

Становище

от

Проф. д-р Илко Георгиев Бакърджиев, д.м.

Ръководител УС „Медицински Козметик“, Медицински колеж, Медицински
Университет- Варна

върху дисертационния труд на д-р Пламен Петров Василев, на тема "Апоптоза и некроптоза при базоцелуларен и спиноцелуларен карцином на кожа", за присъждане на научно- образователната степен „доктор“, по научната специалност „патологоанатомия и цитопатология“.

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

Със заповед № Р-109-427/06.10.2025 на Ректора на МУ-Варна съм избран за член на научното жури, а на основание протокол №1/14.10.2025 г. съм определен да изготвя становище, по процедура за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ на д-р Пламен Петров Василев, докторант в редовна форма на обучение, към катедрата по “Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология”, МУ-Варна. Представеният комплект документи е в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, правилника за приложението му и правилника за развитие на академичния състав в Медицински Университет Варна.

Злокачествените заболявания на кожата са хетерогенна група тумори, които могат да бъдат от меланоцитен и немеланоцитен произход, неблагоприятна прогноза и увеличаваща се честота в световен мащаб. Карциномите на кожата с произход от епидермиса са два основни хистологични типа (базоцелуларен и спиноцелуларен или плоскоклетъчен карцином). Рискови фактори за развитието на тези тумори са пациенти с първи и втори фототип кожа, слънчеви изгаряния особено в детството, продължителна употреба на фотосенсибилизиращи субстанции, генетични и соматични мутации, наследствени фактори, имunosupресия, особености на околната среда. Терапевтичното поведение при тези неоплазми включва оперативното им отстраняване, таргетна лъчетерапия и химиотерапия. Последните две терапии индуцират апоптоза, естествен процес на програмирана клетъчна смърт, чрез което се осъществява отстраняване на туморните клетки. Понякога индуцирането на апоптоза не е възможно поради вродена или придобита резистентност на тези тумори. Най-манифестният белег на ранните и късните етапи на апоптозата е активиране на цистеинови протеази (каспази). Некроптозата е сравнително нова форма на клетъчна смърт, която се стимулира чрез класическите рецептори на клетъчната смърт, идентични с тези на външния път на апоптозата. Тя обединява морфологичните характеристики на некрозата и част от молекулярните регулаторни механизми на апоптозата. Медирирана е от фамилията на рецептор взаимодействащите протеин кинази-RIP: RIP1 и RIP3, които

участват във формирането на комплекс наречен некрозома, където чрез каскадно фосфорилиране и конформационни промени се повлиява пермеабилитета на клетъчната мембрана. Индуцирането на некроптоза при дефектна апоптоза е потенциална терапевтична стратегия. Освен клиничните и хистологични критерии за прецизната диагностика на новообразуванията все повече се търсят маркери, които още повече са от значение за ранната диагноза и успеха от лечението и прогнозата на тези заболявания, като всички проучвания посредством съвременни методи са актуални и напълно научна обоснована необходимост за нашата страна. Подробното изследване на експресията на Caspase-3 и RIPK3 при пациенти с базоцелуларен (БЦК) и плоскоклетъчен карцином (ПМК) за в бъдеще могат да бъдат използвани като мощни диагностични и прогностични инструменти.

Структура, характеристика и оценка на дисертационния труд:

Представеният дисертационен труд е написан на 139 стандартни машинописни страници разпределени както следва: съдържание и съкращения 8 стр., въведение 2 стр., литературен обзор- 54 стр., цел и задачи- 1 стр., материал и методи- 5 стр., резултати и обсъждане- 43 стр., заключение- 1 стр., изводи- 1 стр., приноси-1 стр. Огледен е с 66 таблици и 35 фигури. Литературната справка съдържа 355 литературни източници, 6 на кирилица и 349 на латиница.

В **литературният обзор** са описани епидемиологични, рискови фактори за възникване на базоцелуларният (БЦК) и плоскоклетъчният карцином на кожата (ПМК). Разгледани са основните сигнални пътища през ембрионалния период на развитие на кожата. Обърнато е специално внимание на наследствените, генетичните фактори и соматични мутации в туморогенезата. Представени са морфологични характеристики, стадиране, прогностични и предиктивни хистологични параметри на БЦК и ПМК. Направен е преглед на различните видове клетъчна смърт - апоптоза, некроптоза, молекулярните им механизми и ролята им в туморния процес. Литературният обзор е изграден на базата на голям обем литература и отразява отлично познаване на изследваната проблематика от докторанта.

