



До Председателя на научното жури
Назначено със Заповед № Р-109-141/09.04.2024 г.
на МУ– Варна

СТ А Н О В И Щ Е

от доц. д-р Ваня Славчева Попова, дм
Началник на Клиника по клинична хематология
УМБАЛ „д-р Георги Странски“ - Плевен

Относно: Дисертационен труд на тема „Биомаркери за оценка на костната болест при мултиплен миелом“ разработен от д-р Владимир Тодоров Геров, МУ „проф. д-р П. Стоянов“ - Варна, за получаване на ОНС „Доктор“, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма “Хематология и преливане на кръв“

Научен ръководител: проф. д-р Илина Димитрова Мичева, д.м.

На основание Правилника за условия и процедури по придобиване на ОНС и заемане на академични длъжности в МУ-Варна, както и въз основа на Заповед № Р-109-141/09.04.2024 г. на Ректора на МУ Варна съм определена за външен член на научното жури. На проведеното първо заседание на научното жури съм предложена и избрана да изготвя становище. (протокол №1/12.04.2024г.). Всички етапи на Процедурата са спазени и съобразени с изискванията на ЗРАС в Р. България и Правилника за прилагането му в МУ – Варна. Представени са следните документи:

- Дисертационен труд- електронен и хартиен носител
- Автореферат- електронен носител
- Списък и копия на публикации и доклади свързани с дисертацията -електронен носител

Представяне на докторанта:

Д-р Владимир Тодоров Геров завършва медицина към МУ-Варна през 1988г. Хронологично проследено професионалното израстване на докторанта преминава през позициите лекар-терапевт към Бърза медицинска помощ, семеен лекар към ДКЦ гр. Шумен,

до 1992г., когато започва работа към Клиниката по Хематология на УМБАЛ „Света Марина“ Варна. От 2014г. д-р Геров е преназначен към обособеното към Клиниката по Хематология Отделение по трансплантация на стволови клетки.

През 1995г. д-р Геров придобива специалност по вътрешни болести, две години по-късно и специалност по Клинична хематология. През 2006г. завършва второто си висше образование по магистърска програма „Здравен мениджмънт“ към МУ-Варна и е дипломиран магистър по Здравен мениджмънт. Провел е специализации в хематологично и трансплантационно отделение във Франция, Хърватия и Германия. От 2017г. д-р Геров е хоноруван асистент към Втора катедра по Вътрешни болести, УС по Хематология, МУ Варна. Д-р Владимир Геров е член на БЛС, Българското научно дружество по хематология и Европейското сдружение по костно-мозъчна трансплантация. Владее писмено и говоримо френски и английски език.

Актуалност на тематиката на дисертационния труд:

Множественият миелом принадлежи към групата на зрялоклетъчните В-неоплазии. Характеризира се с малигнена пролиферация на плазматични клетки в костния мозък и производство на моноклонални антитела или части от тях. Не рядко един от поводите за идентифициране на заболяването сред богатата палитра от пролиферативни нарушения на плазматичните клетки е клинично изявената костна болест. Патобиохимичните механизми задвижващи абнормното костно ремоделиране са обект на интензивни проучвания предвид сериозните усложнения влияещи качеството на живот на пациентите с множествен миелом. Познавайки се на твърдението, че „тежестта на костната болест е пропорционална на туморната маса и броят на остеолитичните костни лезии“, докторантът е изградил работна хипотеза в основата, на която е заложено динамично проследяване на серумните биомаркери склеростин, Dkk-1, sRANKL, остеопонтин, периостин и възможността последните да бъдат приложени в клиничната практика като предиктивни фактори свързани с протичане на заболяването и ефекта от провежданото лечение.

В раздела **литературен обзор** докторантът е направил задълбочен преглед на научния проблем. Представени са актуални данни за честотата на заболяването и наблюдаваната тенденция за намаляване на смъртността в световен мащаб като резултат от въвеждането на нови високоефективни терапевтични режими. Кратко и ясно са очертани сложните молекулярни взаимодействия между миеломните клетки и костно-мозъчното обкръжение, ролята на някои познати и някои недостатъчно проучени протеини в процесите на костното ремоделиране. Като обобщение на литературния обзор докторантът е посочил нарастващата необходимост от обогатяване на познанията свързани с „изясняване ролята на различни молекули, участващи в регулацията на остеокласти, остеобласти и остеоцити и възможността

да бъдат използвани в клиничната практика за мониториране на миеломната костна болест и ефекта от провежданото лечение“.

