



РЕЦЕНЗИЯ

върху дисертационен труд за получаване на образователна и научна степен “Доктор” по област на висше образование „6. Аграрни науки и ветеринарна медицина”, професионално направление „6.4. Ветеринарна медицина” и научна специалност „Ветеринарна хирургия”.

Автор на дисертационният труд: ас. РАДИНА НАСКОВА ВАСИЛЕВА - МИНКОВА – докторант на самостоятелна форма на обучение към катедра „Ветеринарна хирургия“ на ВМФ при Тракийски университет гр. Стара Загора.

Тема на дисертационния труд: „ Експериментални и клинични проучвания за оценка на регенеративния потенциал на еритропоетина върху костното зарастване ”.

От проф. д-р ИВАН БОРИСОВ, определен за член на научното жури със заповед № 4160 от 22.12. 2022 год. на Ректора на Тракийски университет град Стара Загора.

I. Актуалност и значимост на проблема.

Представеният ми дисертационен труд от ас. Радина Василева на тема „Експериментални и клинични проучвания за оценка на регенеративния потенциал на еритропоетина върху костното зарастване” с научен ръководител доц. Цветан Чапръзов, д-р е посветен на актуален научен проблем, свързан с остеогенния и ангиогенен потенциал на еритропоетина, прилаган за подпомагане на костната регенерация и подобряване зарастването на костните дефекти.

От научна гледна точка тематиката на дисертационния труд е с *важно клинично и приложно значение.*

II. Структура на дисертационния труд.

Така представеният дисертационен труд съдържа всички необходими раздели, отговаря на изискванията и обема е достатъчен.

Дисертационният труд е написан на 191 стандартни страници и включва следните раздели: Увод – 2 стр., Литературен обзор – 53 стр., Цел и задачи - 1 стр., Материал и методи - 21 стр., Резултати – 40 стр., Обсъждане – 33 стр., Изводи – 2 стр., Приноси – 2 стр., Препоръки за практиката 1 стр., Публикации свързани с дисертацията – 1 стр. и Списък на използваната литература – 27 страници. На 4 страници е представено Съдържанието на

дисертационния труд, а на други 2 страници Списък на използваните съкращения.

Трудът е написан на добър научен стил, от който проличава владението на медицинската терминология и доброто познаване на проблема в избраната научна област.

III. Уводът е стегнат и съдържателен, като правилно, точно и конкретно откроява актуалността на разглеждания в дисертационния труд научен проблем.

IV. Литературна обзор.

Литературният обзор отразява класическите представи за структурата, продукцията и механизма на действие на еритропоетина, както и методите за неговото приложение в медицината. Подробно са описани механизмите на различните видове костно зарастване, методите и материалите за стимулиране на костната регенерация, както и методите за оценка на костното зарастване.

Добро впечатление прави високата компетентност и виждането на автора по проучвания проблем, базирани върху систематизиране и анализиране на значителен брой литературни източници на водещите учени в това направление. Потвърдителен факт за това са използваните 387 литературни източника от които 14 на кирилица и 373 на латиница.

В края на литературния преглед на 2 страници ас. Василева прави много сполучливо обобщение на литературата, в което логично мотивира целта на дисертационния труд и произтичащите от нея 7 задачи.

III. Цел и задачи

Основната цел на дисертационния труд е да се проучи влиянието на еритропоетина върху регенерацията на плоски и тръбести кости с критични дефекти при плъхове и възможността за клиничното му приложение при котки с фрагментирани фрактури на дълги тръбести кости.

Целта на дисертационния труд е правилно формулирана, конкретна, точна, ясна и в синхрон със заглавието на дисертацията.

Поставените задачи са конкретни, научно обосновани, правилно формулирани и достатъчни по брой.

VI. Материал и методи

Включените в дисертационния труд плъхове са достатъчни по брой за да бъдат направени изводи от проучването. Експерименталният дизайн е правилно подбран. Анестезиологичните и оперативните протоколи са подходящи за изпълнението на поставените задачи. Периодът на проследяване

на оперираните плъхове е достатъчен. Използваните методи на изследване (клинични, хематологични, биохимични, рентгенографски, компютърно-томографски, остеодензитометрични и хистологични) са съвременни, умело подбрани и включват достатъчен брой показатели.

Костните маркери (Костно специфична алкална фосфатаза, Аминотерминален пропептид на проколаген тип I, Карбокситерминален телопептид на колаген тип I и Дезоксиридинолин) са изследвани чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ. Компютърно-томографските и остеодензитометричните изследвания са извършени с подходяща прецизна апаратура от най-ново поколение.

На всички получени цифрови резултати са извършени съвременни (дескриптивен и еднофакторен дисперсионен) статистически анализи.

