

СТАНОВИЩЕ

ПО КОНКУРС ЗА ОНС „ДОКТОР“

**В МУ-ВАРНА, КЪМ КАТЕДРА „ОБЩА И КЛИНИЧНА ПАТОЛОГИЯ,
СЪДЕБНА МЕДИЦИНА И ДЕОНТОЛОГИЯ“, ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**

От Доц. д-р Силвия Николаева Генова, д.м.

Катедра „Обща и клинична патология“

МУ-Пловдив

на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен **“Доктор”**
протокол No 46/29 .09.2025 г.

професионално направление: Медицина, 7.1

докторска програма: „Патологоанатомия и цитопатология“, шифър 03.01.03

Автор: Д-р Пламен Петров Василев,

Форма на докторантурата: редовна докторантура;

Катедра: „Обща и клинична патология“, МУ-Пловдив

**Тема: АПОПТОЗА И НЕКРОПТОЗА ПРИ БАЗОЦЕЛУЛАРЕН И СПИНОЦЕЛУЛАРЕН
КАРЦИНОМ НА КОЖА;**

Научен ръководител: Проф. д-р Мария Ангелова Цанева, д.м.н.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Чл. 70 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна; Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна и включва всички необходими документи.

Д-р Пламен Петров Василев е роден на **13.10.1974 г.** в гр. Бургас. Придобива магистърска степен по Медицина през 2000 г. Медицински университет гр. София. Специализира Обща и клинична патология от 2013 – 2017 г. в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, УМБАЛ Св. Марина – Варна.

От **11.2021 – 10.2025 г.** е зачислен по Докторска програма „Патологоанатомия и цитопатология“ към Катедрата по Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна.

Д-р Василев придобива специалност по Обща и клинична патология през 2019 г, свидетелство за призната специалност № 4091, Серия МУВ № 022569, Медицински Университет „Проф. Д-р П. Стоянов“, гр. Варна.

Общият професионален трудов стаж на д-р Василев в катедрата е 4 години.

Академично Кариерно развитие: Представени са само обучителни курсове.

Придобива магистърска степен по Здравен Мениджмънт 2015 г. Рег № 2015009.

Владее английски език, добро ниво.

2. Оценка за личното участие на докторанта в дисертационния труд

Темата на дисертационния труд е актуална и не повтаря други проучвания у нас във връзка с апоптозата и некроптозата при Базоцелуларен (БЦК) и Плоскоклетъчен карциноми (ПКК) на кожата.

Дисертационният труд съдържа 141 стандартни страници и е онагледен с 66 таблици и 35 фигури. Литературната справка включва 335 литературни източника, от които 6 на кирилица и 329 на латиница.

Карциномите на кожата с произход от епидермиса са два основни хистологични типа: Базоцелуларен (БЦК) и Спироцелуларен или Плоскоклетъчен карциноми (ПКК), които заедно представляват 99% от злокачествените епителни тумори. От тях БЦК представлява 2/3 от всички неопластични заболявания на кожата.

Въведението представя проблемите свързани с меланомни и немеланомни карциноми на кожата, етиология, патогенеза и основните терапевтични методи, като умело насочва към нерешените научни, диагностични и прогностични проблеми по тематиката.

Д-р Василев показва обстойно познаване на състоянието на проблема и използва творчески литературния материал, като прави литературен обзор върху 54 страници.

Докторантът представя подробно епидемиологията на БЦК и ПКК, като разглежда разпространението и честотата в различни страни, разпространението по пол, възраст, локализация и рискови фактори, като УВ лъчение, фотосенсибилизиращи лекарства, арсен, имунодефицитни състояния. Появата на БЦК в зони по-малко изложени на слънчева светлина показва наличието на генетични и молекулярни фактори участващи в етоипатогенезата. Дисертантът разглежда сигналните пътища на Sonic Hedgehog, Hippo-YAP, наследствеността, редки генетични синдроми свързани с БЦК и Бета човешки папиломен вирус, CDKN2A ген, NOTCH1 и NOTCH2 междуклетъчни сигнални пътища, p53, TP63 и други модифицирани гени при ПКК. Прави впечатление подробното изучаване на молекулярните механизми, като фактор за развитието на кожните карциноми. Обзорът е онагледен с 10 адаптирани фигури, представящи сигналните пътища.

