и специфичност ги откроява като подходящи биомаркери с прогностично значение.

Обсъждане (6 стр.): Последователно, следвайки логиката на проведеното проучване д-р Петров излага в синтезиран вид съпоставка на своите научни резултати със съвременните научни познания. Докторантът показва добро познаване на литературните източници и надгражда информацията. Направен е паралел с резултатите от предшестващи клинични изследвания, касаещи всички анализирани показатели.

Изводи, приноси и заключение (4 стр): Ясно, логично и точно са формулирани общо 6 извода от дисертационния труд, които са в съгласие с поставените задачи. Всички те се извеждат за първи път в националното научно пространство. На база на изводите са формулирани 9 приноса с оригинален, научно-практически и потвърдителен характер.

Публикации във връзка с темата на научното изследване: Д-р Петров представя 3 публикации (2 статии на английски език и 1 участие в международна научна конференция на английски език). Във всички тях той е първи автор, което потвърждава личния му принос при разработване на научната концепция, дизайна на проучването, събирането и обобщаването на резултатите и тяхното публикуване.

Книгопис

Библиографията включва 386 литературни източника на латиница. Анализираните научни публикации отразяват актуалните постижения в областта на научната тематика. Включените публикации от последните 5 години са израз на продължаващия изследователски интерес към темата.

Автореферат

Авторефератът е изложен в 41 страници и структурно следва съдържанието на дисертацията. Той отразява в цялост отделните раздели с изключение на литературния обзор и включва всички таблици и фигури с резултати. Авторефератът представя в пълнота целите и задачите, методологията, резултатите от собствените изследвания и обсъждането им, изводите и приносите на научното изследване.

Оценка на приносите на дисертационния труд

Представените приноси са с оригинален, с научно-практически и с потвърдителен характер. По същество дисертационният труд представлява първото в България комплексно проучване на динамиката на възстановяване на лимфоцитните субпопулации след алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки и на връзката между имунната реконституция и фактори, свързани с трансплантацията. Особено ценно е идентифицирането на определени cut-off стойности на изследваните клетъчни популации като предиктори на общата преживяемост. Резултатите от дисертационния труд дават основа за последващи научни изследвания и очертават перспектива за ранна оптимизация на трансплантационната стратегия с цел подобряване на терапевтичните резултати. Приемам изложените приноси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Явор Петров е посветен на актуален научен проблем и допринася за задълбочаване на познанията относно динамиката на имунологичното

възстановяване след алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки, влиянието върху нея на фактори, свързани с трансплантацията, както взаимовръзката между реконституцията на отделните лимфоцитни популации и посттрансплантационните усложнения. Успоредно с това научното изследване идентифицира определени cut-off стойности на изследваните клетъчни популации като предиктори на общата преживяемост, което очертава възможности за оптимизиране на терапевтичната стратегия.

По структура, обем и съдържание представеният дисертационен труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“.

Дисертационният труд на д-р Петров отразява няколкогодишна задълбочена работа, проведена компетентно от изграден клиницист. Той е оригинална разработка на докторанта и демонстрира неговата широка теоретична ерудиция, професионални умения и качества за анализ и синтез на научна информация.

Давам своята положителна оценка за дисертационния труд на тема „*Роля на лимфоцитните популации след алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки*“ и предлагам на уважаемото научно жури да гласува „за“ присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ на д-р Явор Анжелов Петров.

05.09.2025 г.

Рецензент:

Доц. Милена Белчева, дм

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