VII. Онагледяване и представяне на полученните резултати.

Получените резултати от проведените изследвания са отразени на 40 страници, 10 таблици и 51 фигури, от които 22 са хистоснимки.

Всички те дават нова и полезна информация, относно резултатите от ефекта на рекомбинантния човешки еритропоетин върху регенерацията на плоски и тръбести кости при плъхове и при котки с фрагментирани фрактури на бедрената кост.

Използването на съвременни методики и апаратура за оценка на регенеративния потенциал на еритропоетина върху костното зарастване дават обективни цифрови резултати, които са статистически обработени, добре онагледени и доказващи неговото регенериращо действие върху костното зарастване на плоски и тръбести кости при плъхове и котки. Висока оценка заслужават получените резултати от изследването на костната плътост и образните (рентгенографски и компютърно-томографски) изследвания.

Бележки, въпроси и препоръки.

- *Костна биопсия е извършена само при една котка на втората седмица след оперативната интервенция и от нея е получен материал за хистологично изследване. Считаю, че това е твърде недостатъчно на тази база да се правят изводи в дисертационен труд.*
- *Не приемаю за достоверен факта, че е възможно 2 седмици след операцията на котката с експерименталната фрактура на бедрената кост хистологично да се установява хрущялна и костна тъкан.*
- *Резултатите биха били по обективни, ако в изследването беше включена група котки с фрактури на бедрената кост, които да са оперирани по същата оперативна техника, но без локално приложение на еритропоетин и на тях да бъдат извършени изследвания на костните маркери, остеодензитометрия, хистология и получените резултати от двете групи да бъдат сравнени.*

VIII. Обсъждане на резултатите

В раздела „Обсъждане” ас. Василева прави анализ на получените резултати с вещината на компетентен клиницист. Обсъждането на получените резултати е задълбочено и в него компетентно те се интерпретират. Дискусията логично следва структурата на литературния обзор и собствените резултати.

Обсъждането завършва с много добро заключение, отразяващо изпълнението на основната цел и задачи, както и перспективите за приложението на еритропоетина за стимулиране на костната регенерация във ветеринарномедицинската практика.

IX. Изводи

Въз основа на получените резултати и тяхното обсъждане, дисертантът формулира **14 извода**, които отразяват същността на проведените изследвания относно влиянието на еритропоетина върху регенерацията на плоски и тръбести кости с критични дефекти при плъхове и възможността за клиничното му приложение при котки с фрагментирани фрактури на дълги тръбести кости. Приемам така формулираните изводи.

X. Приноси на дисертационния труд.

В края на дисертационния труд ас. Василева посочва 9 приноса, от които **5 оригинални** и **4 потвърдителни**, които действително са с важно клинично значение и обогатяват съществуващата информация в тази твърде интересна и недостатъчно проучена област от ветеринарномедицинската ортопедия и регенеративна костна терапия.

Приемам, че всички приноси - оригинални и потвърдителни са лично дело на дисертантката.

XI. Препоръки за практиката.

Практическата стойност на дисертацията се изразява и в дадените от авторката на дисертационния труд 4 препоръки за практиката, които биха могли да се ползват от хуманни и ветеринарни ортопеди и клинични ветеринарни лекари хирурзи, работещи с животни за компания.

XII. Публикации във връзка с дисертационния труд.

Във връзка с темата на дисертационния труд са публикувани три научни статии на английски език, като на всичките водещ автор е ас. Василева, а на едната от тях е самостоятелен автор.

От приложената към документите на дисертантката справка № 147/19.12.2922 от Централната библиотека на ТрУ е видно, че едната от публикациите е отпечатана в списание с Импакт ранг.

XIII. Литературни източници.

Включените в дисертацията 387 литературни източници са достатъчни на брой. Авторката на така представеният дисертационен труд е добре литературно осведомена.

XIV. Автореферат.

Представеният автореферат към дисертацията на тема „ Експериментални и клинични проучвания за оценка на регенеративния потенциал на еритропоетина върху костното зарастване ” е прецизно изработен и отговаря на всички изисквания за такъв.

XV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дисертантката се е съобразила с по-голямата част от бележките и препоръките, направени на заседанието на разширения катедрен съвет на катедрата по „Ветеринарна хирургия“, проведено на 22.11.2022 година, което е допринесло до значително подобряване на качеството на представеният дисертационен труд.

Проблемът разглеждан в дисертационния труд, представен от асистентката **РАДИНА НАСКОВА ВАСИЛЕВА – МИНКОВА** на тема „Експериментални и клинични проучвания за оценка на регенеративния потенциал на еритропоетина върху костното зарастване ” е с висока степен на научна и приложна значимост.

