

СТАНОВИЩЕ

от доц. **Димитринка Йорданова Атанасова-Димитрова, дб**
член на научното жури, утвърдено със Заповед № Р-109-56/ 19.02.2024 г.
на Ректора на Медицински университет – Варна

на дисертационния труд
на д-р **Марин Димов Железов**
на тема

**„АНАЛИЗ НА МИКРОГЛИЯ ПО ВРЕМЕ НА ПРЕНАТАЛНОТО РАЗВИТИЕ
НА КРАЕН МОЗЪК ПРИ ЧОВЕК“**

за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”
по научна специалност “Анатомия, хистология и цитология”.

в професионално направление 7.1 Медицина,
област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт.

Научен ръководител на докторанта: проф. д-р Антон Божидаров Тончев, д.м.н

Научен консултант: доц. д-р Стоян Павлов Павлов, д.м

Настоящото становище е изготвено с оглед публичната защита пред научно жури на представения от докторанта д-р Марин Димов Железов, дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Анатомия, хистология и цитология“. Представените документи и материали напълно съответстват на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагането му и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет, гр. Варна „Проф. д-р Параскев Стоянов“ (МУ–Варна). Процедурата е спазена коректно.

Марин Димов Железов е роден на 25.05.1989 г. През 2014 г. в Медицински университет – Варна и придобива професионална квалификация магистър лекар. Още същата година след завършване на висшето си образование започва работа като хоноруван асистент в Катедрата по анатомия и клетъчна биология на Медицински университет – Варна „Проф. д-р Параскев Стоянов“. След шест месеца е назначен като асистент към същата катедра като ръководи упражненията по макроскопска и микроскопска анатомия на български и англоезични студенти от специалностите „Медицина“, „Дентална медицина“ и „Медицински лаборант“. От 17.02.2016 г. е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по анатомия и клетъчна биология (старо наименование е Катедра по анатомия, хистология и ембриология) на факултет „Медицина“ със Заповед № Р-109-38 на Ректора на МУ-Варна. На 30.03.2022 г. на основание заповед № Р-109-134 е отчислен с право на защита. В периода 2015 г. – 2018 г. специализира „Анатомия, хистология и цитология“ в МУ–Варна и през 2019 г. придобива специалност.

Железов активно участва в разработването и изпълнението на проекти и провежда активна научноизследователска дейност. Той членува в Българско анатомично дружество, Българското дружество по клетъчна биология, Европейската федерация по експериментална морфология (EFEM) и Международната федерация на асоциацията на анатомите (IFAA).

Дисертационният труд на тема „Анализ на микроглия по време на пренаталното развитие на краен мозък при човек“ е написан на 138 страници и е разпределен по раздели по следния начин: *Съдържание* – 3 стр., *Използвани съкращения* – 1 стр., *Увод* – 2 стр., *Литературен обзор* – 28 стр., *Цел и задачи* – 1 стр., *Материал и методи* – 8 стр., *Резултати* – 56 стр., *Обсъждане* – 21 стр., *Заключение* – 1 стр., *Изводи* – 1 стр., *Приноси на дисертационния труд* – 1 стр., *Публикации и доклади във връзка с дисертационния труд* – 1 стр., *Благодарности* – 1 стр., *Библиография* – 12 стр., включваща 185 литературни източника, от които едно заглавие на български език и 184 на латиница. Трудът е онагледен с 47 фигури, като голяма част от тях са многопанелни и 28 таблици.

Темата на дисертационния труд е интересна и много добре подбрана. Изследванията са съсредоточени върху пренаталното развитие на микроглията и някои нейни субпопулации в палиума при човек като се търсят корелации между тях и неврогенезата в два ключови времеви периода. Изучаването на контрола на неврогенезата и основните фактори, които могат да бъдат нарушени, е обнадеждаващ подход за разбиране на все повече неврологични заболявания като шизофрения, аутизъм и дори някои злокачествени мозъчни тумори, при които се откриват проблеми по време на развитието като ключови моменти при тяхната патогенеза. Приносът на микроглията по време на развитието на мозъка е значим и е удачно да бъде изследван по-детайлно заедно с нейното развитие. В литературата има голям набор от данни за изследване на микроглията при животни докато такива изследвания при човек почти липсват. Изследванията при човек допълнително се затрудняват и от ограничения достъп до ембрионални тъкани, както и необходимостта да се работи единствено с корелации. В качеството си на имунна клетка, микроглията се оказва главен медиатор между патологичните процеси по време на вътреутробното развитие и последващите увреждания и промени, асоциирани с човешката невро- и психопатология. Изучаването на ролята на микроглията при развитието на човешкия мозък е приоритет поради наличието на болести, характерни единствено при човек.

Въведението е много добре написано и въвежда читателя в предмета на дисертационния труд.