Морфологична характеристика, стадиране, прогностични и предиктивни хистологични параметри при БЦК и ПКК са разгледани подробно на 23 страници.

Д-р Василев разглежда в обзора различните форми на клетъчна смърт с морфологични белези на некроза, която се регулира по програмиран начин чрез определени пътища за сигнално предаване. Обяснява подробно ролята на Caspase-3 в туморния процес и отбелязва, че Caspase-3 е една от най-важните молекули в апоптозната каскада, но връзката между тъканната експресия и прогностичното ѝ значение при различните неоплазми е доста противоречива и неясна.

Литературният обзор включва епидемиология и социално значение на БЦК и ПКК карциноми, формите на програмирана некротична клетъчна смърт, некроптозата, която прилича по механизъм на апоптозата и има морфологично сходство с некрозата и сигналните пътища медиранни главно от Receptor Interacting Serine/Threonine Kinase 1 (RIPK1), Receptor Interacting Serine/Threonine Kinase 3 (RIPK3) и Mixed Lineage Kinase Domain Like Pseudokinase (MLKL). Преминаването на некроптотичните сигнални компоненти през ядрото е механизъм за регулиране на образуването на цитозолна некрозома и форма на регулиране на некроптотичната клетъчна смърт. Инхибирането на клетъчната смърт е отличителен белег на малигнените тумори. Обсъдена е некроптозата при различните видове злокачествени заболявания, гърда, бъбрек, простата, което показва една впечатляваща приемственост и развитие на проучванията в Катедрата по патоанатомия на МУ Варна.

В заключение се поставя акцент върху терапевтичното поведение, което включва оперативна интервенция, таргетна, лъче- и химиотерапия, водещи до индуциране на апоптоза, естествен процес на програмирана клетъчна смърт, който елиминира туморните клетки. Докторантът набляга, че при невъзможност за индуциране на апоптоза поради вродена или придобита резистентност, трябва да се търсят алтернативни пътища за клетъчна смърт с участието на Caspase-3, RIPK3 и механизмите чрез които те предизвикват апоптоза и некроптоза при злокачествените тумори. Проучванията ще допринесат за определяне на предиктивната им стойност и разработване на нови терапевтични стратегии.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ:

Целта е формулирана ясно и точно, а именно да се проучи имунохистохимичната експресия на маркера за апоптоза Caspase-3 и маркера за некроптоза Receptor-interacting kinase 3 (RIPK3) при пациенти с Базоцелуларен и Плоскоклетъчен карциноми на кожата и да се определи предиктивната им стойност.

Първите четири задачи проучват клиничко-морфологичните характеристики на пациентите, с БЦК и ПКК и ИХХ експресията на Caspase-3, както и връзката с клиничко-морфологичните показатели. Задачи от 5 до 7 проучват нивото на имунохистохимичната

експресия на RIPK3 в туморната тъкан на БЦК и ПМК и връзката с клинично-морфологичните показатели.

В проучването са включени общо 91 пациенти, от които 46 са с БЦК на кожата и 45 с ПМК на кожата. Използваният в проучването материал е достатъчен за получаване на статистически достоверни резултати. При всички изследвани пациенти е проведено радикално хирургично отстраняване на тумора на кожата и е определено нивото на имунохистохимична експресия на Caspase-3 и RIPK3.

Изследването е проведено в Катедрата по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология към Медицински университет-Варна и Диагностично-консултативен център „Света Марина“ ЕООД-Варна. Методите на изследването са съвременни и тяхното отчитане, описание и коментари показват, че дисертантът умело си служи с тях.

Ясно и точно са определени критериите на стадиране, степен на диференциация и молекулярна класификация на туморите. Определени са *TNM – стадия*, *Тумор инфилтриращите лимфоцити*, *Съдовата инвазия (LVI)*, *перинеуралната инвазия (PNI)* и *площта на некрозата*. Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. За статистическия анализ на данните е използван специализиран за статистически анализ софтуерен пакет STATISTICA (StatSoft Inc, USA, STATISTICA Manual (Data analysis software system), Version 13.0, 2022). Графиките са построени в Microsoft Excel for Windows.

