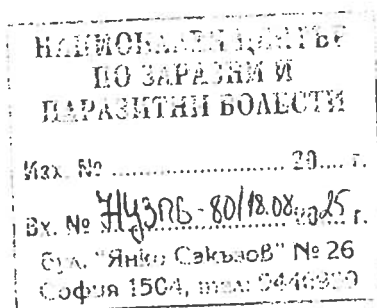




СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Мария Християнова Николова, дмн

Национален център по заразни и паразитни болести, София

относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика, Професионално направление: 4.3 Биологически науки; докторска програма: Имунология

Докторант: Ванчо Донеv

Форма на докторантурата: редовна

Научно звено : отдел Имунология, Национален център по заразни и паразитни болести

Тема: „Охарактеризиране на потенциалните имунопрофилактични и имунотерапевтични свойства на човешката кръвна плазма“

Научен ръководител: доц. д-р Георги Николов, дм

Представеният ми комплект материали включва необходимите документи, в съответствие с изискванията на ЗРСАРБ, Правилника за приложението му и Правилника на НЦЗПБ. Декларирам, че нямам конфликт на интереси по смисъла на допълнителните разпоредби на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд на Ванчо Донеv представлява научно-практическа разработка от несъмнен интерес в областта на имунопрофилактиката и имунотерапията. Независимо, че се използва повече от век, човешката кръвна плазма е уникален биологичен продукт, чието приложение не е спирало да се развива и разширява. Темата звучи особено актуално в контекста на Ковид-пандемията, когато хиперимунната плазма от преболедевали се използваше по презумпция, поради липса на други специфични средства, както и на все по-стриктните изисквания на международните институции за охарактеризиране на лекарствените продукти. Всичко това се подсилва от факта, че България е първият производител на кръвна плазма за медицински цели и българският продукт Имуновенин интакт е в основата на дисертацията. За мен смисълът на разработката е безспорен – да се генерира прецизна и изчерпателна информация за един биологичен продукт, като задължително условие за ефективното му приложение в медицинската практика.

Дисертационният труд е написан пестеливо, но достатъчно изчерпателно на 130 страници, като са спазени общоприетите раздели в обичайните съотношения (Увод – 2 стр. Литературен обзор с обобщение – 30 стр., Цел и задачи – 1 стр., Материали и методи – 15 стр., Резултати – 26 стр., Обсъждане - 12 страници; Изводи и приноси – 4 стр. Дисертационният труд е илюстриран със 7 таблици и 23 фигури, които са полезни и напълно достатъчни за

онагледяване на изследването. Разработката се базира на литературна справка, включваща 317 заглавия, като е отделено достойно място на българските изследвания в тази област, които в много отношения са основополагащи.

Обзорът обхваща проблема от всички гледни точки: подробна характеристики на компонентите на кръвната плазма, исторически преглед на технологиите за пречистване и обработка, както и на приложението ѝ като заместителен, превантивен и имуномодулиращ продукт. Много добро впечатление правят познанията на докторанта върху механизмите за регулация на имунния отговор, които са основа за разбиране и развитие на имунотерапевтичните приложения на продукта. Необходимото място е отделено на проблема „за и против“ Ковид-реконвалесцентната плазма, както и на необходимостта от стандартизиране на интравенозните имуноглобулинови продукти. Обзорът завършва с много добре обобщени и ясно формулирани „празнини“ в познанията ни относно превантивните и терапевтични свойства на продукта, като се обосновава убедително целта на дисертационния труд.

Формулирани са **6 задачи**, които адекватно отговарят на поставената цел: изчерпателна информация по отношение на общите имунологични характеристики (съдържание и съотношение на общи имуноглобулини и тяхната изотипна характеристика, мулти-цитокinov профил), патоген-специфичен потенциал (с фокус *S.aureus*; *C.Albicans* и SARS-CoV-2) и наличие на автоантитела, асоциирани с широк кръг патологични състояния (антинуклеарни антитела, АНА)

Трябва да се подчертае отличният методологичен подход, изброените показатели да се изследват успоредно върху: реконвалесцентна плазма и Имуновенин интакт, произведен от нея, от една страна, плазмени пулове от периода на пандемията, както и плазмени пулове, събрани преди 2019 г. и стандартни серии Имуновенин интакт. По този начин се разграничават особеностите на реконвалесцентната плазма и плазмените пулове от периода на пандемията се направят важни изводи относно възможностите за приложението им.

Използваните методи са много изчерпателно описани и включват както класически, така и авангардни технологии, които са напълно адекватни за поставените задачи. Много добро впечатление прави включването на разработен в лабораторията (home-made) ELISA тест, което е убедителна проверка на практическата подготовка на дисертанта и ни убеждава във възможността за универсализиране на предложените алгоритми. Използван е и изчерпателен набор от статистически методи, които ни убеждават, както в достоверността на резултатите.