Литературният обзор е написан на много добър научен език, което е доказателство за задълбочена теоретична подготовка и научни познания в изследваната тематика. От друга страна, това подчертава наличие на творчески и изследователски умения и показан от докторанта доста висок потенциал на научно-изследователска

работа. Литературния обзор е информативен и дава в тематично обособени подраздели обширна информация за развитието на микроглията в палиума при човек, експерименталните данни от животински модели за директното влияние на микроглията върху невrogenезата и паралелите с данни от човешката невропатология.

Целта на изследването е точно дефинирана и основните акценти се свеждат до изследване на разпределението и количествена оценка на микроглиални клетки в герминативните зони на дорзалния теленцефалон при човек, по време на пиковия времеви интервал на невrogenеза в този регион, както и да се изследва корелацията между микроглията и прогениторна пролиферация. **Задачите** са добре формулирани и, както ще се разбере от последващото изложение, са напълно изпълними с помощта на използваните методи, като във всички части на изследването е разпознаваемо собственото присъствие на докторанта.

Разделът **Материал и методи** е добре структуриран, детайлно описан, и изчерпателен. Изследванията са одобрени от Комисията по етика на научните изследвания при МУ–Варна. В проучването е включен тъканен материал от мозъци от човешки фетуси на възраст 17-та и 20-та гестационна седмица. Спазени са необходимите етични изисквания при работа с човешки материал.

Разделът **Резултати** е разделен на отделни подраздели, развит в последователност, следваща хронологично поставените задачи. За първи път се представят количествени данни и се сравнява гъстотата на IBA1 позитивни клетки през 17-та и 20-та гестационна седмица в герминативните зони на дорзалния палиум в човешки ембрионален теленцефалон. Новаторство е успешното визуализиране на IBA1⁺HAM56⁺ субпопулации микроглията по време на развитието на мозъка при човек. Ценна и детайлна количествена оценка се предоставя от сравняването на IBA1⁺HAM56⁺ субпопулации в различни герминативни зони на дорзалния палиум на човешки фетален теленцефалон. Търсят се корелации между HAM56-експресиращи субпопулации микроглията и пролиферация на прогенитори в герминативните зони на дорзалния палиум на човешки ембрионален теленцефалон. За първи път се изследва корелацията между пролиферираща микроглията и пролиферация на прогениторни клетки в дорзалния палиум на ембрионален краен мозък. При корелирането на получените данни за микроглията с тези за прогениторите и тяхната пролиферативна активност е показана вероятна стимулация на невrogenезата от микроглията като цяло и интересна, възможно хетерогенна, роля на IBA1⁺HAM56⁺ клетките в зависимост от герминативната зона.

Микроглията е крайно чувствителна на промени в средата и може да реагира чрез силен отговор като ключовите ѝ роли при регулацията на невrogenезата и синаптогенезата са неизменно свързани и с големи рискове в случай на пре- и перинатална увреда.

Дискусията, е много добре написана и показва умението на докторанта за обсъждане на собствените резултати, съпоставяйки ги с известните факти в литературата, и интерпретирайки ги умело да направи ценни изводи.

Изводите, до които достига докторанта са 11 и са резултат от задълбочения и детайлен анализ на получените резултати. Формулираните **приноси** са общо 5 и са предимно с научен характер.

Авторефератът на дисертационния труд е разработен в съответствие с изискванията и отразява коректно съдържанието на дисертацията. Изложението му отразява състоянието на изследвания проблем, поставените цел и задачи, използваните методи за тяхната реализация, получените резултати, тяхното описание и интерпретиране на собствените данни, както и направените изводи и приноси.

Настоящият дисертационен труд е добре систематизирано и завършено научно изследване върху количественото разпределение и пролиферативна активност на микроглия и нейните субпупулации в герминативните зони на палиума при човек, както и на количеството и пролиферацията на невроналните прогенитори. Дисертанта представя списък с три публикации като и в трите публикации той е първи автор. Резултатите от изследванията са широко популяризирани и докладвани на два национални и четири международни форума.

В **заключение** считам, че дисертационният труд на д-р Марин Димов Железов е едно детайлно изследване, показващо за първи път разпределението и количественото съотношение на трите маркера за микроглия IBA1, HAM56 и KI67 в герминативните зони на палиума през 17^{-та} и 20^{-та} гестационна седмица. Изследването се разширява и обогатява чрез включване и количествен анализ на двата маркера за невронални прогенитори SOX2 и KI67 в същите зони и времеви периоди. Интересни са статистическите корелации между микроглия и прогенитори с цел откриване на отношения между тях по време на развитието. Настоящият дисертационен труд е първото изследване, което търси корелации между микроглия и нейни субпупулации и активност на неврогенеза при човек

Представеният труд отговаря на законовите изискванията за придобиване на научно-образователната степен. Въз основа на всичко гореизложено, убедено изказвам **положително** мнение за разработения дисертационен труд и в качеството ми на член на Научното жури по процедурата давам своя положителен вот за присъждане на образователната и научна степен *“Доктор”* на д-р Марин Димов Железов.

Изготвил становището,

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

Доц. д-р Димитринка Атанасова-Димитрова, дб

12.03.2024 г.

Стара Загора