

СТАНОВИЩЕ

от доц. **Димитринка Йорданова Атанасова-Димитрова, дб**
член на научното жури, утвърдено със Заповед № Р-109-469/09.11.2023 г.
на Ректора на Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна

на дисертационния труд
на **д-р Мартин Николаев Иванов**
на тема

**„ПРОЛИФЕРАЦИЯ И ДИФЕРЕНЦИАЦИЯ НА ПРОГЕНИТОРНИ КЛЕТКИ В
СУБВЕНТРИКУЛАРНАТА ЗОНА ОТ КРАЙНИЯ МОЗЪК НА ВЪЗРАСТНИ ПРИМАТИ“**

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: доц. д-р Стоян Павлов, дм

УВАЖАЕМИ ЧЛЕНОВЕ НА НАУЧНОТО ЖУРИ,

Настоящото становище е изготвено с оглед публичната защита пред научно жури на представения от докторанта д-р Мартин Николаев Иванов, дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Анатомия, хистология и цитология“. Представените документи и материали 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 „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна (МУ-Варна). Процедурата е спазена коректно.

Мартин Николаев Иванов е роден на 24.02.1994 г. През 2018 г. завършва висшето си образование в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна и придобива професионална квалификация магистър лекар. Веднага след завършване на висшето си образование започва работа като хоноруван асистент в Катедрата по анатомия и клетъчна биология на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна. След една година е назначен като асистент към същата катедра като ръководи упражненията по анатомия и клетъчна биология на студенти по медицина и дентална медицина, първи и втори курс. От 01.02.2019 г. е зачислен като редовен докторант към Катедрата по анатомия и клетъчна биология със Заповед № Р-109-81 на Ректора на МУ-Варна. За период от три месеца през 2019 г. (01 юли 2019 до 01 октомври 2019) и 16 дни през август 2020 г. е бил гост-изследовател в Макс-Планк Институт по биофизична химия

в гр. Гьотинген, Германия в Изследователската група на проф. Грегор Айхеле. В края на април и началото на май 2022 г. за една седмица е бил гост изследовател в Рурския университет в гр. Бохум, Германия. В периода 2019 г. – 2023 г. специализира „Анатомия, хистология и цитология“ в Медицински университет – Варна и през 2023 г. придобива специалност. От 2019 г. до момента е участник като младши изследовател на невронални стволови клетки в проект TRANSTEM на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна. Активно участва в свободно избираемия курс по невробиология към Катедрата по анатомия и клетъчна биология. Членува в Българско анатомично дружество и Дружеството по молекулярна биология и еволюция.

Дисертационният труд на тема *„Пролиферация и диференциация на прогениторни клетки в субвентрикуларната зона от крайния мозък на възрастни примати“* е написан на 147 страници и е разпределен по раздели по следния начин: *Съдържание* – 3 стр., *Посвещение* – 1 стр., *Използвани съкращения* – 3 стр., *Увод* – 2 стр., *Литературен обзор* – 18 стр., *Цел и задачи* – 2 стр., *Материал и методи* – 28 стр., *Резултати* – 51 стр., *Обсъждане* – 15 стр., *Недостатъци на настоящото проучване* – 2 стр., *Заключение* – 1 стр., *Изводи* – 1 стр., *Справка за приноса на дисертационния труд* – 1 стр., *Публикации във връзка с докторантурата* – 1 стр., *Доклади във връзка с докторантурата* – 1 стр., *Библиография* – 14 стр., включваща 179 литературни източника, от които 178 на латиница и 1 на български език. Трудът е онагледен с 59 фигури (5 от фигурите са в литературния обзор, 8 са в раздел „Материал и методи“ и 46 в раздел „Резултати“) и 3 таблици в „Материал и методи“.

Темата на дисертационния труд е интересна, актуална и много добре подбрана. В глобален мащаб мозъчната исхемия е заболяване, водещо до инвалидизиране или смърт. Неврогенезата индуцирана от исхемия е слабо проучен процес, което ограничава възможностите за ендегенното или екзогенното въздействие на неврогенезата и последващата интеграция на новообразувани неврони. Голямо предизвикателство е да се намерят начини за ефективно увеличаване нивата на неврогенезата и съответно на новообразувани неврони, способни да се интегрират в съществуващи невронални мрежи. Голяма част от процесите, необходими за пълноценна неврогенеза, са проучени при гризачи. Наличието на надеждни маркери, използвани за представяне на клетъчни субпопулации, намиращи се в неврогенните зони при гризачи, в голяма част от случаите не са сполучливи и не намират приложение при изследването на неврогенезата при примати. Това налага използването на приматни модели (не-човекоподобни маймуни) за изследване на клетъчната диференциация, пролиферация и интеграция поради факта, че човекоподобните маймуни са филогенетично по-близки до хората.

