



## **СТАНОВИЩЕ**

**От професор д-р Искра Георгиева Райнова, „доктор на науките“,**

**Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ)**

**Относно:** дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен

**“ДОКТОР”**

професионално направление: 7.1 „Медицина“

Научна специалност: „Имунопатология и алергология“

**Автор:** Милена Звонко Алексова

**Форма на докторантурата:** редовна

**Отдел:** Имунология, НЦЗПБ

### **ПОСТЕКСПОЗИЦИОНЕН И ПОСТВАКСИНАЛЕН Т-КЛЕТЪЧЕН ИМУНЕН ОТГОВОР СРЕЩУ SARS-COV-2**

**Научен ръководител:** проф. д-р Мария Николова, дмн

#### **1. Общо представяне на процедурата и докторанта**

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Чл. 31 (2) от правилника за приложение на ЗРАСРБ в НЦЗПБ и включва всички необходими документи по процедурата за защита на дисертационен труд. Изготвянето и поддръждането на необходимите документи е коректно и прецизно. При прегледа на дисертационния труд не открих данни за плагиатство.

Декларирам, че нямам общи научни разработки с докторанта.

#### **2. Актуалност на тематиката**

Разработеният дисертационен труд е свързан с пандемията от КОВИД-19 и Т-клетъчния имунен отговор срещу причинителя, вирусът – SARS-CoV-2. Т - клетъчният имунен отговор е водещ в защитата срещу вътреклетъчни патогени като вирусите и може да ограничава и спира размножаването и разпространението им след първоначалната инфекция. Имунологичният отговор към инфекцията със SARS-CoV-2 зависи преди всичко от динамиката на образуване и механизмите на активиране и функциониране на вирус-специфичните Т и В лимфоцити. Проучването на имунологичната памет при SARS-CoV-2 е важно поради факта, че тя е дълготрайна и гарантира по-бърза имунна реакция при повторна експозиция. Разбирането на тези механизми послужи и при производството на нови и ефективни ваксини, които да подпомогнат имунната система при разпознаването на SARS-

CoV-2 и да създадат достатъчно трайна имунна памет. Затова изследванията на имунния отговор срещу вируса и факторите, които са от значение за качествата на имунната памет са основни при контрола на еволюиращия вирус и овладяването на пандемията. Тези проучвания определят и актуалността и важността на разработения дисертационен труд

### **3. Познаване на проблема**

В дисертационния труд на д-р Алексова са реферирани общо 469 авторски заглавия всички на латиница, През последните 10 години са отпечатани 90% от реферираните публикации. Докторантката е много добре запозната с постиженията на световната наука и практика по различните въпроси, касаещи сезонните коповируси, SARS, MERS, еволюцията, патогенезата и имунния отговор към SARS-CoV-2. Целта на дисертационния труд е ясно и точна формулирана, като за нейното изпълнение са поставени седем задачи, свързани с цитокиновия профил на пациенти с различна тежест на COVID-19, въвеждането на подходящи методи за откриване и характеризиране на SARS-CoV-2-специфичния Т и В имуен отговор. Съдържанието на целта и задачите показват добре обоснован подход за реализация на дисертационния труд.

### **4. Методика на изследването**

За периода между 2021-2024 г. са изследвани значителен брой пациенти както с доказана SARS-CoV-2 инфекция, от които голяма част са проследени във времето, така и лица ваксинисари или неваксинирани без данни за прекарана инфекция. Създадената база от клинично-епидемиологични данни, съдържа много изчерпателна информация за изследваните пациенти, включваща дата на провеждане и резултат от SARS-CoV-2 PCR и /или бърз тест; тежест на протичане на КОВИД-19 съгласно критериите на СЗО, съпътстващи заболявания и ваксинационен статус. Подробно описаните материали, методи и оборудване са значителен брой и са правилно подбрани за постигане на поставената цел и за надеждност и достоверност на получените резултати. Включените методични подходи показват, че д-р Алексова е усвоила и приложила значителен набор от съвременни методи за анализ на Т-клетъчния имунитет.

Използваните статистически методи са съвременни и подходящи за обективизирането на получените резултати.

### **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Собствените данни от проведените проучвания са представени в два раздела от дисертацията – Резултати и Обсъждане, които са развити общо на 97 страници. В отлично оформен табличен вид и фигури са описани и оценени в контекста на други автори резултатите от изпълнението на всяка от 7-те задачи, заложи в дисертационния труд. С особена важност са данните за ролята на регулаторните Т клетки CD4+ CD25hiCD127neg и цитокиновият дисбаланс с намаленото съотношение IFN- $\gamma$ /IL-10 за имунопатологичните промени при тежките форми на COVID-19. Доказването с различни методи на вирус-специфични паметови Т-клетки в периода след 9-ия и до 24 месеца след инфектиране, както и разпознаването от тези клетки на по-късно възникнали варианти на SARS-CoV-2, убедително показва значението им за протичането на КОВИД-19. Съществени и не по-малко важни са изследванията за участието на паметовите Т-клетки в продължителността на придобития след преболедуване и на поствакциналния имунитет срещу SARS-CoV-2. Ролята на Т-клетъчния имунитет е демонстрирана и при проучванията за корелация между вирус-специфичния хуморален и клетъчен имуноен отговор, като е установено относително по-бързо спадане на титрите на RBD-IgG и IgA.

Напълно одобрявам и давам висока оценка на предложените от дисертантката 10 приноса, от които 6 са с оригинален теоретични характер и 4 са с научно-приложен характер. Според мен значителен научен принос имат: а) Извършването на първото проспективно проучване на Т-клетъчната имунна памет към SARS-CoV-2 при статистически достоверни групи от българската популация; б) Доказването, че ранното нарастване на индуцираните Т-регулаторни клетки и нерегулираната секреция на цитокини са свързани с по-тежко протичане на инфекцията със SARS-CoV-2; в) Изследванията, че SARS-CoV-2 паметовите Т-клетки са достъпен и относително независим от вирусната еволюция показател за дългосрочна защита от COVID-19; г) Сравнението на приложимостта на различни подходи за оценка на SARS-CoV-2 специфичния Т-клетъчен имуноен отговор.

#### **6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Във връзка с дисертационния си труд д-р Алексова е приложила 4 публикации (от които една в чуждестранно списание с квантил Q2, IF 3.6 и една в списание с импакт ранг), като на три от тях е първи автор. Освен това е представила и 5 резюмета от участия с доклади и постери в международни научни форуми по темата и 12 - на национални. На 12 от изнесените доклади и постери дисертантката е първи автор. Като изследовател д-р Алексова

е участвала и в 7 научно-изследователски проекта, финансирани от външни за НЦЗПБ източници.

Авторефератът е структуриран в 72 страници, включва всички резултати от дисертационния труд и тяхното обсъждане.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на НЦЗПБ. Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Милена Алексова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Имунопатология и алергология“, като демонстрира отлични качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за присъждането на образователната и научна степен **‘ДОКТОР’** на д-р Милена Алексова в докторска програма по „Имунопатология и алергология“

06.08.2024 г.

Изготвил становището:

/проф. д-р Искра Райнова/дмн/