



РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. д-р Христо Борисов Тасков дмн,
Научна специалност “ Имунопатология и алергология ”,
Медицински университет-Пловдив, Катедра по микробиология и имунология

Относно: Процедура по предварителна защита на дисертационен труд на тема:
“ УКЛ-40 при възпалителни заболявания ”
за придобиване на образователна и научна степен “Доктор ”

Автор на дисертацията: ВАЛЕНТИН ДИЧЕВ ДИЧЕВ, Катедра „Медицинска биология“,
Медицински университет – Пловдив

Област на висше образование: „Природни науки, математика и информатика“;
Професионално направление: „Биологически науки“; Докторска програма: „Имунология“;
Научен ръководител: доц. Мария Казакова, дб; Научен консултант: проф. д-р Виктория
Сарафян, дмн

Рецензията е изготвена в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане (ПЗРАСРБ), Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в Медицински Университет- Пловдив.

Представените материали са на електронен носител са в съответствие с процедурата за защита на дисертационен труд за придобиване на научна степен “ДОКТОР” и правилника на МУ - Пловдив. При прегледа на предоставения ми за рецензиране дисертационен труд не откривам данни за плагиатство.

Декларирам липсата на общи научни разработки с докторанта и на потенциален конфликт на интереси.

I. Биографични данни

Валентин Дичев Дичев е роден през 1990 г. През 2013 г. се дипломира като бакалавър по молекулярна биология в Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“. През 2015 г. придобива квалификация магистър по приложна биохимия с насоченост към биофармакология и биотехнология на биологично активни вещества. От края на 2017 г. е зачислен като редовен докторант в Катедра „Медицинска биология“, Медицински университет - Пловдив за придобиване на ОНС доктор по специалност имунология. Участник е в четири научни проекта.

II. Провеждане на докторантурата

Със Заповед Р-2619 от 11-12-2017 на Ректората на МУ-Пловдив Валентин Дичев е зачислен като редовен докторант с научен ръководител доц. Мария Казакова и научен консултант проф. д-р Виктория Сарафян. На 11.09.2019 полага изпит за докторантски минимум с оценка много добър- 5.25. На 25. 02. 2021 е проведен разширен катедрен съвет за приемане на дисертационния труд. Оценката е, че дисертационния труд е в завършен вид и следва да бъде представен за официална защита. Със заповед Р-480 от 05.04.2021 на зам. ректора проф. Благой Маринов е определено научно жури и насрочена дата за защита.

Във връзка с докторантурата Валентин Дичев е участвал в четири научни проекта:

-№ ДП-06/2018 „Биологично-клиничен подход за изясняване ролята и начина за генна регулация на UKL-40 при системна склероза“ (като водещ изследовател на екип)

-№ КП-06-M23/1, 18.12.2018, " Комбиниран подход за идентифициране на нови мРНК биомаркери при орален карцином" (като участник)

-№ КП-06-ПН33/12-2019, „ Възпаление и митохондриална дисфункция при деца с разстройства от аутистичния спектър” (като участник в екип)

-№ КП-06-К1-41, 2020, „Изследване на прекомерната реакция на тъканите, опосредствана от инфламазомите, водеща до клинично тежка SARS-CoV-2 инфекция. Транслационен подход“ (като участник в екип).

Във връзка с дисертационния труд Валентин Дичев е съавтор на 5 научни публикации и има участия в 8 научни форума.

III. Актуалност и значимост на темата

Дисертационната разработка е посветена на съвременните аспекти на биомаркери на възпалението. Широк кръг от заболявания и състояния протичат с възпалителни реакции от различна естество и степен на проява. Във възпалението участват множество медиатори, които определят патогенезата на заболяването, ходът на неговото протичане,

клинични прояви и изход. В клиничната медицина изучаването на тези медиатори като биомаркери е свързано не само с изучаване на патогенезата на болестта, но също така за уточняване на диагнозата и мониторинг на хода на заболяването и неговото лечение. Понастоящем много от тези маркери служат като мишени за прецизно насочени лекарствени вещества. Поради това съвременната медико-биологична наука се е фокусирала за търсене на клинично значими биомаркери за диагноза и терапия. Представеният дисертационен труд е посветен на един сравнително нов биомаркер на възпалението – Хитиназа-3 подобен протеин-1 (YKL-40). За нарастващия интерес към този маркер при различни заболявания говори фактът, че през последните 10 години броят на научните публикации в PubMed се е увеличил 3 пъти (от 72 бр. през 2010 г. на 215 бр. през 2020 г.). Този факт недвусмислено показва, избраната тема за разработване на дисертационен труд е удачно подбрана по отношение на значимост на проблема и актуалност в настоящия момент.