Въз основа на усвоените и приложени от докторантката методи на изследване, правилно проведените експерименти, направените обобщения, изводи и приноси считам, че представения дисертационен труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на закона за развитие на академичния състав в Република България (ППЗРАСРБ) и Правилника за развитие на академичния състав в Тракийски университет (ПРАСТрУ), поради което си позволявам да го оценя **ПОЛОЖИТЕЛНО** и да препоръчам на Уважаемите членове на Научното жури да гласуват с пълна убеденост за присъждане на образователната и научната степен „ **ДОКТОР** ” по научната специалност “Ветеринарна хирургия”, професионално направление - 6.4. “Ветеринарна медицина” и област на висше образование 6. „Аграрни науки и ветеринарна медицина“.

9.02.2023 год.
гр. Ст. Загора

Рецензент: *1*
/проф. ДВМ

заличено съгл.

чл. 23 от ЗЗЛД

ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ Стара Загора Ветеринарно медицински факултет
Вх. № 09
Дата: 08.03.2023

REVIEW

On dissertation paper for obtaining **PhD** educational and scientific degree in field of higher education **6. Agrarian sciences and veterinary medicine**, professional area **6.4. Veterinary medicine** and scientific specialty **Veterinary Surgery**.

Author of the dissertation paper: Assist.prof. **RADINA NASKOVA VASILEVA - MINKOVA** – PhD student independent form of studies at the Department of Veterinary Surgery at the Faculty of Veterinary Medicine at Trakia University Stara Zagora.

Topic of the dissertation paper: „Experimental and clinical studies for assessment of the regenerative potential of erythropoietin on bone recovery”.

By prof. **IVAN BORISOV, DSc**, appointed a member of the scientific jury by order No. 4160 dated 22 Dec 2022 by the Rector of Trakia University, Stara Zagora.

I. Relevance and significance of the issue.

The dissertation paper presented to me by Assist.prof. Radina Vasileva on “Experimental and clinical studies on the assessment of the regenerative potential of erythropoietin on bone recovery” with scientific supervisor Assoc.prof. Tsvetan Chaprazov, DVM, is dedicated to a relevant scientific issue related to the osteogenic and angiogenic potential of erythropoietin, used to support bone regeneration and improve the recovery of bone defects.

From a scientific point of view, the subject of the dissertation paper is of *important clinical and applied significance*.

II. Structure of the dissertation paper.

The submitted dissertation paper contains all necessary sections, complies with the requirements and the volume is sufficient.

The dissertation paper has been written on 191 standard pages and contains the following sections: Introduction – 2 p., Literature review – 53 p., Objective and goals - 1 p., Material and methods - 21 p., Results – 40 p., Discussion – 33 p., Conclusions – 2 p., Contributions – 2 p., Recommendations for the practice - 1 p., Publications related to the dissertation paper – 1 p. And List of reference – 27 pages. The content table of the dissertation paper is presented on 4 pages, and on other 2 pages is a List of abbreviations used.

The work has been written in a good scientific style, from which the command of the medical terminology is evident and the good knowledge of the issue in the selected scientific area.

III. The introduction is concise and meaningful, correctly, precisely and specifically highlighting the relevance of the scientific problem discussed in the dissertation paper.

IV. Literature review.

The literature review reflects the classic ideas about the structure, production and mechanism of action of erythropoietin, as well as the methods of its application in medicine. The mechanisms of the different types of bone recovery, the methods and materials for stimulating bone regeneration, as well as the methods for assessing bone recovery have been described in detail.

A good impression is made by the author's high competence and approach on the studied issue, based on systematization and analysis of a significant number of literature sources of the leading scientists in this area. This is confirmed by the 387 literature sources used, of which 14 in the Cyrillic and 373 in the Latin alphabet.

At the end of the 2-page literature review, Assist.prof. Vasileva makes a very successful summary of the literature, in which she logically motivates the objective of the dissertation paper and the resulting 7 goals.

V. Objective and goals

The objective of the dissertation paper is to study the effect of erythropoietin on the regeneration of flat and tubular bones with critical defects in rats and the possibility of its clinical application in cats with fragmented fractures of long tubular bones.

The objective of the dissertation paper has been correctly formulated, specific, precise, clear and in sync with the title of the dissertation paper.

The goals set are specific, scientifically based, correctly formulated and sufficient in number.

VI. Material and methods

The rats included in the dissertation paper are sufficient in number to draw conclusions from the study. The experimental design has been carefully selected. Anaesthesiology and operative protocols are suitable for the execution of the goals set. The follow-up period of the operated rats is sufficient. The research methods used (clinical, haematological, biochemical, radiographic, computed tomography, osteodensitometric and histological) are modern, skilfully selected and include a sufficient number of indicators.

Bone markers (Bone-specific alkaline phosphatase, Amino-terminal propeptide of type I procollagen, Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen and Deoxypyridinoline) have been investigated by enzyme-linked immunosorbent assay. Computed tomographic and osteodensitometric examinations have been carried out with appropriate precision equipment of the latest generation.

