

До:

Председателя на научното жури,

определено със Заповед № Р-109-483/17.11.2023 г.

на Ректора на Медицински университет“ Проф. Д-р Параскев Стоянов“

гр. Варна

Становище

от

Проф. д-р Пепа Косева Атанасова-Хрисчева, дм

Ръководител секция Хистология

Катедра по Анатомия, хистология и ембриология

Медицински университет – Пловдив

Външен член на Научно жури за присъждане на НС „Доктор“

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност “Анатомия, хистология и цитология”

Автор:: Д-р Петър Стаматов Вълчанов,

Катедрата по анатомия и клетъчна биология, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Тема: МОДЕЛИРАНЕ И 3D ПРИНТИРАНЕ НА МОРФОЛОГИЧНО ДОСТОВЕРНА КОСТНА МАТРИЦА

Научни ръководители: Доц. д-р Трифон Червенков, д.м; Доц. д-р Стоян Павлов, д.м

1. Процедура на рецензиране

Със заповед Р-109-483/ 17.11.2023 г. на Ректора на МУ, Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина по протокол № 12/ 13.11.2023 г. съм избрана за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Петър Стаматов Вълчанов за присъждане на ОНС “Доктор” по докторска програма „Анатомия, хистология и цитология”. С протокол №1 от 30.11.2023г. от първото заседание на Научното жури съм определена да изготвя становище на научния труд.

Процедурите по зачисляването и отчисляването на д-р Вълчанов са проведени в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Варна. Представените от кандидата комплект материали, както и дисертационен труд и автореферат на електронен носител са в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Варна.

2. Кратки биографични данни и професионално развитие на дисертанта

Петър Вълчанов е роден през 1980 г. в гр. Варна, завършва магистърска програма по „Медицина“ в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна през 2003г. В периода 2017-2022г. специализира в МУ-Варна, а през 2022г. придобива медицинска специалност. Заемал е следните длъжности: 2016-2017г. – хоноруван асистент към катедра „Анатомия и клетъчна биология“, МУ-Варна; 2017-до настоящия момент – асистент към катедра „Анатомия и клетъчна биология“ към Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна. Преподавателският му опит включва ръководене на занятия по анатомия, хистология и цитология на студенти по медицина и дентална медицина. Организира и води свободно-избираемия курс по Виртуална анатомия и 3D моделиране към Катедрата по анатомия и клетъчна биология. Членува в Българско анатомично дружество, Български лекарски съюз.

3. Актуалност на темата на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Петър Вълчанов е посветен на един изключително актуален значим проблем от съвременната наука. Триизмерният печат в последните години в световен мащаб е авангардна технология за точно изработване на материален обект по компютърен 3D модел чрез управляван от компютър робот (3D принтер). Тя навлиза в различни отрасли на науката и практиката, включително и в медицината. Използва се за изработване на обучителни и тренировъчни модели на медицински устройства и научни експерименти, модели с биологични материали и живи клетки, временни и постоянни импланти, като кости, стави, различни стентове. Чрез 3D принтиране могат да се изготвят предоперативни модели за хирургично планиране. Част от тези устройства са успешно имплантирани на експериментални животни. 3D принтирането има огромен потенциал в остеологията и ортопедията. Изработени са различни фиксатори и персонализирани импланти за остеосинтеза, черепен покрив, гръдна кост, ребро, колянна и тазобедрена става. До момента обаче не е създадена сертифицирана биоактивна костнозаместваща субстанция, която да позволява изграждането на пълноценен костен имплант. Именно затова, интересът на д-р Вълчанов е насочен в тази посока. Дисертантът познава в детайли проблема, върху който е дисертационният му труд. В този контекст неговата разработка за моделирането и 3D принтирането на морфологично достоверна костна матрица би допринесла съществено за персонализиране на моделите за оперативно планиране на операции.

4. Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан в обем от 190 страници и е онагледен с 15 таблици и 42 фигури.

Литературният обзор представлява задълбочен анализ на изследвания проблем в светлината на най-съвременните проучвания. Изготвен е компетентно и задълбочено.