Резултатите последователно дават отговор на шестте задачи, свързани с характеризирането на общо имунологичните и патоген-специфични свойства на изследваните обекти. Обсъждането свидетелства за добрата теоретична подготовка на докторанта, който познава актуалните публикации в областта и умело интерпретира и съпоставя резултатите от своя и

сродни изследвания, като изказва логични хипотези. За мен най-съществени са следните резултати и изводи:

Направена е за пръв път изчерпателна характеристика на съдържанието на имуноглобулинови класове и субкласове, антинуклеарни антитела, както и на съдържанието на специфични антитела срещу разпространени патогени (*S.aureus*, *C.albicans*) в стандартни партиди Имуновенин интакт. Тези данни имат важно отношение към имунотерапевтичните, имунопрофилактични и имуномодулиращи свойства на Имуновенин интакт и са съществено допълнение към характеристиката на продукта.

Характеризирани са изчерпателно реконвалесцентни плазми по отношение на съдържанието на общи и специфични имуноглобулини, в т.ч. с неутрализираща активност, както и концентрацията на 25 цитокина с провъзпалителен и регулаторен ефект и са сравнени с плазмени пулове от периода на масово разпространение на SARS-CoV-2. Три са съществени изводи: в значителен дял от реконвалесцентните плазми липсват RBD-специфични IgG и IgA, като нивата на SARS-CoV-2 специфични имуноглобулини в Имуновенин интакт, произведен от пулове, събрани по време на пандемията са значително по-високи от средните нива в реконвалесцентните плазми; както в донорските плазми, така и в пуловете, събрани по време на пандемията липсват високи концентрации на провъзпалителни цитоскини; реконвалесцентните плазми, събрани през 2021 г. имат висока неутрализираща активност срещу 6-изследвани варианта на SARS-CoV-2, в т.ч. появили се след 2021 г.

Изработен е методологичен алгоритъм за характеризиране на протективните, терапевтични и имуномодулиращи свойства на имуноглобулините за интравенозно приложение, който би могъл да се въведе като задължителна част от производствените и терапевтични протоколи, както и да се разширява по отношение на допълнителни микроорганизми и плазмени компоненти.

Принципно съм съгласна с изведените приноси, но имам съществени забележки по отношение на формулирането на Теоретичен принос 2, който за незапознатите с подробности от резултатите на проучването е, според мен остава напълно неразбираем. Много покатегорично трябваше да се подчертае установеният кръстосано - протективен ефект към подварианти, различни от циркулиращия по време на пробонабирането.

Авторефератът отговаря на изискванията, като представя основните резултати от дисертационния труд в синтезиран вариант.

Резултатите от проучванията в дисертацията са представени в **3 публикации в научни издания на английски език**, две от които с **импакт фактор**, и **участия в два международни и 4 научни форума** по темата.

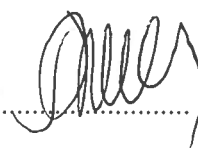
Критичните ми забележки имат предимно технически характер. Текстът към фигурите не е достатъчно подробен или неясно формулиран, което затруднява възприемането им. Като примери отбелязвам Фиг.10 и Фиг.13 (Многократно увеличение на нивото на 25 тествани цитокини?) Въпреки че българският не е роден език на дисертанта, работата е твърде добра, за да се допускат масово правописни и стилистични грешки. Не ме удовлетворява и схема 3, озаглавено Дизайн на проучването. Отново, за непознатия читател, ще е трудно да се ориентира в замисъла на дисертацията без подробен обяснителен текст какво и защо е изследвано.

Въпросът ми към дисертанта е: „Ако имаше възможност да продължи проучването, какви други имунологични параметри и патоген-специфични антитела в човешката плазма би характеризирал?“

В заключение считам, че дисертацията на Ванчо Донеv е актуален научно-приложен труд, разработен в отговор на нарастващата необходимост от добре характеризирани и стандартизирани имунотерапевтични и имуномодулиращи средства, под естествения натиск на зачестяващи имуно-медиирани заболявания и нововъзникващи патогени с пандемичен потенциал. Получените резултати подсказват идеи за по-нататъшното усъвършенстване на един отдавна познат български биологичен продукт и за разработване на терапевтични стратегии, базирани на имуномодулираща и имуно-коригираща терапия. Не на последно място, докторантурата на В. Донеv е пример за успешно сътрудничество наука/бизнес, което е един от приоритетите на НЦЗПБ като водещ партньор в центъра за компетентност „Имунопатоген“. Дисертационният труд напълно отговаря на научните критерии в ЗРАСРБ и Правилника на НЦЗПБ за придобиване на ОНС „доктор“. Това ми дава основание да дам категорично своята положителна оценка и предлагам на почитаемото научно жури да присъди присъди образователната и научна степен „доктор“ на Ванчо Донеv в докторска програма “Имунология”

17.08.2025

Изготвил становището:



Проф. д-р Мария Николова, дмн