

## **РЕЦЕНЗИЯ**

От проф. д-р Стефан Тодоров Сивков, дм

Катедра по анатомия, хистология, цитология и биология

Медицински университет-Плевен

**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, докторска програма “Анатомия, хистология и цитология”.

**Автор:** д-р Марин Димов Железов, Катедра по Анатомия и Клетъчна Биология, Медицински Университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна (МУ-Варна)

**Тема: АНАЛИЗ НА МИКРОГЛИЯ ПО ВРЕМЕ НА ПРЕНАТАЛНОТО РАЗВИТИЕ НА КРАЕН МОЗЪК ПРИ ЧОВЕК**

**Научен ръководител:** проф. д-р Антон Божидаров Тончев, д.м.н., Катедра по Анатомия и Клетъчна Биология, МУ-Варна

**1. Общо представяне на процедурата и докторанта.** Със Заповед № Р-109-56/ 19.02.2024 г. на Ректора на Медицински университет - Варна съм определен за член на Научното жури за осигуряване на процедура за защита на дисертационен труд на тема „**Анализ на микроглия по време на пренаталното развитие на краен мозък при човек**” за придобиване на образователна и научната степен „Доктор” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, **докторска програма “Анатомия, хистология и цитология”**. Автор на дисертационния труд е д-р Марин Димов Железов от Катедра по Анатомия и Клетъчна Биология, МУ-Варна. За изготвяне на рецензията получих материалите, изискващи се от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени заемане на академични длъжности в Медицински университет-Варна .

Представеният комплект материали на електронен носител включва следните документи:

1. Дисертационен труд
2. Автореферат

3. Заявление до Ректора за разкриване на процедура за защита
4. Автобиография
5. Копие от диплома за образователно-квалификационна степен „магистър“
6. Заповед за зачисляване
7. Протокол от проведен изпит за докторски минимум
8. Протокол от катедрен съвет с положително решение за готовността за защита
9. Заповед за отчисляване с право на защита
10. Декларация за оригиналност
11. Списък с публикациите, свързани с темата на дисертационния труд
12. Декларация за достоверност на представените документи
13. Декларация за регистрация на профили в научни бази данни
14. Справка за сходство от програма за проверка на подобност от отдел „Издателска дейност“
15. Справка за наличие на актуален профил в Google Scholar и ORCID

Докторантът е приложил и 3 публикации, свързани с дисертационния труд.

Представените документи **покриват изискванията** на Закона за Развитие на академичния състав в РБ и Правилника на МУ-Варна за допускане до защита на ОНС „Доктор“.

## **2. Кратки биографични данни за дисертанта**

Докторантът Марин Железов завършва висше образование през 2014 г. в Медицински университет-Варна, Факултет по медицина с придобита ОКС „Магистър“ и професионална квалификация „Магистър лекар“. През 2014 г. е назначен за хоноруван асистент, а от февруари 2015 до сега работи като редовен асистент по анатомия, хистология и цитология в Катедра „Анатомия и клетъчна биология“ на Медицински университет-Варна. Със заповед № Р-109-38 от 17.02.2016 г. е зачислен като докторант към Катедра „Анатомия и клетъчна биология“, Медицински университет-Варна. Отчислен е от докторантура с право на защита със заповед Р-109-134/30.03.2022 г. след успешно премината вътрешна защита.

През 2015 г. е зачислен на специализация по специалност „Анатомия, хистология и цитология“ в МУ-Варна. През 2019 придобива специалност „Анатомия, хистология и цитология“. Преподава както макроскопска, така и микроскопска анатомия на български и английски на студенти по специалностите „Медицина“, „Дентална медицина“ и „Медицински лаборант“. Редовен лектор е и на СИД „Невробиология“. Номиниран е през всички години по Национална програмата „Млади учени и постдокторанти“. Член е на Българското анатомично дружество и Българското дружество по клетъчна биология.

### **3. Технически характеристики на дисертационния труд**

Дисертационният труд е структуриран според общоприетите изисквания - въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, литературни източници. Представен е върху 138 стандартни страници, съдържа 47 фигури и 28 таблици. Използваната литература включва 185 източника, от които 1 на крилица и останалите на латиница.

**4. Актуалност на тематиката.** Неврогенезата представлява интерес за проучване във връзка с морфологичните изменения, които настъпват в резултат на активно модифициране на състава му. Регулацията на пренаталната неврогенеза е проблем както с фундаментално, така и с практическо приложение: на редица невропсихиатрични заболявания, характерни за човек като шизофрения и аутизъм се приписва развитийна компонента като ключова в тяхната патогенеза. Едва отскоро проучванията започнаха да се фокусират върху епигетичните механизми регулиращи неврогенезата, в частност, ролята на микроглиалните клетки. Предвид специфичния произход на микроглията и натрупаните данни за влиянието ѝ върху невроналните прогенитори при животински модели е изненадваща липсата на подробни изследвания при човек. Настоящият труд подробно изследва развитието на микроглията, нейни субпопулации и нейната пролиферация в човешки фетален теленцефалон и корелира данните с количеството и пролиферативната активност на невроналните прогенитори, сравнявайки два времеви периода: на активна и затихнала неврогенеза. По този начин настоящият за първи път показва количествени отношения между микроглия и неврогенеза по време на развитието на мозъка при човек.

**5. Познаване на проблема.** Уводът, както и творческото използване на цитирания литературен материал показват познаване на състоянието на проблема, третиран в дисертацията от докторанта. Докторантът представя достатъчно ерудирано процесите на пренатално развитие на субпалиума, с ролята и съдбата на микроглиалните клетки в неврогенезата. Представени са данни от експериментални животински модели за прякото влияние на микроглия върху неврогенезата и паралелите с данни от човешката невропатология.. Отчетени са пространствените и времеви различия в генерирането на микроглията.

