



РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Ангел Петров Воденичаров, д-р, катедра „Ветеринарна анатомия, хистология и ембриология“, Ветеринарномедицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

ОТНОСНО: Дисертационен труд „Грелин положителни клетки в жлъчните структури“ от ас. Ирена Василева Вълкова представен за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Анатомия, хистология и цитология“ (03.01.02), област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина

Научен ръководител: проф. д-р Димитър Петков Сиврев, д-р

Научен консултант: проф. д-р Мая Владова Гълъбова, д-р

Представеният от ас. Ирена Вълкова пакет документи на хартиен носител е в съответствие с чл. 48 от Правилника за развитие на академичния състав на Тракийския университет.

Разработеният дисертационен труд е свързан с морфологични и имунохистохимични изследвания на екстрахепатални жлъчни пътища при два различни животински вида – домашна свиня и плъх, а именно: 1. Установяване на хромогранин, соматостатин, серотонин, гастрин и грелин позитивни ендокринни клетки в жлъчния мехур, *ductus cysticus*, *ductus choledochus* и *ductus pancreaticus* при прасета, и 2. Изследване за наличие в стената на екстрахепаталните канали и по-специално в лигавицата им за перибилиарни жлези, мастоцити и нервни влакна, както и съдържащи грелин, инсулин, глюкагон и соматостатин позитивни клетки при плъхове с индуциран диабет.

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 103 страници и съдържа възприетите в страната за такъв тип разработки, раздели: Увод – 2 стр., Литературен обзор – 35 стр., Цел и Задачи – 1 стр., Материал и Методи – 6 стр., Резултати – 16 стр., Обсъждане – 6 стр., Заключение – 0,5 стр., Изводи – 1 стр., Приноси – 1 стр., Публикации във връзка с

дисертационния труд и Участия в научни форуми – 1,5 стр., Библиография – 20 стр. и резюме на английски език – 1 стр. Всъщност, обема на дисертацията в действителност е по-голям, тъй като от раздела „Материал и Методи“ назад текста е представен на единична разредка (single line spacing), вместо да бъде продължен на разредка 1,5. 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 две фигури и две таблици, а резултатите са онагледени с 25 микрофотографии и две таблици.

От увода и литературния обзор става ясно, че докторантът познава много добре състоянието на проблема и неговата актуалност. Уводът съдържа ценни данни и отразява най-важното от състоянието на проблема, като тук е посочена и мотивацията за предприетото изследване. Литературният обзор е разпределен в седем раздела, в които са представени полезни и ценни сведения за различни аспекти от проблема. Съставен е от данните на 201 източника, от които 199 са на латиница, а 2 са на кирилица. В кратък исторически аспект са разгледани откриването на грелин, първоначално изолиран от стомашната лигавица на плъх и последващите изследвания, доказали експресията му в редица други органи. В отделни подраздели коректно са описани ефектите на грелина върху функцията важни системи на организма – сърдечносъдова, нервна, ендокринна и храносмилателна. На този фон заслужено място – на 20 страници, е отделено на грелин и невроендокринни клетки в панкреаса и жлъчните структури. Тук са разгледани не само морфофункционалните аспекти на грелина, но са представени и данни с важно клинично значение, отнасящи се за терапевтичния му ефект. Добре е формулирана и мотивацията за предприемане на настоящото изследване, дадена в края на обзора, насочена към допълване знанията за невроендокринните клетки в жлъчния мехур, екстрахепаталните жлъчни пътища и панкреаса.

Така представен литературния обзор е в съответствие с научния проблем, наситен е богато и задълбочено с данни, осветляващи различни аспекти от състоянието и актуалността на проблема. 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. Независимо от това считам,

че би било да се представят и фигури, които се отнасят за видовете изследвани животни., както и данни от наши автори.

