

СТАНОВИЩЕ

от Проф. Д-р Иван Янков Дечев, д.м.

Началник на клиника по Урология, УМБАЛ “Св. Георги“ ЕАД, Пловдив
Ръководител на Катедра по урология и обща медицина, Медицински Университет,
Пловдив

Относно: Рецензиране на дисертационния труд „Ролята на NGF и BDNF и техните рецептори TrkA , TrkB, p75^{NTR} за възникване и метастазирание на простатния карцином”, представен от доц. д-р Николай Тодоров Евтимов, дм, за присъждане на научна степен „Доктор на медицинските науки“ по научна специалност “Урология“

1. Общо представяне на процедурата и дисертационния труд

Със заповед № Р-109-662 от 14.12.2018 г. на Ректора на Медицински университет – Варна съм определен за външен член на научното жури, а с протокол 1/14.12.2018 г. от заседание на научното жури съм определен да изготвя становище по процедурата. Представеният дисертационен труд е в обем от 231 страници и включва собствени резултати и тяхното обсъждане и списък на научните трудове (публикации и научна активност от участие в международни и национални научни форуми) във връзка с докторската работа. Структурата на дисертацията е класическа, като клиничният материал правилно е стратифициран в две групи в зависимост от оперативния подход – отворена или лапароскопска радикална простатектомия за локализиран простатен карцином. Направено е прецизно и коректно сравнение на имунохистохимичните параметри в двете групи, като в експерименталната част е проучена плътността на експресия на избраните невротрофини и техните рецептори поотделно за различни важни клинични и патологични характеристики на първичния тумор (обем на простатната жлеза, онкологични параметри като патологичен локален туморен стадий, степен на хистологична диференциация по Gleason, стойност на PSA), както и някои антропометрични показатели на пациентите (възраст, тегло, ръст, обиколка на шията, ханша и талията) с диагностична и прогностична стойност. Изводите и приносите са обобщени в края на дисертационния труд и са следвани от списък на използваната литература.

Авторефератът е в обем от 112 страници и отразява в синтезиран вид цялостния дисертационен труд.

2. Актуалност на разработвания в дисертационния труд проблем в научно и научно-приложно отношение

Простатният карцином е в топ десет на злокачествените новообразувания при мъжете. Той е най-често диагностицираният солиден злокачествен тумор и втората по честота причина за ракови обусловена смъртност при мъжете в световен мащаб, което го определя като значим медикосоциален проблем. Натрупаните доказателства в научната литература, както и получените собствени резултати убедително сочат, че експресията на NGF и BDNF и техните специфични TrkA,B рецептори в мастната (перипростатната, периректална) тъкан и плътността на експресия на тези невротрофини в карциномна и бенигна простатна тъкан е прогностичен маркер за типа на хистологична диференциация на тумора и неговата клинична агресивност. Стремехът да се намерят специфични и характерни морфологични характеристики за хистологично типизиране и прогнозиране биологичното поведение на този процес е сложна и предизвикателна задача от десетилетия насам. Познанията в тази насока ще аргументират научно и последващото след локална хирургия на простатен карцином адювантно лечение и ще очертаят перспективата за нови лечебни стратегии и по-специално при кастрат резистентен простатен карцином, които в своята интегралност могат съществено да забавят прогресията на болестта и да подобрят качеството на живот на тази група пациенти и изхода от заболяването. Ето защо намирам темата на дисертационния труд, избрана от доц. Евтимов, за интересна, актуална, практически насочена и същевременно провокативна в научно отношение.

3. Степен на познаване на състоянието на проблема и на литературния материал

Литературният обзор като структура и съдържание заслужава висока оценка и показва отличната осведоменост на автора по изследваните проблеми. Тези познания се основават на 273 литературни източника, преобладаващата част от които са публикувани след 2000 год. В края на литературния обзор доц. Евтимов ясно очертава белите полета по отношение на недостатъчно проучената роля на NGF, BDNF и техните рецептори TrkA, Trk B и p75^{NTR} за развитие на човешкия простатен карцином, експресията на растежните фактори и на съответните им рецептори както в стромата, така и в клетъчните мембрани при човешкия простатен карцином и ролята на перипростатната адипозна тъкан като източник на паракринна сигнализация чрез NGF и BDNF.

Логично от тези заключения следва поставената цел на дисертационния труд – *Да се установи и оцени имунохистохимичната плътност на експресия на невротрофините NGF и BDNF, както и тирозин-киназите им рецептори Trk, (TrkA, TrkB, p75^{NTR}), които регулират стромно-епителните взаимодействия и тяхната фундаментална роля за възникване и прогресия на простатния карцином според pTNM стадия на пациента в перипростатната, предната периректална мастна тъкан и жлезата при пациенти с простатен карцином, и задачите, чрез които да бъде реализирана тази цел.*

На фона на изчерпателна предварителна информация д-р Евтимов логично свързва имунохистохимичната локализация на невротрофините и техните рецептори в простатна (бенигна и малигна) и перипростатни тъкани и взаимовръзката на имунореактивността в зависимост от различни параметри (клинични и патологични) на простатния карцином.

Изказани и потвърдени са хипотезите, че:

- NGF се експресира едновременно в мастната (периректална и перипростатна) тъкан, и силно в епителните и стромни простатни клетки, като тази експресия зависи от стойността на PSA и разпространението на тумора в простатната жлеза, но не се експресира в контролната проба.
- BDNF се експресира само в простатните епителни клетки и слабо в мастната тъкан; експресията е изключително силна в областите с инвазивен простатен карцином, и липсва в жлезите с бенигна простатна тъкан, в простатната строма и контролната проба, което предполага, че плътността на експресия на BDNF е възможен прогностичен фактор за агресивността на тумора.
- BDNF се експресира изключително силно в микросъдовите и глиални тъкани (средният брой на микросъдова експресия на BDNF е 76.8 микросъдове), свързва се с метастазирането на солидните тумори и се определя като негативен предиктивен индикатор.