Цел на проучването. Целта е ясно и точно формулирана, а именно създаване на стандартизиран подход от методики за моделиране, изработване и валидиране на морфологично достоверни модели, които отразяват с висока степен на достоверност пространствените, биологични и рентгенологични свойства на костната тъкан.

Задачите са ясно и конкретно формулирани. За постигане на целта са извършени четири изследвания. Задачите на изследване 1 са 5; на изследване 2 са 2; на изследване 3 са 4 и на изследване 4 са 2.

Разделът „**Материали и методи**“ е много подробно представен. За изпълнението на планираните задачи на четирите изследвания са изградени методики за сегментиране на КТ датасетове. Тяхното преобразуване в дигитални 3D модели. Изграждането им като физически обекти чрез триизмерен печат. Методика за качествен контрол, който да докаже тяхната точност. Изготвена е методика за производството на наносиликатен хидрогел с оптимални физико-химични качества. Създадена е и методика за хистологичен анализ на получените обекти. Създадената методика за генериране, изработване и използване в клинични условия на пациент-специфични персонализирани модели е предназначена за предоперативно планиране на сложни ортопедични операции и изследване на клиничната им ефикасност

Статистическите методи за обработка на резултатите са подходящи. Надеждни и адекватни, те правят точен анализ на данните и гарантират достоверност на получените резултати и на направените заключения. За анализиране на трите датасета е използван оригинален специализиран софтуер, разработен от екипа на доц. Кристина Близнакова, който е базиран на MATLAB и позволява зареждане на медицински и симулирани изображения с последващ избор на региони на интерес за анализ и сравнение.

Раздел „Резултати“. Резултатите от поставените задачи са представени стегнато и последователно. Те са онагледени с ясни и информативни фигури и таблици, които отговарят на съдържанието на текста. Фигурите са с много добро качество и ясно визуализират тезите на дисертационния труд.

Резултати са лична заслуга на докторанта. Основният резултат е разработената методика за генериране на анатомични модели от КТ изображения, тяхното изработване като антропоморфни 3D принтирани модели и валидирането им чрез кадавърна методика за качествен контрол. Изградените чрез триизмерен печат анатомични модели са с много добра точност, която е изследвана и валидирана чрез кадавърно проучване – златния стандарт в дигиталната антропометрия. Резултатите от Изследване 2, което е изпълнено като клиничен proof of concept експеримент, демонстрират високата пространствена точност и добрата клинична ефективност на тази лесна, достъпна и евтина методика. Базирана на софтуер с отворен достъп, нисък клас 3D принтери и евтини материали, тя дава мощен инструмент в ръцете на морфолозите, рентгенолозите и клиничните анатоми за изучаване и терапия на костта като макроскопски орган. Водещо при тази технология е нивото на компетентност на използващите я, за разлика от популярните комерсиални D2P (DICOM to print) програми, които са базирани на автоматизирани deep learning алгоритми. Данните от морфологичните измервания на костите, 3D принтираните модели и датасета са въведени в таблица и показателите са изчислени при интервал на доверителност от 95%.

Друго важно постижение е разработената рецепта за биомастило с биологични и рентгенологични свойства, близки до тези на костната тъкан. Мастилото е подходящо за изработването на сложни триизмерни обекти чрез инжекционно екструдирало 3D принтиране. Иновационната методика за VbV 3D позволява принтиране на образни фантоми, симулиращи костната тъкан. Моделите показват висока пространствена точност и незначителна термална деформация. Те позволяват да се изследват техните рентгенологични свойства, сравнени с тези на костната тъкан, същевременно могат успешно да бъдат използвани за предоперативно планиране на сложни ортопедични операции.

