

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 „Експресия на грелинпозитивните клетки в стомаха и дуоденума на плъх“, представен от ас. Севинч Ремзи Хамза 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

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

Научен консултант: проф. д-р Анна Найденова Толева, д-р

Представеният от ас. Севинч Хамза комплект документи на хартиен носител във връзка с официалната защита, е в съответствие с чл. 48 от Правилника за развитие на академичния състав на Тракийския университет.

Дисертацията е свързана с изследване експресията на грелин-позитивните клетки в стомаха и дванадесетопръстника на плъхове, подложени на нормална диета, и такива с диетично-индуциран метаболитен синдром.

Предложеният дисертационен труд е разработен по акредитираната докторска програма „Анатомия, хистология и ембриология“ за Медицинския факултет на Тракийския университет и без никакво съмнение, е лично дело на докторанта. Дисертацията е представена на 113 страници и съдържа обичайните за такъв тип разработки, раздели: Въведение – 1 стр., Литературен обзор – 27 стр., Цел и Задачи – 1 стр., Материал и Методи – 10 стр., Резултати – 26 стр., Дискусия – 10 стр., Изводи – 1 стр., Приноси - 2 стр., Научен актив (Публикации и участия в научни форуми) – 1 стр. и Библиография – 25 стр., с 146 източника – един на кирилица и 145 на латиница. Наред с това, както е прието за подобен вид трудове, на 3 страници в началото на труда, съответно на кирилица и на латиница, са представени абревиатури на използваните съкращения. В раздела Материал и Методи са представени 1 таблица и една фигура, а резултатите са много добре

онагледени с 23 цветни микрофотографии и 4 фигури. Всички раздели, са общо взето в хармонични взаимоотношения.

От увода и литературния обзор става ясно, че докторантът познава много добре състоянието на проблема. Въведението е стегнато и съдържателно, като представя значението на грелина върху апетита, влиянието му върху регулацията на ендокринната секреция на панкреаса, взаимоотношението му с инсулина и лептина, имащи значение за превенция на актуалния метаболитен синдром.

Литературният обзор е разпределен в осем раздела, някои с подраздели, в които са представени полезни и ценни сведения за различни аспекти от усилията на учени и школи, провели изследвания в пряка връзка с разработения проблем. Последователно са представени данни за историята и структурата на грелина с формулите за аминокиселинната последователност на човешки и плъши грелин, тъканната локализация на грелин позитивните клетки с цветна илюстрация на клетки от „затворен“ и „отворен“ тип в стомаха и червата, както и рецепторите за грелин, разположени в плазмалемата и в ядрената мембрана. Специално внимание е отделено на ефектите на грелина върху хипотоламо-хипофизната ос, апетита, гастроинтестиналния тракт, секрецията на В-клетките на ендокринния панкреас, вазодилатацията, ренин-ангиотензиновата система и др. Интересни са и данните за регулацията на грелиновата секреция, повлиявана от хранителни вещества, автономната нервна система, телесната маса и редица хормони – растежен хормон, инсулин, соматостатин, глюкагон, лептин, тиреоидни хормони и холецистокинин. На последно, но не и по значение място в обзора, са данните за изключително сериозния напоследък метаболитен синдром, превърнал се в една от най-бързо разпространяващите се епидемии в съвременния свят, и връзката му с грелина и гладкомускулната дисфункция.

Така представен литературния обзор е в съответствие с научния проблем, наситен е богато и задълбочено с данни, които са подредени логично и подсказват не само упорития труд, положен от автора, но и много добрите му познания и ерудиция по проблема. Необходимо е да се отбележи, че авторът се е съобразил с препоръката от предварителния отзив за включване на разработки от наши автори, публикувани през последните години. Приятно впечатление прави последният

раздел на обзора – изводи, в който ясно са очертани все още недостатъчно изяснените проблеми.

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 шестте задачи за изпълнението ѝ, са достатъчни. Изследванията са извършени върху достатъчен брой индивиди, при издържан експериментален дизайн. В съответствие с изискванията за подобен вид изследвания, изрично е посочено, че експериментите са проведени съгласно съответните правно-нормативни документи. Методиките са съвременни, подбрани са правилно и са достатъчни да гарантират обективни научни резултати. Всичко това позволява постигането на поставената цел и получаване на адекватен отговор на свързаните с нея задачи, решавани в дисертационния труд.