II. 1. Структура на дисертационния труд

Научният труд на Валентин Дичев отговаря на изискванията за разработване на дисертационни трудове: начин на структуриране, представяне на проблема, анализ на получените данни и защита на основните тези на автора.

Представеният материал е написан на 163 стандартни страници и съдържа 15 фигури, 12 таблици и 2 микрофотографии. Литературната справка наброява 279 заглавия, всички на латиница. Библиографията е актуална и изчерпателна, като източниците са подбрани тематично максимално близо до дисертационния труд. Представени са и 3 приложения (фиш за молекулярно-биологичен и имунологичен анализ и два фиша за информирано съгласие)

Техническото оформление съответства на изискванията за изготвяне на дисертационен труд. Структурата е изпълнена в изискуемата по стандарта форма - заглавна страница; използвани съкращения (2 стр.); увод (2 стр.); литературен обзор (38 стр.); хипотези и цел (2 стр.); материал и методи (16 стр.); собствени резултати и (26 стр.); обсъждане (33 стр.); изводи и приноси (2 стр.); библиография (23 стр.).

Обзорът на научната литература е целенасочен и информативен, като предоставя един актуален преглед на съвременните проблеми на възпалението като патологичен процес. Добре са описани молекулярните механизми на възпалението и участващите в него медиатори и рецептори. клиниката, класификацията, клиничните

форми, етиологията и медикаментозното лечение.

Представени са подробни данни за биомаркерите на възпалението при представителни заболявания от три групи патологични процеси: тежки черепно-мозъчни травми като постравматично възпаление; системна склероза като автоимунно възпаление и мултиформен глиобластом като възпаление при канцерогенеза. В отделна глава е разгледан много подробно биомаркера YKL-40, който е в основата на научната разработка. На фиг. 1 много сполучливо Дичев е представил взаимодействието на YKL-40 с други молекули на възпалението. Литературният обзор е написан на добър научен език и демонстрира, че авторът се е запознал много добре с наличната научна информация и е навлязъл дълбоко в проблема. Литературният обзор завършва с изводи, чрез които дисертантът цели да очертае нерешените проблеми и да обоснове целите и задачите на дисертационния труд. Като цяло давам много положителна оценка на този раздел.

Литературния обзор завършва с изводи, които обосноват необходимостта от изследването на YKL-40, а от тук и целите и задачите на дисертационния труд. Работната хипотеза е, че клетъчната експресия и секрецията на YKL-40 при пациенти с възпалителни, автоимунни и туморни заболявания, е асоциирана с тежестта и развитието на патологичните процеси. Във връзка с това YKL-40 може да послужи като биомаркер, отразяващ динамиката на заболявания, съпътствани от остър или хроничен възпалителен процес.

Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е ясно и точно формулирана. Задачите са конкретни и са пряко свързани с решаването на научната хипотеза и постигането на целта на проучването.

Материалът и методите са описани много изчерпателно. Методични подходи са правилно подбрани, както за разрешаване на поставената цел, така и с оглед на надеждност и достоверност на докладваните резултати. Броят на контролната група от здрави лица и от трите заболявания е достатъчен за статистически анализ.

В тази част на дисертационния труд се вижда, че докторантът е усвоил голям набор от съвременни методи за анализ на биомаркери на възпалението и е подбрал правилно методични подходи за разрешаване на поставената цел.

Приложените статистически методи са съвременни и подходящи за анализ на данните от проучването. Нямам забележки или препоръки към този раздел и му давам

висока оценка.

Резултатите са представени на 26 стр., като описанието на данните следват логично реда на задачите на дисертационния труд. Резултатите са онагледени с добре изготвени фигури и таблици, които дават синтезирана информация и улесняват възприемането на материала. Статистическата достоверност е представена отлично както в текста, така и при фигурите и таблиците. Получените резултати са убедителни и са представени ясно и точно, което създава отлична прегледност и документиране на научните факти.