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, а задачите за изпълнение на целта са достатъчни. Изследванията са извършени върху достатъчен брой индивиди, при издържан експериментален дизайн. Правилно е избран вида Домашна свиня (*Sus scrofa domestica*), тъй като в резултат на задълбочени изследвания през последните три декади и особено след пълното разгадаване на свинския геном се смята, че този животински вид е най-подходящ за медикобиологични изследвания, отнасящи се за човека. 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. Заслужават внимание установените серотонин, соматостатин и хромогранин А клетки от „затворен“ и „отворен“ тип в жлъчния мехур и *ductus systicus* на свинята. Интерес представляват и полово детерминираното различие между броя на инсулин- и глюкагон- позитивните ендокринни клетки у изследваните плъхове, както и наблюдаваните само при женските индивиди соматостатин- позитивни ендокринни клетки. Независимо от доброто онагледяване, според мен би било по-добре ако на всички микрофотографии се поставят означения, които биха улеснили читателя. Също така, по възможност на всяка фотографска фигура е по-удачно да се постави мащабна линия, тъй като микроскопското увеличение не отразява промяната във формата на снимката.

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. Данните от проведеното изследване имат не само научна, но и определена клинична стойност.

Във връзка с дисертацията е представен списък на три публикации, отпечатани в научни списания, едно от които е с импакт-фактор. В една от статиите дисертантът е водещ автор, а в другите две е на второ място, като и в трите участват научния консултант, а в една от тях, и научния ръководител. Освен това са посочени и пет участия в научни форуми – четири в страната и един в чужбина. В четири от тях дисертантът е водещ автор, а в една е на второ място.

С научната разработка авторът се представя като експериментатор, който има потенциал да планира, анализира и интерпретира получените данни.

Приемам справката за научните приноси.

Направените бележки не са от естество да променят положителната оценка на представения дисертационен труд.

Авторефератът е изготвен съгласно общоизвестните изисквания и в съдържателно отношение отговаря на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд „Грелин позитивни в жлъчните структури“ представлява завършена разработка, с важни и значими резултати, които имат не само научна, но и определена практическа стойност. Като имам предвид гореизложеното предлагам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“ на ас. Ирена Василева Вълкова.

18. 11. 2019 г.

гр. Стара Загора

Рецензент: .....

/проф. д-р Ангел Воденичаров, д-р

REVIEW

by Prof. Dr Angel Petrov Vodenicharov, DVM, PhD, Dsc – Department of Veterinary Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora

CONCERNING: Dissertation paper „Ghrelin positive cells in biliary structures” by assistant professor Irena Vassileva Valkova, presented for awarding of the education and scientific degree „Doctor” in scientific speciality „Anatomy, histology and cytology”, Professional field 7.1. Medicine, Area of higher education 7. Health care and sport.

Scientific supervisor: Prof. Dr Dimitar Petkov Sivrev, MD, PhD

Scientific consultant: Prof. Dr Maya Vladova Galabova, MD, PhD

The submitted by assistant professor Irena Valkova package of documents on paper matter is in accordance with art. 48 of the Statute for developing of the academic staff at the Trakia University.

The elaborated dissertation paper is concern with morphological and immunohistochemical investigations of extrahepatic biliary ways in two animal species – domestic swine and rat, namely: 1. Determine of chromogranin, somatostatin, gastrin and ghrelin positive endocrine cells in the gall bladder, ductus cysticus, ductus choledichus and ductus pancreaticus in domestic pigs, and 2. Research for presence in the wall of extrahepatic channels and especially into the its mucosa of peribilliar glands, mast cells and nerve fibres, as well as containing ghrelin, insulin, glucagon and somatostatin positive cells in rats with induced diabetes.

The dissertation paper is elaborated according to the accredited doctoral program „Anatomia, histologia and cytologia” and without of doubt it is personally work of the doctorant. The thesis is presented on 103 pages and it contains the chapters which are adopted in our country for such type of works: Introduction – 2 pp., Literature review – 35 pp., Aim and tasks – 1p., Material and Methods – 6 pp., Results – 16 pp., Discussion – 6 pp., Conclusion – 1 p., Inferences – 1 p., Contributions – 1 p., Publications in concern with the dissertation and Participations in scientific forums – 1,5 pp., Bibliography – 20 pp., and Summary in English alphabet – 1 p. In fact, the dissertation volume is real

larger, because as after from chapter „Material and Methods” the text is given in line spacing „Single”, instead it to continue as line spacing 1,5. In order of that, as it is accepted for such cases, on separate page the used abbreviations are showed. In the chapter „Material and Methods” there are two figures and two tables, and the results are illustrated with 25 microphotographs and two table, as well.

