

СТАНОВИЩЕ

от

доцент д-р Слави Димитров Делчев, д.м.,

Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“, Медицински факултет,

Медицински университет – Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен 'доктор'

област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

професионално направление 7.1 Медицина

докторска програма “Анатомия, хистология и цитология“ 03. 01. 02

Автор: д-р Ирена Василева Вълкова

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: „Анатомия“

Тема: „Грелин положителни клетки в жлъчните структури“

Научен ръководител:

проф. д-р Димитър Петков Сиврев, дм - катедра „Анатомия“, МФ, Тракийски университет – Стара Загора

Научен консултант:

Проф. д-р Мая Владова Гълъбова, дмн – катедра “Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология”, МФ, Тракийски университет – Стара Загора

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният ми комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ в ТрУ – Стара Загора.

– Заявление до Ректора на ТрУ за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд; автобиография в европейски формат с подпис; нотариално заверено копие от диплома за висше образование; заповеди за записване в докторантура, за отчисляване с право на защита; протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури; дисертационен труд; автореферат; списък на научните публикации по темата на дисертацията; копия на научните публикации; списък на участията в научни форуми; протокол за положен докторантски минимум по специалността; информационна карта към НАЦИД; декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

Докторантът е приложил 3 (три) пълнотекстови публикации по темата на дисертационния труд, в реферирани български издания от които 1 е с импакт фактор ($IF_{(2017)} = 0.242$). Представени са и 5 участия в научни форуми с изнесени съобщения по темата.

Д-р Ирена Вълкова се дипломира като лекар в Тракийски Университет – Стара Загора през 2011 година. Работи като лекар-ординатор към КАИЛ, УМБАЛ „Проф. д-р Ст. Киркович“ и като лектор към БЧК от 2013 г. През 2012 г. е зачислена в редовна докторантура към катедра „Анатомия“ на ТрУ – Стара Загора, а от началото на 2017 г. е асистент в същата катедра. През 2017 г. д-р Вълкова придобива специалност по анестезиология и интензивно лечение.

2. Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е върху локализацията и ролята на открития през 1999 г. хормон грелин, който е обект на засилен научен интерес. Грелинът стимулира стомашно-чревната секреция на растежен хормон, играе роля при приема на храна и при регулацията на телесното тегло. Обстойно се проучва връзката му със затлъстяването и свързаният с него метаболитен синдром (МС), които могат да се нарекат една от пандемията на 21 век.

3. Познаване на проблема

От направения обзор по темата е видно, че докторантът е запознат с отделните аспекти в дълбочина. Голяма част от използваните източници е от последните 10 години. Представената информация за състоянието на проблема е вещо анализирана и стегнато поднесена. Обобщено е състоянието на проблема за връзката между експресията на невроендокринни клетки и хроничните заболявания на жлъчните структури, което е позволило да се очертаят насоките на настоящия труд.

4. Методика на изследването

Използван е утвърден експериментален модел на диабет при плъхове. Върху взети тъканни проби от черен дроб, жлъчни пътища и панкреас от прасета и плъхове са приложени имунохистохимични реакции, извършени по утвърдени методики. За оценка и сравнение на готовите хистологични препарати от експерименталните групи са използвани морфометрични методи. Получените данни са обработени със статистически методи, които обаче не са описани в раздела.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд обхваща 103 страници и е структуриран според общоприетите изисквания в 7 раздела – увод – 2 стр., литературен обзор – 35 стр., цел и задачи, материал и методи – 6 стр., резултати – 16 стр., обсъждане – 6 стр., заключение и изводи. Тъй като е използвана разредка “Single” при някои раздели, то обемът им би бил по-голям при използване на по-висока разредка.

Въведението кратко и ясно засяга основните аспекти на изследването – ролята на ендокринните клетки, продуциращи грелин и други хормони във функцията на стомашно-чревния тракт в норма и патология.