В изводите изрично е подчертано, че комбинираната оценка между експресията на NGF и BDNF и трите фактора Gleason score, PSA, pTNM показва, че експресията на невротрофините се засилва с покачване на серумните нива на PSA, Gleason score и патоанатомичния стадий, но експресията на рецепторите е различна за NGF и запазва тенденцията си, а за BDNF тя е обратна.

В светлината на тези експериментално доказани зависимости могат съвсем логично да се правят обосновани заключения за клиничната агресивност и прогресията на тумора, а така също и за вероятността за наличие на регионални лимфни метастази, което да аргументира обема на тазовата лимфна дисекция.

Считам определено, че предложеният от доц. Евтимов научен труд, посветен на големите проблеми за ролята на NGF и BDNF и техните рецептори (TrkA, TrkB, p75^{NTR}), е една от първите фундаментални и задълбочени проучвания у нас по модерни за клиничната онкология проблеми и безсъмнено е принос в нашата специализирана медицинска литература. Дисертационният труд е очевидно доказателство, че урологията е не просто занаят, но и развиваща се наука.

4. Съответствие на избраната методика на изследване с поставената цел и задачи на дисертационния труд

Балансираният литературен обзор и проявената компетентност, с която са анализирани получените до сега резултати, са позволили на автора да формулира ясно целта и конкретните задачи на дисертационния труд. Поставените 14 задачи са

съобразени с дефинираната цел и действително спомагат за нейното реализиране. В методично отношение дисертационният труд е изграден правилно. Използваните експериментални методи (комбинация от рутинни хистологични и имунохистохимични методи) са сполучливо подбрани, надеждни (не се получава фалшиво позитивна реакция и не се нарушава структурата на изследваните тъкани) и адекватни на изследователските задачи. Подробните експериментални резултати, намерили място в дисертационния труд, говорят не само за тяхната автентичност, но и за прецизността, с която са разработени методите, което е гаранция за тяхната надеждност и повтораемост от други автори. Прави впечатление и доброто владение на статистическите методи за обработка на данни. Широтата на научните познания, показани от автора, се подчертават и от представения прецизен анализ на взаимовръзката между изследваните растежни фактори и техните рецептори с панел от антропометрични и клинични параметри.

Конструкцията на дисертационния труд до голяма степен улеснява читателите, особено онези, които не са запознати с тематиката на тази дисертация в дълбочина, да осмислят и обобщят за себе си предложената им богата информация. Текстът е написан увлекателно и по възможно най-достъпния и интерактивен начин излага основните постижения в теорията и идеите на автора в една област, която е трудно разбираема за неспециалисти. В този смисъл трудът има не само голяма научна, но и образователна стойност за желаещите да се запознаят и навлязат в тематиката, свързана с морфологичните аспекти на невротрофините и техните специфични рецептори за възникване и метастазиране на простатния карцином.

Експерименталният материал на проучването е достатъчен по обем, добре документиран, което гарантира достоверност на резултатите и извеждане на правилни и сигурни изводи. Намерени и доказани са значителен брой имунохистохимични характеристики, които биха могли да се използват за комплексна оценка на биологичното поведение и прогнозата на простатния карцином при всеки отделен пациент.

5. Приноси на дисертационния труд

Представените от доц. Евтимов експериментални изследвания са плод на дългогодишна научна и публикационна активност на автора в областта на междуклетъчните комуникации като наука и практика. Посочени са 13 приноси, с които съм съгласен. Приносите са коректно стратифицирани като приноси с оригинална стойност в национален мащаб и приноси с потвърдителен характер.

6. Преценка на публикациите по дисертационния труд

В основата на дисертацията са 24 научни труда, публикувани в периода 2012-2018 год, с което са покрити количествените наукометрични показатели (не по-малко от 10 бр. пълнотекстови публикации, реално отпечатани в научни издания) за получаване на научната степен „Доктор на медицинските науки” според Правилника за

развитието на академичния състав в МУ – Варна. Публикациите отразяват същността и комплексния характер на дисертационния труд и подчертават водещата експертна роля на доц. Евтимов в публикуваните изследвания. Има участия в международни и национални научни форуми по урология, дали публичност на резултатите, включени в дисертацията. Забелязани са 15 позовавания на научните трудове на доц. Евтимов, което говори за тяхната научна значимост.

Заключение

Давам висока оценка на представения ми за становище дисертационен труд на доц. д-р Николай Евтимов. Използваните съвременни морфологични методи, извършените сравнителни оценки, анализи на резултатите и направените изводи представят пред мен ерудиран и изграден учен, излязъл извън пределите на тясната специалност на урологията. Дисертационният труд отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав в МУ – Варна. Той съдържа оригинални научни, научно-приложни и приложни резултати, получени с водещата роля на автора.

Въз основа на направения анализ давам **положителна оценка** на разработения дисертационен труд и считам за основателно да предложа **доц. д-р Николай Тодоров Евтимов** да придобие научната степен “Доктор на медицинските науки“ в област на висшето образование 7. “Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1. “Медицина” по научна специалност “Урология”.

11 февруари 2019 год.

Член на научното жури:

(проф. Иван Янков Дечев, дм)