Целта на дисертационния труд е ясно и точно дефинирана. За нейното изпълнение са поставени 7 правилно формулирани задачи.

Материал и методи са методологично правилно разработени върху достатъчен клиничен контингент. Настоящото проучване е ретроспективно и са включени 91 пациенти, 46 с базоцелуларен карцином на кожата и 45 с плоскоклетъчен кожен карцином за периода 2015 - 2021 г. Туморите са хирургично отстранени и е определено нивото на имунохистохимична експресия на Caspase-3 и RIPK3 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase). Използвани са различни критерии за категоризиране на всеки параметър- локализация, хистологичен тип на тумора, TNM- стадиране, тумор инфилтриращи лимфоцити, съдова и периневрална инвазия. Като специфични методи на изследване са използвани индиректен имунопероксидазен метод за имунохистохимичен анализ с помощта на mini KIT high Ph DAKO K8024.)

Приложени са следните методи на статистически анализ: дескриптивен статистически анализ, тест на Стюdent за две независими извадки, дисперсионен анализ (ANOVA). 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. Методите на изследване са подбрани съобразно поставените задачи и са много добре прегледно описани и информативни.

Резултатите и обсъждане

Резултатите от изследванията са подробно обяснени, систематизирани, онагледени прецизно, статистически потвърдени и представени в таблици и фигури. Те дават ясен отговор на поставените задачи. Проучени са клинично - морфологичните характеристики на пациентите с базоцелуларни и плоскоклетъчни карциноми. Докторанта провежда сравнителен анализ между средните стойности на експресия на Caspase-3 в туморната тъкан и съседната нетуморна тъкан при пациенти с БЦК и ПМК. Установява, че Caspase-3, маркерът за апоптозата се експресира в еднаква степен в туморната и нетуморна тъкан на БЦК, изследва цитоплазмена и нуклеарна експресия на Caspase-3, в туморната и в нетуморната тъкан при ПМК като в цитоплазмата на туморните клетки нивото на Caspase-3 е повишено. Повишеното ниво може да означава, че апоптотичният път е активен при ПМК. Цитоплазмената и нуклеарна експресия на Caspase-3 в туморната тъкан на БЦК и ПМК не се влияят от възрастта и пола на пациентите. Получените резултати показват обратна зависимост между цитоплазмената и нуклеарна експресия на Caspase-3 и диференциацията на ПМК. С намаляване на диференциацията на тумора, експресията на Caspase-3 се увеличава. Доктор Василев установява, че при БЦК и ПМК цитоплазмената и нуклеарна експресия на RIPK3 са в права корелационна зависимост от Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs). Високата експресия на антиятлото е асоциирана с по-висок интензитет на TILs в туморната тъкан. Получените резултати са в подкрепа на схващането за имуногенните свойства на некроптозата, защото маркера за некроптоза RIPK3 е повишен при двата карцинома на кожата, когато интензитета на TILs е най-висок. Отлично са съпоставени получените данни, с известните от използваните литературни източници. Подробно са цитирани по-големи проучвания и опита на други изследователи, като резултатите им са сравнени и обсъдени със собствените резултати. Обсъждането на резултатите е изчерпателно.

Формулирани са 16 на брой **изводи**, които дават представа за извършената научна и изследователска работа във всички етапи на проведените проучвания. **Приносите** са разделени на научни приноси с оригинален характер (2 бр.) и научни приноси с практически приложен характер (8 бр.). Принципно приемам посочените от кандидата приноси. Във връзка с дисертационния труд са представени две

пълнотекстови публикации в български научни списания. Авторефератът отразява структурата и основните елементи на дисертационния труд.

Заклучение:

Представеният дисертационен труд на д-р Пламен Петров Василев е оригинален и актуален по своето съдържание и интерпретация, методологично правилно разработен, с голям брой проведени изследвания. Той напълно покрива критериите на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, правилника за приложението му и правилника за развитие на академичния състав в Медицински Университет Варна, за получаване на научно-образователната степен „доктор“ по научната специалност *патологоанатомия и цитопатология*. Проведените проучвания са с научна и практическа насоченост, дават отговор на поставените задачи и предоставят нова информация за изразеността и локализацията на експресията на Caspase-3 и RIPK3 в базоцелуларен и плоскоклетъчен карцином на кожата. Изтъкнатите достойнства и приноси ми дават основание да гласувам положително и убедено да го препоръчам за позитивна оценка на уважасмите членове на специализираното научно жури.

гр. Варна

12.11.2025 г.

Проф. д-р Илко Бакърджиев, д.м.

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