Принос на д-р Вълчанов е изследването на структурата на сложните триизмерни обекти, произведени с разработеното биомастило на хистологично ниво. Изполдвани са стандартни хистологични протоколи за оцветяване с HE и крезил виолет. Дисертантът установява, че хидрогелът е изключително труден за фиксиране, рязане на микротом и оцветяване, тъй като поради ниската си стабилност лесно се деформира, накъсва и разпада при самото рязане и под въздействие на използваните реактиви. Това е особено изразено при Модификация 1. При оцветяване на хидрогела лапонитът играе ролята на мордант, който образува химически връзки с багрилото, използвано за оцветяване, което води до значително фоново оцветяване. Освен това самият лапонит се визуализира като люспеста субстанция. При използването на Модификация 2 обаче, поради по-добрите полимеризационни свойства и по-добрата пространственост на готовия обект, пробите стават по-стабилни и лесни за работа. При оцветяването си структурата на гела се визуализира като снопове от пресичащи се помежду си влакна на макромолекулите на хидрогела. Клетки и Хаверсови системи обаче не се наблюдават.

Наблюдаваните снопове влакна формират поръозна мрежеста макроструктура с диаметър на порите в диапазона между 100 и 500 мкм., което означава, че в експерименти с тъканни култури биха могли да се използват като скафолд за изучаване на образуването на колагенови влакна и евентуална пролиферация, миграция и адхезия на костни клетки с наподобяване на процесите на остеогенезата. Наносиликатът лапонит представлява поръозна структура и би позволил лесното дифундиране при използване на различни биологично активни вещества в опитите с тъканни култури. Той сам по себе си би бил подходящ за изучаване на остеогенната диференциация на мезенхимни стволови клетки, дори когато в хранителната среда отсъстват сигнални молекули, стимулиращи костообразуващите пътища. Като цяло използваният хидрогел е с добър остеогенен потенциал и възможност за изработване на биоматрици за тъканно инженерство на костна тъкан. Използваният метод за 3D принтиране на образни фантоми, симулиращи костната тъкан, позволява в бъдеще прилагането и на допълнителни изследвания – имунохистохимични, PCR, електронна микроскопия, микро КТ.

Раздел „Обсъждане“. В обсъждането резултатите са обобщени и обсъдени в контекста на публикуваните до момента данни. В него умело са съпоставени получените лични резултати с познати от литературата данни на други автори. Оттук проличават и приносите и значимостта на разработката.

Раздел „Изводи “ и „Приноси“

Дисертационният труд завършва логично с изводи, произтичащи от резултатите на направените изследвания. Те са четири и са формулирани ясно и стегнато.

Представени са шест приноса на широките изследвания на дисертанта. Приносите са с оригинален, главно научно-приложен характер.

Книгописът съдържа 371 литературни източника на латиница.

Публикации, свързани с дисертационния труд. Представени са 3 пълнотекстови публикации в Scripta Scientifica Vox Studentium, Материали от International Conference on Biomedical Innovations and Applications (BIA) и E-Health and Bioengineering Conference (ЕНВ). Дисертантът има 4 участия в национални конгреси и конференции и 2 – в международни конференции.

Автореферат. Авторефератът прави обобщение на работата на дисертанта и е изложен на 100 страници. Резюмирани са основните изследвания, резултати и обсъждания по научния проблем.

Заклучение

Представеният дисертационен труд на д-р Петър Вълчанов на тема „МОДЕЛИРАНЕ И 3D ПРИНТИРАНЕ НА МОРФОЛОГИЧНО ДОСТОВЕРНА КОСТНА МАТРИЦА“ разглежда един актуален проблем с фундаментално експериментално и клинично значение. Получените резултати от огромен брой изследвания водят до важни изводи с голяма научна и научно-практическа значимост. Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност 03.01.02 “Анатомия, хистология и цитология”, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Дисертационният труд отговаря на всички изисквания за придобиване на ОНС „Доктор“, залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна. Поради тези причини убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласува положително за присъждане на научна степен „Доктор“ на д-р Петър Стаматов Вълчанов по научна специалност „Анатомия, хистология и цитология“.

Дата: 3.01.2024 г.

Изготвил становището:

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

Проф. д-р Пепа Атанасова-Хрисчева, дм