Статистическата обработка на материалите е много добра, което дава достоверност на получените резултати.

Глава Резултати и Обсъждане са представени на 40 стандартни страници.

Получените от изследванията резултати, са добре обяснени, коректно описани, логически подредени и придружени от добре структурирани таблици, фигури и снимки. Качеството на снимковия материал е добро.

По поставената задача на дисертационния труд са определени цитоплазмената и ядрена експресия на Caspase-3 и RIPK3 в туморната тъкан на БЦК и ПМК. Сравнителният анализ на цитоплазмената експресия на Caspase-3 и RIPK3 е направен в зависимост от възрастта на пациентите, хистологичния вид на тумора, Т-стадия на туморите, локализация, пол, туморна и нетуморна тъкани, площта на некроза и TILs при БЦК и ПМК.

Правилният избор на използваните статистически методи допринася за коректността на направените изводи. Всеки резултат е придружен с обяснение и статистически корелации.

Обсъждане на резултатите е структурирано съобразно формулираните задачи. Направен е паралел между данните в литературните източници, световния опит и постигнатите собствени резултати. Обсъждането е на много добро ниво, с ясен и точен научен и статистически език и стил.

От резултатите са формулирани 16 извода, 2 приноса с оригинален характер и 8 научни приноса с практическо-приложен характер. Изводите са въз основа на статистическата корелация на изследваните случаи и практическата интерпретация на резултатите според поставените задачи. С намаляване диференциацията на ПКК се увеличава цитоплазмената и нуклеарна експресия на маркера за апоптоза Caspase-3. Най-значителен от резултатите е, че ПКК, предполагат активна апоптотична форма на клетъчна смърт, която може да бъде индуцирана след прилагане на химио- и лъчетерапия. Оценена е цитоплазмената и нуклеарна експресия на RIPK3 при рисковите групи на БЦК, като се установява че цитоплазмената и нуклеарна експресия на RIPK3 при БЦК е по-висока при тумори с некроза и изразена инфилтрация на тумора от TILs. Резултатите подкрепят наличието на активен некроптотичен път на клетъчна смърт, който може да се индуцира от приложената терапия.

Публикации и личен принос на докторанта. Д-р Василев е представил две пълнотекстови статии в национално реферирано издание по темата на дисертацията.

От така представения дисертационен труд, считам, че д-р Василев самостоятелно е разработил темата, а показаните резултати го определят като отговорен и последователен колега, който много добре борави с научните източници и факти, умее да анализира, съпоставя и обобщава получените резултати, има аналитично и практично мислене. Видно е, че д-р Василев показва последователност и желание да работи в областта на науката и да се развива в избраното професионално направление.

Автореферат

Авторефератът е написан на 92 страници и е изработен според изискванията, включва основни части на дисертационния труд, необходимия обем таблици, фигури и снимки. Съдържанието на автореферата дава отлична представа за цялостния дисертационен труд и отразява основните резултати, изводи и приноси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение искам да кажа, че в представения ми дисертационен труд докторантът проучва за първи път в нашата страна некроптозата, ядрената и цитоплазмена експресия на Caspase-3 и RIPK3 при БЦК и ПКК, и прави обширен анализ на експресията на маркерите за некроптоза и апоптоза в туморните клетки съобразно хистологичния вид на тумора, Т-стадия на туморите, локализация, пол, туморна и нетуморна тъкани, площта на некроза и TILs. Направеното проучване *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Предоставените материали и дисерта-

ционни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ.

Въз основа на гореизложеното считам, че дисертацията на д-р Пламен Петров Василев представлява напълно завършен научен труд и давам своята положителна оценка като гласувам 'За' присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Пламен Петров Василев. Призовавам останалите членове на почитаемото научно жури също да гласуват положително.

10. 11. 2025 г.

Пловдив

Изготвил становищ

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

Доц. д-р ~~Силвия Николаева~~ Генова, д.м.