



РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Ангел Петров Воденичаров, д-р, Ветеринарномедицински факултет,
Тракийски университет – Стара Загора

ОТНОСНО: Дисертационен труд „Глиална реакция след интрацеребрална трансплантация в модела на болестта на Parkinson , представен от ас. Никола Стефанов Томов – докторант на самостоятелна подготовка за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Анатомия, хистология и цитология“ (03.01.02), професионално направление 7.1. „Медицина“, област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт

Представеният от асистент Никола Томов комплект документи на хартиен носител е в съответствие с Чл. 47 (1) от Правилника за развитие на академичния състав на Тракийския университет (ТрУ). Приложени са също и декларации, съответно за авторско съгласие по чл. 15, ал. 1 от Закон за авторското право и сродните му права, и за достоверност на информацията по дисертационния труд, съгласно ЗРАСРБ и ППЗРАСТрУ, във връзка с отговорността по чл. 313 от НК и чл. 58 от ЗВО.

Никола Стефанов Томов е роден на 14 декември 1989 г. в гр. София. Средното си образование завършва в 73 СОУ с преподаване на чужди езици „Владислав Граматик“ в родния си град през 2008 г. От есента на същата година до 2014 г. е студент по специалността „Медицина“ в Медицинския факултет на Медицинския университет, София. Завършва висшето си образование с отличен успех от курса на следването и от държавните изпити, в резултат на което придобива образователно-квалификационната степен „Магистър“ и правоспособност „Лекар“. През 2011 – 2012 г. е студент по програмата „Еразъм“ в Медицинския факултет на Университета „Алберт Лудвиг“ в гр. Фрайбург, Германия. Той владее отлично писмено и говоримо немски (C1) и английски език, и добре също писмено и говоримо руски език (B1). От 2015 г. е редовен асистент в катедра „Анатомия“ на Медицинския факултет при ТрУ – Стара Загора. Член е на Българския лекарски съюз, Българското анатомично дружество и на Съюз на учените – клон Стара Загора.

Още в самото начало на рецензията по същество е необходимо да се отбележи, че разработеният дисертационен труд е с висока степен на здравна и

социална значимост. Това се дължи преди всичко на прецизния анализ на съществуващите литературни данни, в резултат на което е направена точна преценка както на състоянието на проблема, така и на неговата актуалност, която е безспорна.

Научната разработка е свързана с проследяване качествена и количествена характеристика на глиалната реакция след трансплантация на първични допаминергични нервни клетки в модел на болестта на Parkinson (*paralysis agitans*) и ефекта от нейното модифициране посредством инхибитора на клетъчния цикъл *roscovitine* (selicilib или CYC202).

Дисертационният труд е разработен по акредитираната докторска програма „Анатомия, хистология и ембриология“ за Медицинския факултет на Тракийския университет и без съмнение е лично дело на докторанта. Дисертацията е представена на 159 страници и съдържа обичайните за такъв тип разработки, раздели: Увод – 2 стр., Литературен обзор – 21 стр., Цел и Задачи – 1 стр., Материал и Методи – 18 стр., Резултати – 64 стр., Обсъждане – 27 стр., Обобщение и изводи – 4 стр., Приноси – 1 стр., Научен актив – 1 стр. и Библиография – 19 стр. Наред с това, както е прието за такива случаи, на отделна страница в началото на труда, са представени абривиатури на използваните съкращения. В раздела Материал и Методи са представени 5 таблици и една фигура, а резултатите са много добре онагледени с 26 цветни светлинномикроскопски фотографии и 31 черно-бели фигури, документиращи по много добър начин количествените изследвания. Всички посочени раздели са в хармонично съотношение. Прави добро впечатление, че докторантът се е съобразил напълно с направените препоръки, направени при обсъждането на Разширения катедрен съвет, относно окончателното структуриране на дисертационния труд.

От увода и литературния обзор става ясно, че докторантът познава много добре състоянието на проблема. **Уводът** включва интересни данни, които обхващат сравнително дълъг исторически период, като представя най-важното от състоянието на проблема и мотивацията за предприетото изследване. Тук би било добре да се уточни и латинското название на болестта (*paralysis agitans*).

Литературният обзор е разпределен в десет раздела, в които са представени полезни и ценни сведения за различни аспекти от многогодишните усилия на учени и школи, посветили изследванията си върху болестта на Parkinson, които са в пряка връзка с разработения проблем. Обзорът е съставен е от данните на 270 източника, от които 269 са на латиница, а само един на кирилица.

Така представен литературния обзор е в съответствие с научния проблем, наситен е богато и задълбочено с данни, публикувани в сравнително продължителен период – от средата на XIX век до 2016 г. включително. Сериозен дял представляват източниците, отпечатани през последните 15 години - 122 (45,01%), в това число 38 (14,02%) - от последните пет. Прави впечатление, че данните са подредени логично и подсказват не само упорития труд, положен от автора, но и много добрите му познания, и ерудиция по проблема. Специално внимание заслужават източниците, в които се посочва, че въпреки недостатъците убедителните резултати битова мнението, че трансплантацията на допаминергични нервни клетки може да бъде ефективна и безопасна терапия за възстановяване на ЦНС, както и за продължаващата и в момента работа по многоцентрово клинично проучване със строги критерии за подбор, и унифициран протокол. Изтъкнато е също, че напоследък усилията на изследователите са насочени основно към подобряване преживяемостта на вече трансплантираните клетки с оглед осигуряване на достатъчен обем на реинервация.

Състоянието на проблема, представен като последен раздел от обзора ясно очертава необходимостта от специално изследване за значението на глиалната реакция след интрацеребрална трансплантация, насочено към изясняване на нейната структура, морфологичната характеристика на участващите клетки, динамиката ѝ във времето, и възможността за фармакологично повлияване с оценка на ефекта върху трансплантираните клетки.