В резултат на проведените експериментални изследвания са получени стойностни резултати с оригинален характер, някои от които без съмнение са важни и за клиничната практика. Ценността на резултатите се състои преди всичко в това, че е направено успешно съчетаване на данните от функционалните показатели и тези от хистохимичните изследвания, както при контролната група, така и при третираните животни. Установено е, че при хроничен експеримент се увеличава броя на грелин-позитивните клетки в кардията и тялото на стомаха. Интерес представляват данните за близо трикратното понижаване на грелин-позитивните мастоцити в гладката мускулатура на тялото на стомаха при третираните животни, в сравнение с контролите и намалената като резултат сила на контракция на стомашната гладка мускулатура, въз основа на което е направен извод, че грелина е мастоцитен лиганд, който заедно с хистамина повлиява мотилитета на стомашните гладкомускулни клетки. Обективни и заслужаващи внимание са резултатите от двойното имунофлуоресцентно оцветяване (колокализация) за грелин и триптаза, с което е доказано, че грелин-позитивните мастоцити в съединителната тъкан са позитивни и за триптаза. Установените промени в броя на намерените имунопозитивни клетки в дуоденума (власинки и

субмукозни жлези), при които увеличението им в експерименталната група показва общо взето статистически значими разлики, в сравнение с контролната, също показва по-ниски силови параметри – интегрална мускулна сила и амплитуда на контракция. Наред с това, не може да се отмени без подобаващата висока оценка и сполучливата интерпретация на наблюдаваните промени, направена с вещина от автора на база причинно-следствена връзка и зависимост между структура и функция.

Описанието на находките е направено професионално, с необходимата компетенция и прецизност. Все пак, според мен би било по-добре ако на фигурите се поставят означения, които биха улеснили читателя и да се постави мащабна линия.

Обсъждането на получените резултати е задълбочено, с необходимия научен морфофункционален анализ, базиран както на собствените находки, така и на значителен брой изследвания, извършени предимно през последните няколко години. Интерес представлява становището, изразено в края на раздела, че повишената грелин позитивна клетъчна експресия в стомаха и дуоденума, водеща до доминиране на AT-2 рецепторите заедно с редукция в броя на мастоцитите, довежда до намаляване силата и скоростта на гладкомускулното съкращение.

Обобщено може да се приеме, че данните от проведеното изследване имат не само научна, но и определена клинична стойност.

Научният актив във връзка с дисертационния труд е доказан с три публикации, в две от които дисертантът е водещ автор, а в една на второ място. Освен това са посочени и две участия в национални научни форуми, в едно от които авторът също е водещ автор.

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

Приносите са научно обосновани, поради което приемам приложената за тях справка.

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

Авторефератът в съдържателно отношение отговаря на дисертационния труд.

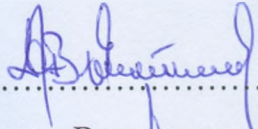
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд „Експресия на грелинпозитивните клетки в стомаха и дуоденума на плъх“ е завършен, актуален, със значими научни и научно-приложни резултати, някои от които са и определена клинична стойност.

Като имам предвид гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка и предлагам на почитаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен „ДОКТОР“ на ас. Севинч Ремзи Хамза.

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 entitled „Expression of the ghrelinpositive cells in the rat stomach and duodenum” by assistant professor Sevinch Remzi Hamza 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 Anna Naydenova Tolekova, MD, PhD

The submitted by assistant professor Sevinch Hamza package of documents on paper matter in relation of the official defense is in accordance with art. 48 of the Statute for developing of the academic staff at the Trakia University.

The elaborated dissertation is in relation with the expression of ghrelinpositive cells in both rat’s stomach and duodenum put to normal diet and such with dietetic-induced metabolic syndrome.

The presented dissertation paper is elaborated according to the accredited doctoral program „Anatomia, histologia and cytologia” for the Faculty of Medicine at Trakia University and without of doubt it is personally doctorant’s deed. The work is presented on 113 pages and it contains the usual chapters which are adopted in our country for such type of works: Introduction – 1 pp., Literature review – 27 pp., Aim and tasks – 1p., Material and Methods – 10 pp., Results – 26 pp., Discussion – 10 pp., Inferences – 1 p., Contributions – 2 pp., Scientific activity, i.e. Publications in concern with the dissertation and Participations in scientific forums – 1 p., Bibliography – 25 pp., comprise source of 146 authors – 143 of them in Latin and one in Cyrillic alphabet, and Summary in English alphabet – 1 p. In order of that, as it is accepted for such cases, on 3 separate pages the used abbreviations are described. In the chapter „Material and

Methods” there are presented one table and one figure, and the results are illustrated very well with 13 microphotographs and 4 tables, as well. All of the chapters are on hold in harmonic relationships.

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 is succinctly and instructive, as it presents the meaning of ghrelin on the appetite, its influence on the regulation of the pancreatic endocrine secretion, also its interrelationships with both insulin and leptin, which have importance for prevention of the actual metabolic syndrome.

