

СТАНОВИЩЕ

за представения дисертационен труд на Д-р Мартина Радославова Божкова, асистент в Катедра по медицинска микробиология и имунология Проф. Д-р Елисей Янев“ :

Със заглавие : „Проучване на В-клетъчната имунна памет при COVID-19 и поствакцинален имунитет“ за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР“ в докторска програма по „Имунология“, научно направление 7.1. Медицина, с научен ръководител доц. Д-р Велизар Шиваров, дм.

от проф. Д-р Тодор Кантарджиев, дмн

Дисертационният труд, на Д-р Божкова е написан на 160 стандартни машинописни страници, съдържа 7 таблици и 29 фигури, структуриран е логично в 12 глави, включително, както следват: Увод, Състояние на проблема с много разширена литературна справка, Материали и методи, Резултати, Обсъждане, Заключение и Приноси. Библиографската справка обхваща 361 литературни източника, голяма част от които публикувани , като журнални статии след 2020 г., което отразява актуалността на темата и прецизния подбор на най-новите научни източници. На докторанката са предоставени от Медицинския университет и от катедрата най- добрите апаратурни и организационни условия за този завършен труд. Всички лабораторни изследвания са проведени в Катедрата по медицинска микробиология и имунология – „Проф. д-р Елисей Янев“ на Медицински унииверситет – Пловдив, а статистическата обработка е извършена в Катедрата по социална медицина и обществено здраве, с активно участие на докторанта. Проучването е финансирано по един вътрешен университетски проект (КОВ-03/2021) и

един национален проект (КП-06-Н53/1), което подчертава значимостта му на институционално и национално ниво.

Темата на дисертацията е безспорно актуална и напълно вписана в рамките на водещите научни и клинични въпроси, на нашето здравеопазване и изясняват свързани с пандемията от COVID-19, от голяма теоретично и практическо значение за световната медицинска наука. Ясно е формулирана необходимостта от комплексно изследване на В-клетъчната имунна памет, като критичен компонент на дългосрочния защитен имунитет след естествена инфекция и след mRNA ваксинация. В периода на нейното осъществяване тези въпроси представляваха едни от най-дискутираните теми на международната научна сцена, а и до днес те остават ключови за разбирането на постинфекциозните и поствакциналните имунни реакции, за оценката на защитната продължителност и за нуждата от адаптиране на ваксиналните схеми и оценка на колективния имунитет в обществата.

Дисертационният труд е оформен логично и последователно. Уводната част ясно очертава контекста и значимостта на поставения проблем. Следващата глава – „Състояние на проблема“ – е най-обемната (29 страници) и представена с необходимата дълбочина и научна аргументация. Изложени са фундаментални аспекти от развитието и функционалната диференциация на В-лимфоцитите, подробно е разгледана организацията на хуморалния имунен отговор, както и съвременните концепции за формирането на В-клетъчната имунна памет. Докторантът демонстрира умение да синтезира широк обем информация и да я представя аналитично, като проследява международния опит и научните достижения в областта на COVID-19 имунологията, включително новите данни за динамиката на паметови В-клетки и влиянието на различните ваксинални платформи.

Разделите материали и методи са оформени подробно и са представени на 17 страници. Методичната част представлява една от силните страни на труда. Включването на методи за оценка на хуморалния и клетъчния компонент на имунитета – ELFA анализ на anti-RBD IgG, тест за вирусна инхибиция, В-ELISpot, както и многопараметърна флоуцитометрия, позволява обстойно изследване на имунните реакции. Особено внимание заслужава използването на S1-тетрамери, което е методологично предизвикателство и рядко срещано в българската практика. Изграждането и прилагането на тази технология

свидетелства за добра експериментална подготовка, способност за работа с високоспециализирана апаратура и владение на най-модерните имунологични методи.

Флуоцитометричният панел включва богат набор от маркери за детайлно разграничаване на В-клетъчните субпопулации (наивни, преходни, IgD⁺/IgM⁺ клетки, класово превключени паметови В-клетки, некласово превключени паметови В-клетки, плазмобласти и плазматични клетки). Методите са описани коректно, ясно и в достатъчна степен на детайлност, което ги прави възпроизводими.

Резултатите са представени в подреден и логичен вид, подкрепени с необходимите графични и таблични материали. Представени са данни за динамиката на anti-RBD антителата, на В-клетъчната активност, оценена чрез ELISpot, както и на структурните промени във В-лимфоцитния репертоар, включително антиген-специфичните паметови В-клетки, определени чрез тетрамери. Този интегриран подход позволява да се очертае последователна и добре аргументирана картина на формирането и персистирането на В-клетъчната имунна памет след инфекция и имунизация. Интерпретацията на данните е коректна и съобразена със съвременната научна литература. Съпоставката с международно публикувани резултати е прецизна и показва добро познаване на специфичните особености на отделните ваксинални платформи и на имунния отговор при преболедували. Установените тенденции за В-клетъчната имунна памет са нови за българската популация и допринасят за по-пълното разбиране на дълготрайния имунитет към SARS-CoV-2.

Дисертационният труд съдържа ясно обособени оригинални приноси, които съответстват на нивото на докторска дисертация. Сред тях са:

1. Разработен е многопараметърен флуоцитометричен панел за В-клетъчна хетерогенност, позволяващ едновременен детайлен анализ на различни субпопулации В-лимфоцити (CD19⁺, паметови В-клетки, CSMB, IgG⁺ CSMB, NCSMB, преходни В-лимфоцити, плазмобласти и плазматични клетки). Панелът е оптимизиран за работа чрез ясно дефинирана гейтинг стратегия, което осигурява висока възпроизводимост и чувствителност.

2. Описани са за пръв път при българска популация S1-специфични паметови В-лимфоцити чрез използване на тетрамери във флуоцитометричния анализ.

3. Проследени са динамични промени в различни В-клетъчни субпопулации при преболедували и ваксинирани с две различни иРНК платформи лица в четири времеви периода в рамките на 12 месеца след имунизация/инфекция.

4. Установени са различия в количествените и качествените характеристики на В-клетъчната имунна памет между естествено придобит и поствакцинален имунитет, като са идентифицирани специфични динамични профили за всяка от изследваните групи.

5. Доказано е персистирание на S1-специфични паметови В-клетки до 12 месеца след ваксинация или преболедуване, което е индикатор за наличие на дълготрайна имунна памет.

Тези резултати имат не само теоретична стойност, но и приложение в областта на клиничната имунология и общественото здраве.

Заклучение

Представеният дисертационен труд е завършено, самостоятелно и научно значимо изследване, отговарящо на всички изисквания за присъждане на образователната и научната степен „Доктор“, според Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и правилника за прилагането му в МУ-Пловдив. Докторантът демонстрира дълбоки теоретични познания, отлична експериментална подготовка и умение да интерпретира комплексни имунологични данни.

С оглед гореизложеното давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Мартина Божкова в докторска програма по имунология.

Проф. Д-р Тодор Кантарджиев