Въведението е кратко, стегнато написано и въвежда читателя в предмета на дисертационния труд.

Литературният обзор е подробен и дава в тематично обособени подраздели обширна информация за невроналните стволови клетки и концепцията за неврогенеза,

анатомия на субвентрикуларната зона при гризачи и примати, механизмите за активиране на неврогенезата в резултат на мозъчна исхемия, промяна на транскриптома в субвентрикуларната зона. От цитираните литературни източници 172 (95% от всички) са публикувани след 2000 година, което е доказателство за добрата литературна осведоменост на Дисертанта и актуалността на разработваната тематика.

Целта на изследването е ясна и точно дефинирана. **Задачите** са правилно формулирани и, както ще се разбере от последващото изложение, са напълно изпълними с помощта на използваните методи. Изследвани са гени със значителна промяна в основните компоненти на стволово-клетъчната ниша в предния рог на латералния вентрикул (aSVZ). Направен е сравнителен анализ на степента на експресия на избраните гени при исхемия спрямо експресията им в здрави индивиди.

Разделът **Материал и методи** е детайлно описан и изчерпателен. Спазени са необходимите етични изисквания при работа с животни и положителната етична оценка, която предхожда работата с тъканни проби от хора. Използваните статистически методи при обработването на получените резултати са ясно обяснени.

Разделът **Резултати** е разделен на отделни, описателно формулирани подраздели, и развит в последователност, следваща хронологично поставените задачи. Изследвани са кандидат гени, повишаващи се след краткотрайна глобална мозъчна исхемия в субвентрикуларната зона на не-човекоподобни маймуни. Състоянието на мозъчна исхемия предизвиква увеличаване на пролиферацията и диференциацията на невроналните стволови клетки, което е начин за скрининг за кандидат гени, участващи в регенеративни и неврогенетични процеси. Визуализирана е тяхната топографска локализация по протежение на латералния вентрикул (ростро-каудално) и е показан техният фенотип в нормални условия. Поради възможността за повлияване чрез фармакологично третиране, за APLNR е направена и подробна имунохистологична фенотипизация в нормален адултен човешки мозък. Дисертационният труд на д-р Мартин Иванов представя количествен анализ на пролиферацията и диференциацията на невронални стволови клетки при възрастни примати. Резултатите, както от фенотипа на не-човекоподобните примати, така и от хора може да доведе до откриване на по-ефективни начини за активиране на невроналната регенерация и последващото им използване за лечение на невродегенеративни или психиатрични заболявания.

Дискусията, е много добре написана и показва уменията на докторанта за обсъждане на собствените резултати, съпоставяйки ги с известните факти в литературата, и интерпретирайки ги умело да направи ценни изводи за установените кандидат гени за идентифициране на невронални стволови клетки.

Изводите, до които достига докторанта са 10 и са логична последователност от задълбочения и адекватен анализ на получените резултати. **Формулираните приноси** са 5 и са предимно с научен и научно-приложен характер.

Авторефератът на дисертационния труд е изготвен съгласно изискванията и адекватно отразява състоянието на изследвания проблем, поставените цел и задачи, използваните методи за тяхната практическа реализация, получените резултати, тяхното аналитично описание и интерпретиране на собствените данни, както и направените изводи и приноси.

Настоящият дисертационен труд е дело на д-р Мартин Николаев Иванов, като доказателство за тази констатация са представените от него научни публикации и съобщения по темата. Докторанта представя списък с две публикации по темата на дисертацията, като една от публикациите е с импакт фактор $IF=3.5$, а във втората публикация е първи автор. Резултатите от изследванията са широко популяризирани и докладвани на 3 национални и 5 международни форума.

В заключение считам, че дисертационният труд на д-р Мартин Николаев Иванов е едно задълбочено и комплексно изследване, показващо повишената експресия на четири различни гени с потенциал да маркират прогениторни клетки. То е добре замислено и прецизно методично обосновано, акуратно изпълнено и илюстрирано. Получените данни са ясно дискутирани и допринасят за разширяване на познанията за фенотипните характеристики на избраните за изследване гени при маймуни, като един от тези гени е изследван и за наличие и фенотип в човешки тъкани.

Резултатите от изследването внасят оригинален и значим теоретично-приложен принос за способността на изследваните кандидат гени да идентифицират невронални стволови клетки. 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 Мартин Николаев Иванов.

Изготвил становището,



Доц. д-р Димитринка Атанасова-Димитрова, дб

20.12.2023г.

Стара Загора