

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р **Стоян Павлов Павлов, д.м.**, Катедра по Анатомия и клетъчна биология, Факултет "Медицина", Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Относно: дисертационен труд за придобиване на ОНС „*Доктор*“ по научна специалност 01.03.02 **Анатомия, хистология и цитология**, професионално направление "7.1 Медицина", област на висше образование "7. Здравеопазване и спорт" от д-р **Димо Стоянов Стоянов**, редовен докторант към Катедра по Анатомия и клетъчна биология, Факултет "Медицина", Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна по докторска програма „Анатомия, хистология и цитология“, на тема: „Роля на транскрипционен фактор **Zbtb20** в развитието на интерневрони в крайномозъчна кора на мишка“ с научен ръководител проф. д-р Антон Божидаров Тончев, д.м.н.

Процедура по защитата:

В качеството си на член на научното жури съобразно заповед на Ректор на Медицински Университет - Варна № Р-109-481/ 14.12.2022 г. въз основа на предложение от Факултетен съвет на Факултет "Медицина", на основание на Протокол от заседание на научното жури №1/21.12.2022 г. бях определен да изготвя становище по процедура за придобиване на образователна и научна степен „*Доктор*“ с кандидат **д-р Димо Стоянов Стоянов**.

Кратка професионална биография на докторанта:

Д-р Димо Стоянов Стоянов придобива ОКС "Магистър", професионална квалификация "магистър-лекар" през 2015 година, дипломирайки се в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна. От март 2016 г. след положен конкурсен изпит е избран за асистент към Катедра по Анатомия и клетъчна биология на Медицински Университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" и до момента работи там. През 2021 г. успешно придобива специалност по „Анатомия, хистология и цитология“. През годините д-р Стоянов се усъвършенства чрез участия в семинари, научни симпозиуми, курсове и самоподготовка. Владее на много добро ниво английски и френски език. Притежава високо специализирани умения за работа с компютър и аналитични програми за анализ на образи и данни. Владее статистическо програмиране и анализ с език R Language for statistical computing and graphing.

Преподавателската дейност на д-р Стоянов е свързана с провеждането на практически упражнения по всички дисциплини, преподавани в катедрата на студенти от специалностите "Медицина", "Дентална медицина" и специалностите от колежите, както в българоезично обучение, така и в обучението на английски език.

Д-р Стоянов е публикувал общо 12 научни статии, в шест от които е първи или втори автор. Пет от публикациите му са индексирани в Clarivate Web of Science. Публикациите му са цитирани общо 10 пъти. Научните му разработки са върху актуални за медицината теми. Основните му научни интереси са в областта на невробиологията и по-специално неврогенезата. Член е на Българско анатомично дружество и Български лекарски съюз.

Актуалност и значимост на дисертационния труд:

Крайномозъчната кора е най-сложно устроената материя позната на човечеството. Високите постижения на изчислителната и микроскопска техника, молекулярната биология и системния подход в невробиологията от последните десетилетия едва започнаха разкриват същността на тази високо организирана структура и принципите ѝ на функциониране, но в същото време изведоха на преден план още един фундаментален въпрос: По какъв начин възниква и се организира подобна многомерно устроена система? Разбирането на молекулярните механизми, които регулират последователното образуване, миграция и интеграция на различните популации от неврони по време на развитието е от ключово значение за изясняване както на принципите на организация в кората на крайния мозък, така и за дефинирането на конкретни мишени и начини за интервенция в тези процеси, които да позволят насочената превенция и лечение на редица както вродени, така и придобити заболявания и състояния. В този смисъл представеният дисертационен труд разглежда актуална тема с фундаментално значение.

Представената дисертация е първото по рода си изследване на ефектите на транскрипционния фактор Zbtb20. Конкретно научният труд проучва ефектите на Zbtb20 върху развитието на интерневроните в крайномозъчната кора и неговото място в пътищата, регулиращи това развитие. От методологична гледна точка дисертацията въвежда съвременен системен подход, включващ методи на пространствената транскриптомика и протеомика, за изясняване на мястото на изследвания транскрипционен фактор в регулаторните мрежи. Посредством модерни образни методи на мултиплексната микроскопия д-р Стоянов локализира и проследява измененията в определени фенотипни популации интерневрони, динамиката на пролиферацията им и тяхната миграция. Zbtb20 е транскрипционен фактор, чиято дисрегулация е свързана със сериозни социално значими нервно-психични нарушения като големите депресивни разстройства и сезонните афективни разстройства. Доказана е и ролята му в редица синдроми, свързани с изоставане в нервно-психичното развитие. В този смисъл изследването има и важно клинично значение, тъй като може да способства за разкриването на конкретни механизми и мишени за въздействие при разработването на терапевтични подходи за превенция и лечение на споменатите състояния.

Структура и анализ на дисертационния труд:

1. Съдържание:

Дисертационният труд е организиран съобразно стандартните изисквания (литературен обзор, материал и методи, резултати, дискусия, изводи и заключение). Върху обем от 119 страници са представени 46 фигури и 3 таблици. От фигурите - 12 подкрепят литературния обзор и използваните методи, а 34 демонстрират резултатите от дисертационния труд. Повечето от фигурите са представени под формата на панели и реалният брой на използвания илюстративен материал възлиза на повече от 140 снимки и графики. Използваните източници са адекватно цитирани в текста. Прави добро впечатление, че в заглавието на всяка от заимстваните и/или модифицирани фигури е цитиран, както е редно, оригиналният източник. Използвани са общо 160 литературни източника, от които всички са на латиница. От тях, 53,3 % (85) са от последните 10, а 20,6% (33) от последните 5 години, което отразява актуалността на извършените проучвания.