Целта на дисертацията е ясно формулирана “Да се оцени ролята на костните биомаркери склеростин, Dkk-1, sRANKL, остеопонтин и периостин за развитие на костната болест при новодиагностицирани пациенти с множествен миелом и проследи тяхната динамика в хода на провежданото лечение“. За реализирането ѝ докторантът си е поставил 8 конкретни задачи.

В проучването са включени общо 74 лица, от които 41 новодиагностицирани пациента с множествен миелом и контролна група от 33 здрави доброволци. В раздела методи ясно са описани етапите на проучването. За реализиране на поставената цел и свързаните с нея задачи, докторантът е използвал стандартни диагностични лабораторни и образни методи, целотелесна ниско-дозова компютърна томография за оценка на костното увреждане и специфичен имуносорбентен анализ (ELISA) за изследване на костните биомаркери (склеростин, Dkk-1, sRANKL, остеопонтин, периостин). В табличен вид е представена аналитичната надеждност на метода за всеки един от изследваните биомаркери. За статистическата обработка на данните са използвани програмите GraphPad Prism, v. 8.0.2 for Windows, USA и IBM®SPSS® Statistics v.23. Умело са приложени адекватни методи за анализ и съпоставка на променливи.

Резултатите са представени систематизирано и изчерпателно в таблици, фигури, графики и следват последователността на поставените задачи. Анализирана е връзката между демографски, клинично-лабораторни характеристики и костните биомаркери (склеростин, Dkk-1, sRANKL, остеопонтин и периостин) в контролна и пациентска група. Потвърдена е асоциацията между потиснатата остеобластна активност в костния мозък, серумните нива на Dkk-1 и склеростин при нелекувани пациенти с множествен миелом. Подобни резултати са докладвани и за sRANKL, остеопонтин и периостин, повишената остеокластна активност и напредналият стадий на заболяването. Според данните на автора серумните концентрации на биомаркерите sRANKL, OPN и PON са динамични и се променят дори при минимални костни увреди, наблюдавани при активно заболяване. На база собствени резултати докторантът потвърждава значението на костните биомаркери като релевантни серумни маркери, отразяващи ефекта от приложеното лечение и предиктивната им роля за изхода на заболяването. Въз основа на проведените ROC-анализ и логистичен регресионен анализ авторът потвърждава високата диагностична надеждност на серумните биомаркери Dkk-1, sRANKL, остеопонтин склеростин и периостин и възможността последните два да прогнозира прогресия на миеломната костна болест.

В раздел **дискусия** докторантът аргументирано е обсъдил получените резултати, като ги е съпоставил с резултатите и данните на други авторски колективи. Липсата на различия в

серумните нива на Dkk-1 и Scl в зависимост от демографските характеристики, авторът логично обяснява с факта, че по-голяма част от участниците в проучването са във физиологична менопауза, а възрастовия диапазон и за двете групи е значително по-тесен в сравнение с този цитиран от други източници. В съответствие с данните на други авторски колективи са установени завишени серумни нива на sRANKL и PON при пациенти с нелекувана мисломна болест. Безспорно при липсата на проучвания върху връзката между костномозъчната инфилтрация от плазматични клетки и инхибиторите на Wnt сигналния път (Scl и Dkk-1), докладваните резултати обогатяват познанията за заболяването. Обсъдена е чувствителността на образните методи за визуализиране на костните увреждания при пациенти с MM и ограничената им роля при оценка на терапевтичния ефект.

Съществено достойнство на дисертационния труд са формулираните изводи и приноси с приложен и оригинален характер, които отразяват същността на научната разработка.

Книгописа включва 424 източника от които един на български колектив.

Част от резултатите авторът е публикувал в две реферирани списания с общ импакт фактор 9.7. Резултатите са докладвани на 5 научни форума, три от които извън страната ни.

Авторефератът е изготвен съобразно изискванията.

В заключение, представеният дисертационен труд на д-р **Владимир Геров** отговаря на изискванията на **Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника за неговото приложение и Правилника на МУ- Варна за присъждане на ОНС „доктор“.**

Убедено давам своята положителна оценка на д-р Владимир Геров и смятам, че той е изграден професионалист, притежава необходимите квалификации и компетентност за самостоятелна научна дейност. Предлагам на колегите от Научното жури да гласуват „за“ присъждането на образователната и научна степен „доктор“ на д-р Владимир Геров.

20.Май.2024г

Изготвил становището:

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679