Modern (descriptive and one-factor variance) statistical analyses have been performed on all obtained numerical results.

VII. Illustration and presentation of the results obtained.

The results obtained from the conducted studies are reflected in 40 pages, 10 tables and 51 figures, of which 22 are histophotographs.

All of them provide new and useful information on the results of the effect of recombinant human erythropoietin on the regeneration of flat and tubular bones in rats and in cats with fragmented femoral fractures.

The use of modern methods and equipment to evaluate the regenerative potential of erythropoietin on bone recovery provide objective digital results that have been statistically processed, well illustrated and prove its regenerative effect on bone recovery of flat and tubular bones in rats and cats. The results obtained from the bone density study and the imaging (X-ray and computed tomography) studies deserve high praise.

Remarks, questions and recommendations.

- *Bone biopsy has been done on one cat only during the second week after operative intervention and material for histological examination has been obtained from it. I do reckon that it is quite insufficient on the basis of this to make conclusions in a dissertation paper.*
- *I do not accept as credible the fact that it is possible 2 weeks after the operation of the cat with experimental femoral fracture to establish cartilage and bone tissue histologically.*
- *The results would be more objective if a group of cats with femur fractures were included in the study, operated by using the same operative technique, but without local application of erythropoietin, and on which bone markers, osteodensitometry, histology tests were made and the results obtained from the two groups were compared.*

VIII. Discussion and results

In the Discussion section, Assist.prof. Vasileva analyses the obtained results with the expertise of a competent clinician. The discussion of the obtained results is thorough and competently interpreted. The discussion logically follows the structure of the literature review and the own results.

The discussion ends with a very good conclusion, reflecting the fulfilment of the objective and the goals, as well as the prospects for the application of erythropoietin to stimulate bone regeneration in veterinary medical practice.

IX. Conclusions

Based on the obtained results and their discussion, the PhD student formulates **14 conclusions** that reflect the essence of the conducted research on the effect of erythropoietin on the regeneration of flat and tubular bones with critical defects in rats and the possibility of its clinical application in cats with fragmented long tubular bone fractures. I do accept the conclusions thus formulated.

X. Contributions of the dissertation paper.

At the end of the dissertation paper, Assist.prof. Vasileva points out 9 contributions, of which **5 original** and **4 affirmative**, which are indeed of important clinical significance and enrich the existing information in this very interesting and understudied field of veterinary medical orthopaedics and regenerative bone therapy.

I do accept that all contributions - original and affirmative ones - are the personal work of the PhD student.

XI. Recommendation for the practice.

The practical value of the dissertation paper is also expressed in the 4 recommendations for the practice given by the author of the dissertation paper, which could be used by human and veterinary orthopaedists and clinical veterinary surgeons working with companion animals.

XII. Publications related to the dissertation paper.

In connection with the topic of the dissertation paper, three scientific articles have been published in English, all of which with leading author Assist.prof. Vasileva, and in one of them she is an independent author.

It is evident from reference No. 147/19 Dec 2022 from the Central Library of Trakia University, enclosed to the PhD student's documents, that one of the publications has been printed in a journal with Impact rank.

XIII. References.

The 387 references included in the dissertation paper are sufficient in number. The author of the submitted dissertation paper is well informed as far as literature is concerned.

XIV. Self-abstract.

The self-abstract presented for the dissertation paper on “Experimental and clinical studies for assessment of the regenerative potential of erythropoietin on bone recovery” has been precisely written and complies with all the requirements for such a work.

XV. CONCLUSION:

The PhD student has taken into consideration most of the remarks and recommendations made at the meeting of the extended departmental council of the Department of Veterinary Surgery, held on 22 Nov 2022, which contributed to a significant improvement in the quality of the presented dissertation paper.

The issue discussed in the dissertation paper, presented by the **assistant professor RADINA NASKOVA VASILEVA - MINKOVA** on “Experimental and clinical studies for assessment of the regenerative potential of erythropoietin on bone recovery” is of high scientific and applied importance.

Based on the research methods mastered and applied by the PhD student, the correctly conducted experiments, the generalizations, conclusions and contributions made, I do believe that the presented dissertation paper complies with all the requirements of the Law on development of the academic staff in the Republic of Bulgaria, the Rules for implementation of the law on development of the academic staff in the Republic of Bulgaria and the Rules for development of the academic staff at Trakia University, which is why I allow myself to evaluate it **POSITIVELY** and recommend to the Esteemed members of the Scientific jury to vote with full conviction for the award of the **PhD** educational and scientific degree **in the scientific specialty “Veterinary Surgery”**, professional area - **6.4. Veterinary medicine and field of higher education 6. Agrarian sciences and veterinary medicine.**

9 Feb 2023
Stara Zagora

Reviewer:....
/Prof

заличено съгл.
чл. 23 от ЗЗЛД