Литературният обзор е разделен на отделни глави, които разглеждат в детайли характеристиките на грелина и влиянието, което оказва върху ендокринната и други системи. Използван е достатъчен обем от литературни източници, предимно от последните години. Включена е и описателна анатомия на някои добре известни структури, която би могла да бъде съкратена. В края на обзора, е обобщено състоянието на проблема, на базата на което са изведени целта и задачите.

Целта е формулирана ясно. Задачите са шест, като първата и шестата всъщност са част останалите четири, които включват основните аспекти на научната проблематика.

В раздел „Материал и методи“ са описани детайлно използваните животни, експерименталния модел на плъхове, избора на органите за целите на проучването, приложените рутинни хистологични и имунохистохимични техники, както и морфометрични методи.

Раздел „Резултати“ е подреден логично и стегнато. Представени са 27 фигури (от които 23 са микрофотографии) и 5 таблици. Микрофотографиите са с много добро качество. Диаграмите онагледяват данните от морфометричния анализ, но не е представен ясно статистическия анализ. Получените резултати са автентични и допълват научното познание за експресията на ендокринни клетки в екстрахепаталните жлъчни пътища.

В раздел „Обсъждане“ получените резултати са анализирани и умело интерпретирани. Подчертано е, че за пръв път са доказани грелин позитивни клетки в жлъчния мехур, ductus cysticus и ductus choledochus. Разгледана е експресията и на други ендокринни клетки. Обсъдени са промените, настъпили под влияние на предизвиканите метаболитни нарушения, върху количеството на GHR позитивните клетки в жлъчните пътища на плъхове и са сравнени с данни на други автори.

Изводите са оформени в шест групи, които са свързани логично с поставените задачи.

Като оригинални са представени четири основни приноса, които са на базата на получените резултати. Поради използването на животински материал, екстраполация върху хора може да бъде направена само след внимателна преценка.

В библиографската справка са включени 201 заглавия, две от които на кирилица. Изписването на източниците обаче не е унифицирано, според официално възприетите стандарти.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Представени са 3 статии в реферирани в международни база данни издания (Trakia Journal of Sciences, Bulgarian Chemical Communications), които отразяват резултати от дисертацията. Статиите са на английски език. Д-р Вълкова е водещ автор на 1 от пълнотекстовите публикации.

Участията в научни форуми са пет: 4 изнесени съобщения на международни форуми в България и 1 на научна конференция в чужбина.

Дисертантът активно е участвал в основните етапи на експеримента и познава спецификата на научното проучване. Обработката на резултатите, анализа, документацията чрез фигури и диаграми на получените данни, е извършена адекватно.

Критични забележки и препоръки.

Бих препоръчал по-широкото използване на статистически методи в бъдещата работа, представяне на резултатите от настоящия дисертационен труд на научни форуми у нас и в чужбина, както и надграждане на разработваната тема.

7. Автореферат

Авторефератът е изчерпателен и включва основните части на дисертационния труд - въведение, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение, изводи, приноси и списък на публикациите и участията, свързани с темата. Отбелязани са четири оригинални приноса, както и няколко потвърдителни.

В заключение, авторефератът е направен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на ТрУ – Стара Загора.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Вълкова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Анатомия, хистология и цитология“, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на д-р Ирена Василева Вълкова в докторска програма по Анатомия, хистология и цитология.

16.11. 2019 г.

Изготвил становището: 

Доц. д-р Слави Делчев, дм

STATEMENT

by

Associate Professor Slavi Dimitrov Delchev, MD, PhD

**Department of Anatomy, Histology and Embryology, Medical Faculty,
Medical University - Plovdiv**

on a research dissertation for conferring the educational and scientific degree of

Doctor of Philosophy

Higher education area: 7. Healthcare and Sports

Professional area: 7.1. Medicine

Doctoral Programme in Anatomy, Histology and Embryology, 03. 01. 02

Author: Irena Vasileva Valkova, MD

Type of doctoral studies: individual preparation

Department: Anatomy

Topic: *Ghrelin-positive cells in bile structures*

Doctoral advisor:

Prof. Dimitar Petkov Sivrev, MD, PhD – Department of Anatomy, Medical Faculty, Trakia University - Stara Zagora

Research consultant:

Prof. Maya Vladova Galabova, MD, DMSc – Department of General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology, Medical Faculty, Trakia University - Stara Zagora

1. Presentation of the procedure and the PhD student

The materials presented to me on paper and in electronic version are in conformity with the Procedure for Obtaining the Educational and Scientific Degree of Doctor of Philosophy at Trakia University (TrU) - Stara Zagora:

- Application Form addressed to the Rector of TrU to initiate a procedure for defense of a doctoral thesis; CV in European format, duly signed; copy of the diploma of higher education duly certified by notary public; Rector's orders for entering doctoral studies and striking off with the right to defend a dissertation; proceedings from the Department Meeting on the preliminary discussion of the doctoral thesis, the decisions taken on initiating a defense procedure and determining the composition of the Research Council; the dissertation paper itself; synopsis of the latter; a list of the research publications relevant to the dissertation topic; copies of the research publications; a list of the participations in research forums; document for an examination taken in the postgraduate student's specialty; information card submitted to the National Centre for Information and Documentation; statement on the originality and authenticity of the submitted documents.

The PhD student has submitted 3 (three) full text publications on the dissertation topic published in peer-reviewed Bulgarian journals, 1 of which has an impact factor ($IF_{(2017)} = 0.242$). She has also had 5 participations in research forums with reported announcements on the topic.

Irena Valkova, MD completed her medical studies at Trakia University - Stara Zagora in 2011. In 2013 she started working as a physician at the Clinic of Anaesthesiology and Intensive Care of *Prof. St. Kirkovich* University General Hospital and became a lecturer for the Bulgarian Red Cross. In 2012 she became a regular postgraduate student at the Department of Anatomy of TrU – Stara Zagora and since the beginning of 2017 she has been working as an assistant professor at the above-mentioned department. In 2017 Valkova, MD obtained a specialty in Anaesthesiology and Intensive Care.

2. Topicality of the research

The dissertation focuses on the localization and role of the hormone ghrelin found in 1999, which is the subject of an increased research interest. Ghrelin stimulates the gastrointestinal secre-

tion of a growth hormone and plays a role in food ingestion and body weight regulation. Its relationship with obesity has been studied in detail, as well as the metabolic syndrome associated with it, both of which belong to the pandemics of the 21-st century.

3. Knowledge of the problem

The presented literature review shows that the postgraduate student possesses an in-depth knowledge of the different aspects of the problem. A great part of the sources used have been published in the last 10 years. The provided information on the issue in question is thoroughly analyzed and well-presented. The state of matters concerning the relationship between the expression of neuroendocrine cells and chronic diseases of bile structures has been summed up, which made possible the outlining of the aspects of the present dissertation.

4. Methods of study

An established experimental model of diabetes in rats has been used. Immunohistochemical reactions have been applied to tissue samples obtained from liver, bile ducts and pancreas of pigs and rats by using established methods. Morphometric methods have been used to evaluate and compare the histological preparations from the different experimental groups. The data obtained have been processed by statistical methods, unfortunately not described in the section.

5. Characteristics and evaluation of the dissertation paper and its contributions

The dissertation comprises 103 pages and is structured in 7 sections according to the generally accepted requirements – introduction (2 pages), review of literature (35 pages), aim and tasks, materials and methods (6 pages), results (16 pages), discussion (6 pages), conclusions. Since the single type of line spacing has been used in some of the sections, their bulk would have been greater if a larger spacing between lines had been used.

The introduction states succinctly and clearly the main aspects of the study – the role of endocrine cells producing ghrelin and other hormones in the functioning of the gastrointestinal tract within norm and in pathology.