В заключение може да се приеме, че е постигната пълнота и достатъчност от гледна точка на вида, целта, и задачите на научната разработка. Изложението е на добър професионален език и стил. Подходът към съществуващата

информация в преобладаващата си част е критичен, което му придава характер на анализ.

Целта е формулирана правилно, но началото от второто изречение (Това би допринесло за) според мен е по-удачно да отпадне, а останалата част да се присъедини към първото изречение, чрез вмъкване на израза „с оглед“, между тях. **Задачите** за изпълнение на целта са напълно достатъчни.

Изследванията са извършени върху достатъчен брой индивиди, при издържан експериментален дизайн. **Методиките** са съвременни, подбрани са правилно и са достатъчни да гарантират обективни научни резултати.

В резултат на проведените експериментални изследвания са получени стойностни **резултати** с оригинален характер, някои от които без съмнение са важни и за клиничната практика. Описанието на находките е направено професионално, с необходимата компетенция и прецизност. Документирането на наблюдаваните находки е на високо качество, фигурите са ясни и инструктивни, без излишни означения, което позволява безпроблемното им разбиране.

В динамика са проследени и документирани промени, които са настъпили при въвеждането с трансплантационен инструмент след краниотомия по равни количества (1 μ l) на клетъчна суспензия в ивичестото тяло (striatum) и на 1 mm по-дорзално от него. Още в самото начало на раздела, на фона на добре представената имунохистохимия на striatum'а с демонстрация на позитивни тирозин хидроксилаза неврони (TH+), използване на глиален фибриларен кисел протеин (GFAP) за визуализация на астроглиевите клетки и на йонизирана калций-свързваща адаптерна молекула 1 (Pba 1) за маркиране на микроглиоцитите, по убедителен начин са показани и промените след въвеждането на 6-хидрокси допамин (6-OHDA). Във важната част на резултатите, а именно измененията след трансплантацията, установени на микроскопско ниво в различни клетъчни популации – TH+ неврони, астроглиоцити и микроглиеви клетки, детайлно са описани промените на 7-ия и на 28-ия ден след трансплантацията. По-важните от тях се отнасят до:

- морфологичните промени в активираната микроглия са интерпретирани като доказателства за взаимодействието между присадка и мозък

- реинервацията на striatum'а се извършва основно от TH+ неврони, разположени в периферията на присадките, с произход от substantia nigra

- за първи път е направен количествен анализ на глиалната реакция около присадките посредством използване на параметрите имунореактивна площ и клетъчна гъстота, при което е постигнато количествено характеризиране на реактивната глиоза

- за първи път се установяват определени различия в количествените характеристики на микроглиалната реакция около присадките и канюлния ход, които са с по-ниски стойности за присадката

- за първи път е изследван ефектът на goscovitine след интрацеребрална трансплантация на клетки

Наред с добре проследените и документираните промени в описаните клетъчни популации на различни нива по канюлния ход и присадките, интерес представляват и визуализираните контури на съдове (по всяка вероятност от микроциркулаторното съдово русло), което е знак за извършваща се васкуларизация на присадките. Бих препоръчал на автора в бъдеще да насочи вниманието си и към този съществен момент от трансплантацията и адаптацията на присадките, във връзка с доказаните напоследък молекулярни и клетъчни фактори, участващи в образуването на съдове в мозъка, както и взаимодействието на тези фактори в регулацията на ангиогенезата и бариерогенезата (формирането на кръвно-мозъчната бариера).

Като бележка от технически характер бих посочил изразите „ембриони“ и „ембрионален мозък“ да се приведат в съответствие с посочените като фетуси в раздела „Материал и Методи“.

Обсъждането на получените резултати е задълбочено, с необходимия научен анализ, базиран както на собствените находки, така и на значителен брой изследвания, извършени предимно през последните няколко години. Висока оценка заслужава и сполучливата интерпретация на наблюдаваните промени, направена с вещина от автора на база причинно-следствена връзка и зависимост между структура и функция. Данните от проведеното изследване имат не само научна стойност, но и определена практическа значимост. В това отношение

заслужава да се посочи, че *roscovatine* може да бъде прилаган за модификация на глиалния отговор след интрацеребрална трансплантация в ситуации, при които общата имуносупресия би била нежелателна.

Направените по-горе бележки са от технически характер и поради това те не са естество да променят изцяло положителната оценка за дисертационния труд.

Във връзка с дисертацията са представени 3 публикации (2 от тях са под печат, с представени служебни бележки), едната от които е отпечатана в списание с импакт-фактор. Освен това са представени и две резюмета, от представени научни съобщения на XXI конгрес на БАД с международно участие, които също са по тематиката на дисертацията. Във всички научни разработки Томов е водещ автор (с научния си ръководител, или с него и колеги от страната, и от Невроцентъра на Университетската болница във Фрайбург, Германия).


С научната разработка авторът се представя като експериментатор, който има потенциал да планира, анализира и интерпретира получените данни. Това намира свое потвърждение в изводите, които произтичат логично от предходното изложение.

Приемам справката за научните приноси.

Авторефератът е изработен по общоизвестните изисквания и в съдържателно отношение отговаря на дисертационния труд.

Заключение: Проблемът, разработен в дисертационния труд „Глиална реакция след интрацеребрална трансплантация в модела на болестта на Parkinson е актуален и значим, с ясна научна стойност и определено практическо значение. Като имам предвид гореизложеното предлагам на почитаемото Научно жури да присъди на ас. Никола Стефанов Томов образователната и научна степен „Доктор“

29. 06. 2017 г.
гр. Стара Загора

Рецензент:.....
/проф. д-р Ангел Воденичаров, д-р