The chapter Literature review is distributed in eight parts, some of which with partitions, in which are presented useful and important knowledge of various aspects of the facilities of researches and schools as well who performed investigations in close relation with the elaborate problem. Consecutive, the data for the history and structure of the ghrelin together with formulas for amino acids sequence of human and rat ghrelin, the tissue localization of the ghrelin positive cells with color illustration of the cells from „closed” and „opened” type in the stomach and intestines, as well as for the receptors for ghrelin, located in the plasmalemma and in the nuclear membrane. A special attention is given of ghrelin effects on the hypothalamic-hypophyseal axis, appetite, gastrointestinal tract, secretion of endocrine pancreatic B-cells, vasodilation, renin-angiotensin system, etc. Interesting are also the data for regulation of the ghrelin’s secretion, influenced by of food components, autonomic nervous system, body weight, and several hormones, as growth hormone, insulin, somatostatin, glucagon, thyroid hormones and cholecystokinin. On last, but not in means of importance place in the review, are disposed the data for extremely seriously metabolic syndrome, become in of one of the fast spread epidemic in the modern world, and its relation with ghrelin and smooth muscle dystrophy.

The presented literature review is in accordance with scientific problem, it is richly and thoroughly saturated with data, which are logic arranged and prompted not only the tenacious work of the author, but and her very well knowledge and erudition in the problem. It should be noted that the author has considered with the recommendation of preliminary report in concern of the including of our authors who have published

papers during the last years. An agreeable impression makes the last part of the review – inferences, in which there was clearly description of the insufficiently clarified yet problems.

In conclusion, it can be accepted that from the point of view 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 aim of the dissertation is adequately formulated, and six tasks have been set in relation to it. The investigations are performed on enough number of individuals and in accordance with the requirements for similar investigations, it is expressly shown that the experiments have been carried out in compliance with respective low-normative documents. The methods applied are actual, correctly selected and sufficient for guaranteeing objective scientific results. All of that allowed the achievement of the objective and receiving the adequate answer of the related tasks.

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 values of the results herein lie before all of this, that it has made a successful combination between the data from functional indexes and those from histochemical investigations – as in the control group, thus in the treated animals. It is established that in chronic experiment the number of ghrelin positive cells in stomach's cardia and corpus, is increased. Interest represents the data for almost three times decreasing of the ghrelin positive mast cells into the gastric smooth muscle at treated animals, in comparison with the controls, which is reflected as decreasing in force of contraction of the stomach musculature. Based on that results a conclusion is made, that ghrelin is a mast cell ligand which together with histamine influences the motility of stomach smooth muscle cells. The objectives and deserved attention are the results received from double immunofluorescence staining (colocalization) for both ghrelin and tryptase with which is evidenced that the ghrelin positive mast cells in the connective tissue are also positive for tryptase. The increase in number of the founded immunopositive cells into duodenum (villi and submucosal glands) in animals of the experimental group showed

on the whole statistical significant differences in comparison to these of the control group, which also shown lower force parameters – integral muscle force and amplitude of contraction. In order of that, it has to give a merited high assessment and felicitous interpretation, made by author with virtuosity, based on the reason-evidence relationship and in depending between structure and function, as well.

The description of the finding is made professionally, with necessary competition and precision. By my opinion however it could be better if the pictures had symbols for facilitating of writer and line scale, as well.

The discussion of received results is thoroughly, with necessary scientific analysis, based not only on own findings, but and on considerable number of studies, done mostly during recently years. In an interesting manner is the opinion at the end of the chapter that increased ghrelin positive cells expression in both stomach and duodenum conducting to domination of the AT-2 receptors together with reduction in mast cells number resulted to decrease of the force and speed of smooth muscle contraction. In summary, it could accept that the data of conducted investigation have not only scientific, but and certain clinical value, as well.

The scientific active related with the dissertation work is evidenced with three publications, in two of which the dissertant is a leading author, and in one she is on a second position. Beside that two participations in national scientific forum are presented, in one the author is on the first position.

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 is scientific grounded and meets my approval.

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

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

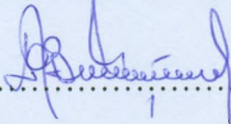
CONCLUSION

The dissertation „Expression of the ghrelin positive cells in the rat’s stomach and duodenum” is completed, actual and with significant scientific and science-applicable

results, some of which are with certain clinical importance, 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 Sevinch Remzi Hamza with the education and scientific degree „DOCTOR”.

19 Nov 2019

Stara Zagora

Reviewer:.....

(Prof. Angel Vodenicharov, PhD, DSc