The review of literature is divided into separate chapters involving detailed presentation of ghrelin characteristics and its influence on the endocrine and other systems. Sufficient number of literature sources has been used, most of which have been published in the last few years. This section includes descriptive anatomy of some well-known structures, which could have been presented in a shorter version. At the end of the literature review the state of matters relevant to the topic has been summed up, on the basis of which the aim and the tasks assigned have been determined.

The aim has been clearly formulated. The tasks are six, the first and the sixth one being actually part of the remaining four including the main aspects of the research problems.

The *Materials and Methods* section gives a detailed description of the animals used, the experimental model of rats, the choice of organs for the purposes of the study, all routine histological and immunohistochemical techniques and morphometric methods applied.

The *Results* section is logically and succinctly arranged. Twenty-seven figures are presented (23 of which are microphotographs), as well as 5 tables. The microphotographs are of a very good quality. The diagrams visualize the data of the morphometric analysis; the statistical analysis, however, is not clearly presented. The results obtained are authentic and contribute to our scientific knowledge of the expression of endocrine cells in the extrahepatic bile ducts.

The *Discussion* section presents the results obtained with their analysis and skillful interpretation. This dissertation is the first publication to prove ghrelin-positive cells in the gall bladder, ductus cysticus and ductus choledochus. The expression of other endocrine cells is also described. The changes occurring under the influence of the induced metabolic disturbances on the amount of

GHR-positive cells in the bile ducts of rats are discussed and compared to evidence reported by other authors.

The conclusions are given in six groups, logically related to the tasks assigned.

Four main contributions are presented as original, based on the results obtained. Since animal material has been used in the experiments, extrapolation on people can be performed only after thorough assessment.

The references include 201 titles, 2 of which are in Cyrillic script. The sources are not presented in a unified way in conformity with the officially accepted standards.

6. Evaluation of the publications and the personal contribution of the PhD student

The publications presenting the results of the dissertation are 3 articles in peer-reviewed international database publications (*Trakia Journal of Sciences, Bulgarian Chemical Communications*). The articles are in English. Dr. Valkova is the leading author of 1 of the full text publications.

Her participations in research forums are five: 4 announcements reported at international forums in Bulgaria and 1 at a scientific conference abroad.

The postgraduate student has participated actively in the main stages of the experiment and is well-acquainted with the specific nature of the research investigation. The processing of the results, the analysis, the figures and diagrams has been adequately performed.

Critical notes and recommendations

The postgraduate student is recommended to make a greater use of statistical methods in her future work, disseminate the results of the present dissertation at scientific forums in our country and abroad, as well as expand her research on the topic by further developing it.

7. Synopsis of the dissertation

The synopsis is comprehensive and includes the main parts of the dissertation – introduction, aim and tasks, materials and methods, results, discussion, summing up, conclusions, contributions and a list of publications and participations relevant to the topic. Two contributions are original and several ones confirm the results of relevant studies.

In conclusion, the synopsis has been written according to the requirements and presents the main results obtained.

CONCLUSION

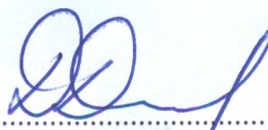
The dissertation *contains scientific, applied science and applied results, representing an original contribution to science and meeting all requirements* of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations on the application of the above-mentioned law and the Regulations of TrU – Stara Zagora.

The dissertation shows that Valkova, MD **possesses** deep theoretical knowledge and professional skills in the scientific specialty of Anatomy, Histology and Cytology by **demonstrating** qualities and skills for independent conduction of a research investigation.

On the basis of the above-mentioned facts, I am deeply convinced in giving my *positive assessment* of the reviewed dissertation, synopsis, results obtained and contributions and *propose to the honourable Research Council to confer the educational and scientific degree of Doctor of Philosophy* on Irena Vasileva Valkova, MD in the doctoral programme in Anatomy, Histology and Cytology.

15 Nov., 2019

Statement prepared by:



Assoc. Prof. Slavi Delchev, MD, PhD