Нямам забележки или препоръки към този раздел и считам, че Валентин Дичев се е справил отлично с обработването и представянето на резултатите от изследването

Обсъждане и заключение. Това е един от най-важните, но и най-трудните раздели на един дисертационен труд. Изхождайки от това Валентин Дичев е отделил за обсъждане $\frac{1}{4}$ от обема на дисертационния труд. Обсъдени са всички получени резултати с конкретни заключения..

Подробно са обсъдени резултатите от участието на YKL-40 в изследваните три форми на възпаление три форми на възпаление. Дичев много умело съпоставя собствените резултати с тези на други автори. Направения анализ убедително показва, че получените резултати не само доказват връзката на YKL-40 с протичащия възпалителен процес, но внасят нова информация за значението на протеина като прогностичен показател. Повишените нива на изследваните молекули от панела и доказаните корелационни връзки описват сложния характер на патофизиологичните изменения, съпътстващи възпалението, при различните заболявания.

Тези корелации са много добре обобщени и представени нагледно в синтезиран вид на Фигура 15 А. Комплексно проучване на YKL-40 при тЧМТ, SSc и ГБМ и Фигура 15 Б. Установени зависимости и корелационни връзки.

Давам висока оценка на този раздел.

Изводи. Изводите са много добре формулирани. Те са конкретни, произтичат от направеното обсъждане и точно отразяват приносите на дисертационния труд.

Критични бележки и препоръки към дисертационния труд. Основните бележки и препоръки представих в рецензията за предварителната защита. Дисертантът се е

съобразил с тях. Нямам други забележки или препоръки.

III.2. Приноси

Валентин Дичев е посочил 6 оригинални научни приноса на дисертационния труд., които приемам изцяло. Те отразяват най-важните научни постижения на дисертационния труд. Определено считам, че научната и практическата стойност на горепосочените данни, изводи и приноси е безспорна за рутинната практика.

III.3. Оценка на задължителните наукометрични показатели, свързани с дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 5 журнални статии в международно реферирани списания. В две от публикациите Дичев е първи автор, а в другите ясно се откроява неговият научен принос. Четири от публикациите са импакт фактор, който е общо 9,673. Открити са 4 цитирания на две от публикациите. Авторът е представил справка за участие в 9 научни форума. Считам, че по този начин резултатите на дисертационния труд са получили много добра независима научна оценка и са станали достойни на широк кръг от академичната общност. С това е изпълнено едно от важните изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане (ПЗРАСРБ).

III. Заключение

Не познавам лично Валентин Дичев, но от представения дисертационния труд мога да заключа, че той е навлязъл в дълбочина на проблема за молекулярните основи на възпалителния процес. От обзора и обсъждането проличава, че той е запознат с публикуваните научни факти и може правилно да ги съпоставя и интерпретира. В методично отношение той е овладял и адекватно приложил голям набор от съвременни методи за изследване на биомаркерите на възпалението при човека. Получените резултати са анализирани с подходящи статистически методи и са описани и онагледени много добре. Дичев е усвоил научния анализ на резултатите и е способен да прави научни заключения и изводи. За качеството на резултатите говори фактът, че те са публикувани с международни списания с импакт фактор и са цитирани. Определено считам, че представеният дисертационен труд съдържа достатъчно оригинални научни приноси, които биха имали практическо приложение при диагностика и мониториране на

заболявания, протичащи с възпалителен процес.

Обобщено, дисертационният труд показва, че Валентин Дичев притежава необходимите теоретични познания и професионални умения по научната специалност „Имунология“, както и че демонстрира качества и умения за организиране и провеждане на качествено научно проучване. Всичко това ми дава основание да заключа, че дисертационният труд отговаря изцяло на изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Р България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане (ПЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в Медицински университет -Пловдив.

Във връзка с изложеното по-горе убедено давам своята положителна оценка и предлагам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен “Доктор ” на Валентин Дичев Дичев в област на висше образование „Природни науки, математика и информатика“, професионално направление „Биологически науки“, научна специалност „Имунология“.

5.05.2021
гр. Пловдив

Подпис:

/ проф. д-р Христо Тасков дмн