2. Литературен обзор, цел и задачи:

Въведението е кратко и насочващо. Литературният обзор заема адекватна част (35 страници) от обема на дисертацията и е представен в логическа последователност, с изчерпателен характер по отношение на информацията, достъпна в научната литература. Това отразява способността на докторанта да открива, анализира и обобщава наличните данни по разглеждания проблем. На практика Литературният обзор е разделен в седем части, които последователно и изчерпателно представят най-актуалната информация за ембрионалното развитие на мозъчната кора, субпалиума и хипокампалната формация, невроналните стволови клетки, видовете кортикални интерневрони, и молекулярния контрол върху процесите на развитие и миграция на кортикалните интерневрони. В последната част е обобщена и известната научна информация за транскрипционния фактор *Zbtb20* и неговата роля в патологията на ЦНС. За повече прегледност би било препоръчително целите, задачите и евентуалните хипотези да бъдат формулирани в самостоятелно обособен раздел. Въпреки че липсва такъв обособен раздел, целите и задачите на проучването стават ясни от темата на дисертационния труд и обзора на актуалната научна литература, а задачите са ясно формулирани в началото на всеки раздел от главата "Резултати". Подобна структура не е необичайна при проучвания с пилотен характер, каквото е и представеното.

3. Материали и методи:

Материалите и методите са адекватно подбрани и в обхват достатъчен за реализиране на проучването. Броят, използвани животни не е уточнен, но при подобни пилотни проучвания използването на малък брой експериментални животни е обичайно и допустимо както от научна, така и от етична гледна точка. Изследването използва широк набор от маркери за оценка на фенотипа на интерневроналните прогенитори и значението на *Zbtb20* за тяхното развитие и миграция. Използваните методи на образната и пространствена транскриптомика и протеомика са приложени адекватно. Получените образи са обработени и анализирани с подходящи методи, които позволяват получаване на достоверна информация. Използваните статистически методи за анализ и оценка на резултатите са подбрани адекватно на вида на анализирани данни. Прави впечатление владението на R Language for statistical computing and graphing и създадените с него професионално изглеждащи графики. Препоръчително е обаче използваният софтуер и статистическите методи да бъдат цитирани адекватно, както са цитирани литературните източници, независимо доколко са известни съответните методи. Това е особено важно за софтуера с отворен код, който често е резултат от научната дейност на авторите му и често в лиценза за употреба е упоменато изискването за цитиране.

4. Резултати и обсъждане:

Собствените проучвания в раздел "Резултати" са представени систематизирано и са илюстрирани с убедително представени таблици и графики. Те могат да се обобщят в следните направления: описание на зоните на експресия и фенотипа на *Zbtb20* положителните невронални стволови клетки от субпалиума, ефекти на заглушената експресия на *Zbtb20* върху динамиката на пролиферацията на невроналните стволови клетки от субпалиума, и върху развитието и миграцията на кортикалните интерневрони с различен произход. От време на време д-р Стоянов "залита" към обсъждане на резултатите още в момента на представянето им в раздел "Резултати". Това не снижава по никакъв начин качеството на научния труд, но разделя дискусията на резултатите в различни участъци от дисертацията, което може да затрудни четящите при оформянето

на собствени заключения. В раздел "Дискусия" резултатите са обсъдени компетентно в светлината на литературния обзор по проблема и показват отлично познаване на тематиката от докторанта. Внимателно са анализирани и възможните ограничения на изследването, което е показател за склонността към критичното осмисляне и самооценка от докторанта.

5. Изводи и приноси:

Ясно формулираните изводи допринасят за детайлно разкриване на значението и мястото на транскрипционния фактор Zbtb20 в развитието на невроналните стволови клетки от субпалиума и диференциацията на кортикалните интерневрони. Приемам напълно формулираните приноси. Смятам че принос 2 следва да се разгърне в три отделни приноса (както това е направено в изводите) в съответствие с наблюдаваните ефекти върху различните популации интерневрони. Редно е изведената в последния раздел на дискусията хипотеза за мястото на Zbtb20 в регулаторните пътища на диференциацията на субпалиума също да бъде формулирана като принос на дисертационния труд.

Съответствие с критериите на нормативната уредба за придобиване на ОНС "Доктор":

Представеният от д-р Димо Стоянов доказателствен материал напълно покрива изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и критериите на Правилника за приложението му, както и на Правилника за развитието на академичния състав на Медицински университет-Варна. Представеният дисертационен труд е придружен от декларация за оригиналност на извършените изследвания. Проверката с платформата Strike plagiarism установява 0% подобност в текста на дисертационния труд, което потвърждава, че дисертацията е самостоятелно авторско творение на дисертанта.

Заключение:

Дисертационния труд на д-р Димо Стоянов Стоянов разглежда актуална тема на фундаменталната невробиология и невроанатомия. Според мен, това е една стабилна научна разработка, отговаряща на изискванията на ЗРАС на РБ и Правилника за РАС на МУ – Варна за придобиване на ОНС „Доктор”.

Базирайки се на посоченото до тук, напълно убедено ще гласувам положително за присъждане на образователна и научна степен "Доктор" на дисертанта д-р Димо Стоянов Стоянов и си позволявам да препоръчам същото на останалите членове на уважаемото Научно жури по процедурата.

Дата: 06.01.2023 год.
МУ – Варна

Изготвил:.....

/доц. д-р Стоян Павлов, д. м./