### **6. Характеристика и оценка на дисертационния труд.**

**В Литературния обзор** са разгледани особеностите и отбелязани етапите в пренаталното развитие на крайния мозък при човек. Проследени са на етапите на формиране на палиума от възникването на първични и вторични мозъчни мехурчета до подразделянето му на медиален, латерален и дорзален палиум. Дискутирани са процесите на неврогенеза, миграция и

контрол на невrogenезата. Специално внимание е отделено на особеностите в произхода и развитието на микроглията. Обсъдени са микроглиалните маркери, ролята на микроглията при контрола на невrogenезата, при синаптичното подкастриране, както и при болестите на невроналното развитие. Данните обсъдени в литературния обзор позволяват на докторанта да изведе целта на научното изследване и очертае задачите за нейното изпълнение.

**Целта** на настоящото изследване е да проучи количеството и разпределението на микроглиални клетки в герминативните зони на дорзалния теленцефалон при човек, както и да се изследва корелацията между микроглия и прогениторна пролиферация. **Задачите** са ясно формулирани и способстват за постигането на целта.

**Материалът** на изследването е достатъчен по обем, правилно подбран и структуриран, добре документиран и прецизно регистриран, което гарантира достоверност на резултатите. За дисертационният труд са използвани тъкани от човешки фетални мозъци след разрешение на локална етична комисия.

**Методика на изследването.** Методологията се отличава с детайлно и компетентно представяне на процеса на проучването. Докторантът е използвал надеждни и достатъчни за постигане на поставената цел методи на изследване, с които получава адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. Добитите и изготвени препарати са изследвани чрез имунофлуоресцентни оцветявания. Микрографиите са извършени с Zeiss Axio Imager.Z2 микроскоп и Axiovision софтуер. За изброяване е използван Fiji като микрографиите са експортирани в .tiff файл и нормализирани.

Статистическите методи са подходящо подбрани с информативност необходима за изследването. Изследвани са данни от експеримент с кръстосан факторен дизайн. Извършена е статистическа обработка на данните е използван R language and environment for statistical computing and graphing, като са приложени дескриптивна статистика, logarithmic likelihood ratio, корелационен анализ на различни нива на стратификация и графичен анализ.

**Резултатите** се простират върху 56 стандартни страници, онагледени с множество фигури и таблици. Последователно са представени резултатите касаещи количественото разпределение на микроглия в герминативните зони на палиума при човек, на нейните субпопулации и нейната пролиферативна активност, както и на количеството и пролиферацията на невроналните прогенитори. Извършена е корелация на няколко нива между данните за микроглия и данните за прогенитори. Резултатите са представени много информативно, като дават възможност за представяне на ролята, значимостта и взаимовръзките между изследваните показатели. Получените данни са нагледно демонстрирани и анализирани в представената доку-

ментация (фигури, графики и таблици). Фигурите са с добро качество и визуализират тезите на дисертационния труд. Повечето от тях са многопанелни, което означава по-голям брой фигури от номерирания.

**Обсъждането** се характеризира с пълнота и задълбоченост в разсъжденията върху резултатите от изследването в контекста на целта на проучването и литературните данни. Оформените изводи са логични и отговарят на поставените задачи и проведените проучвания.

## **7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Настоящият дисертационен труд е първото изследване, което търси корелации между микроглия и нейни субпопулации и активност на неврогенеза при човек. За първи път се демонстрира наличие на IBA1+ HAM56+ субпопулации микроглия по време на развитието на мозъка при човек. Прави количествена и сравнителна оценка на субпопулациите IBA1+ HAM56+ в различни герминативни зони на дорзалния палиум на човешки фетален теленцефалон. За първи път се търсят корелации между пролиферираща микроглия и пролиферация на прогенитори в герминативните зони на дорзалния палиум на човешки фетален теленцефалон.

**Преценка на публикациите** и личния принос на докторантката. Основните резултати от дисертацията са публикувани *Adipobiology*, 2019, *Biomedical Reviews*, 2017 и 2018. Има и шест съобщения на научни форуми (2 в чубина). В една от публикациите докторантът е единствен автор, а две от публикациите са в съавторство, като докторантът е водещ автор, което ми дава основание да смятам, че има основен принос в резултатите.

**Авторефератът** е структуриран правилно, като отразява съдържанието, основните резултати и приносите на дисертационния труд.

**Препоръките** ми за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати са за прилагането им в по-нататъшното изучаване и разширяване на тази перспективна проблематика, при което получените резултати да се публикуват и в самостоятелни научни статии.

## **8. Заключение**

Дисертационният труд на д-р Марин Железов разглежда проблем, който е с научен и практически интерес в областта на неврогенезата. Докторантът е представил редица оригинални резултати, изготвени в резултат на прилагането на морфологични и сложни статистически методи. Получени са научни резултати, обогатяващи познанията върху корелациите между микроглия и нейни субпопулации и активност на неврогенеза при човек. Това е реален научен принос. Изложението и оформлението на дисертационния труд и на автореферата е много добро. Извършена е голяма по обем и трудна за изпълнение работа. Това показва, че докторантът притежава теоретични знания и професионални умения по научната специал-

ност, както и умения за самостоятелни научни изследвания. Представените материали и документи по процедурата отговарят напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на този закон, Регламента за придобиване на ОНС „Доктор” в Медицински университет-Варна.

Въз основа на изложеното давам положителна оценка за проведеното научно изследване в дисертационния труд, като предлагам на почитаемото научно жури да присъди на д-р Марин Железов образователната и научна степен „Доктор” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина, докторска програма Анатомия, хистология и цитология.

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

**Изготвил рецензията**

**Проф. д-р Стефан Сивков, дм**

Пловдив, 07.03.2024г.