From the chapters Introduction and Literature review it takes an impression that the doctorant is known very well the state of the problem and its actuality.

The Introduction contain fruitful data and it reflects the most important part of the problem’s state. Also, here it has shown and the motivation for the undertaken investigation.

The literature review is distributed in seven parts, in which are presented useful and important knowledge of various aspects of the problem. It is drawn up from the data of 201 sources – 199 in Latin, and 2 – in Cyrillic alphabet. In short historical aspect initially presenting up-to-date data for ghrelin’s discovery, isolated from stomach’s mucosa, and followed investigations evidenced its expression in some other organs. In separate subchapters, it is correctly described the ghrelin effects on the functions of some important systems, as cardiovascular, nervous, endocrine and digestive ones. On that phone – in 20 pages, a deservedly place is devoted the ghrelin and neuroendocrine cells into the pancreas and biliary structures. In this point, not only morphofunctional characteristics of the ghrelin are examined, but also data with important clinical significance are presented, related to its therapeutic effect. The motivation for that investigation which is given in the end of the review is well formulated. It is directed to addition of the knowledge of neuroendocrine cells in the gall bladder, extrahepatic billiary ways and pancreas, as well.

The presented literature review is in accordance with scientific problem, it is richly and thoroughly saturated with data, elucidated various aspects of the state and actuality of the problem. It is make an impression the logic arrangement of the data which prompted not only the tenacious work of the author, but and her very well knowledge and erudition in the problem. Independence of that, by my opinion it could be better to present another figures concerning to investigated species, as well as data of our authors.

In conclusion, it can be accepted that from the standpoint of the kind, aim and tasks of the scientific elaboration a completeness and fullness are achieved. The statement has good professional language and style. The approach to extant information in the predominant part is critical, which gives it the character of analysis.

The objective of the dissertation is adequately formulated, and six tasks have been set in relation to the aim. The investigations are performed on enough number of individuals and in requirement of experimental design. The choice of domestic swine is correct because as the results from extended researches from last three decades and especially after the guessed porcine genome it is generally considered, that this animal species is the most suitable for medicobiological investigation concerning to the man. The methods are actual, correctly selected and sufficient for guaranteeing objective scientific results.

As a result of the carried out investigations the worth data with original character have been received, some of which without doubt are important for the clinical practice, as well. The describing of findings is made professionally, with necessary competency and precision. It deserves attention established serotonin, somatostatin and chromogranin A cells of „closed“ and „opened“ type in the pig's biliary bladder and *ductus cysticus*. An interest is represented also and sexual determinate difference between the number of insulin- and glucagon positive endocrine cells in studied rats, as well as the observed somatostatin positive cells in female individuals only. Independence of the well illustration, it is more successfully to put a line scale on the figures, as microscopic magnification does not reflect the change in figure form.

The discussion of received results is made thoroughly, with necessary scientific analysis, based not only on own findings, but and on considerable number of studies, done mostly during recently years. The data of conducted investigation have not only scientific, but and certain clinical value, as well.

In concern with the dissertation is present a list of publications, printed in scientific journals, one of which has an impact-factor. In one of the publications the dissertationist is a leading author, in other two papers she occupies second position. In all of the publications participated the scientific consultant, and in one – the scientific supervisor also. Beside

that, five participations in scientific forum are shown – four in our country and one in abroad. In four of them the author is on the first place, and in one – on second place.

With that dissertation the author is presented herself as experimenter, who has a potential to planned, analyze and interpreted the obtained results.

The list of contributions meets my approval.

The remarks made up in this review are not of matter to change positive assessment for presented dissertation work.

The authoreferat is made in accordance with well-known requirements and in contents matter is reciprocate to dissertation work.

CONCLUSION

The dissertation „Ghrelin positive cells in the biliary structures” represents completed elaboration with important and significant results, which have not only scientific, but and certain practical value, as well. Therefore, having in mind the all of mentioned above I give my positive evaluation and suggest the other members of the honorable Scientific jury to vote also positive for awarding of Irena Vassileva Valkova with the education and scientific degree „DOCTOR”.

18 Nov 2019

Stara Zagora

Reviewer:

(Prof. Angel Vodenicharov, PhD, DSc)