

РЕЦЕНЗИЯ

От: проф. д-р Антон Божидаров Тончев, д.м.н. – ръководител на катедрата по анатомия и клетъчна биология, Медицински Университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

Върху: научен труд за присъждане на научна степен „доктор на науките“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Урология“, на тема „Ролята на NGF, BDNF и техните рецептори TrkA, TrkB и p75NTR за възникване и метастазиране на простатния карцином“

Кандидат: Доц. д-р Николай Тодоров Евтимов, д.м., УС „Урология“, Катедра по Хирургически болести, Факултет по Медицина, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр.Варна.

С Решение от заседание на Факултетния съвет на Факултета по Медицина №16/10.12.2018г. и Заповед на Ректора на Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов"-Варна № Р-109-662 от 14.12.2018г., съм определен за член на Научно жури във връзка със защита на дисертационен труд с автор доц. д-р Николай Тодоров Евтимов, д.м, за придобиване на научна степен „доктор на науките“. С Протокол 1/14.12.2019г. от заседание на Научното Жури съм определен да изготвя Рецензия на дисертационния труд.

I. Биографични данни за доц. д-р Николай Евтимов, д.м.

Николай Тодоров Евтимов е роден на 21 май 1960г. в гр. Варна. Завършил е средното си образование в гр. Варна, в периода от 1975г. до 1978г. Николай Евтимов е приет и следва медицина в Медицински Университет-Варна (тогава ВМИ-Варна) в периода от 1978г. до 1984г. След получаването на магистърска степен по Медицина работи като общо-практикуващ лекар в болницата на гр. Тутракан като хирург, и последователно е определен за завеждащ отделение и директор на същата болница, до 1995г. След 1995г. д-р Евтимов се прехвърля в гр. Варна, където работи като пластичен хирург в Клиниката по изгаряне и пластична хирургия на ВМА – Варна (до 31 март 2000г.). От 1992г. д-р Евтимов е специалист по „Хирургия“, а от 1998г. – и по „Урология“. След 2000г. работи като АИП по Хирургия и Урология, от 2005г. - като уролог в МБАЛ “Св.Анна“- Варна, а от 2006г. – в Университетска клиника по Урология в Хале-Витенберг, Германия. Д-р Евтимов специализира в България и в чуждестранни клиники, както следва:

- 2007г. - Лапароскопска и мултиорганна експлантация и бъбречна трансплантация - гр. Хале, Германия;
- 2010г. - Роботна хирургия - гр. Плевен;
- 2010г. - Роботизирана хирургия в гр. Клуж-Напока, Румъния;
- 2010г. - Университетска клиника по Урология и Андрология – гр. Залцбург Австрия;
- 2011г. - Университетска клиника по Урология и Андрология – гр. Залцбург Австрия;
- 2018г. - Роботизирана хирургия в Университетска клиника по Урология, Андрология и Трансплантология - гр. Хале, Германия.

През 2013г. защитава дисертация на тема „Системен възпалителен отговор при лапароскопска и класическа радикална простатектомия при карцином на простатната жлеза. Хирургическо и функционално сравнение“. С това д-р

Николай Евтомов придобива ОНС „Доктор“ по научна специалност „Урология“. През същата 2013г. д-р Евтомов започва преподавателска дейност като хонорован асистент към МУ – Варна. През 2015г. година е избран за редовен асистент, а от 2017г. е доцент към Катедрата по хирургически болести, Факултет по Медицина на МУ - Варна.

Николай Евтомов владее писмено и говоримо руски, немски, английски и френски език.

Резюме: Общо за кариерата си, доц. Николай Евтомов има повече от 35 години клинична и научна работа, включително и пет години преподаване, по Урология.

II. Общи данни за дисертационния труд на доц. Николай Евтомов

Дисертационният труд на доц. Евтомов се простира върху 212 стандартни печатни страници (без да се включва библиографията). Дисертацията е разделена на следните части:

1. Използвани съкращения
2. Увод
3. Литературен обзор
4. Цел и задачи
5. Материал и методи
6. Резултати
7. Обсъждане
8. Изводи
9. Заключение
10. Справки за приносите на дисертационния труд
11. Публикации във връзка с дисертационния труд
12. Списък на участия в национални и международни прояви
13. Библиографска справка

Получените данни и направените анализи са онагледени с 58 фигури и 44 таблици. Библиографската справка съдържа над 200 заглавия от български и чуждестранни автори.

III. Оценка на актуалността на темата

Карциномът на простатата е най-честата урологична малигненост и е сред най-честите неоплазми при мъжете. Изясняването на механизмите на туморигенеза на простатния карцином би имало широко приложение в диагностиката и лечението на това заболяване. Важна роля в простатната онкогенеза играе паракринната сигнализация между стромалните и епителните клетки на простатната жлеза. Част от тези междуклетъчни взаимодействия се опосредстват от фамилията сигнални молекули, наречени „невротрофини“ заради ефектите си върху нервната система, където първоначално са открити. Поради голямата си биологична активност, невротрофините представляват изключително мощни регулатори на процесите на клетъчно делене и диференциация във всяка една система, в която действат. Невротрофините включват няколко лиганда и техните рецептори. Сред лигандите са Nerve growth factor (NGF), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Neurotrophin-3 (NT3), NT4/5. Рецептори са TrkA, TrkB, TrkC и общият рецептор за всички невротрофини, известен като p75NTR. Представеният дисертационен труд се концентрира върху два от лигандите (NGF и BDNF) и техните рецептори (TrkA, TrkB и p75NTR) в контекста на простатния карцином. Към момента все още не се знае достатъчно за ролята на невротрофините за този рак и изследванията в тази насока могат да хвърлят светлина върху това онкологично заболяване.

Заключение: оценявам темата, избрана от дисертанта като изключително актуална.

IV. Оценка на Увод и Литературен обзор

Уводът ясно мотивира необходимостта от изследвания в областта на дисертационния труд. В резюме са разгледани основни научни данни към момента по темата и наличието на празни полета, които заслужават оригиналните научни изследвания и анализ на автора. Литературният обзор, разпрострян върху 55 стандартни страници, показва добрата информираност на дисертанта относно наличните литературни източници по темата за невротрофините и техните рецептори, и тумorigенезата на простатния рак. Фактът, че в библиографията са цитирани над 200 източника (много от тях – от последните години) сам по себе си е показателен за необходимостта от справяне с една **информационна лавина по време на работата по дисертацията** - нещо, което, по мое мнение, доц. Евтимов успешно е постигнал.

V. Оценка на поставените Цел и Задачи

Целта и задачите са ясно формулирани. Основната цел е предоставяне на връзка между имунохистохимичната изява на невротрофините NGF и BDNF, и техните рецептори (TrkA, TrkB и p75NTR) при простатния карцином и корелацията им с редица клинични показатели. Задачите детайлно представят стъпките за постигането на избраната цел. **Предвид представените методики, оценявам целта като изпълнима.**

VI. Оценка на използваните методи

Ясно са представени включващите и изключващите критерии при подбора на

пациенти, методите на морфологичен и лабораторен анализ на пробите, статистическата оценка на данните.

Заключение: Материалите и методите са изключително детайлно описани, по начин, който да позволи експериментите да бъдат повторени от независими изследователи.

VII. Оценка на представените резултати

Резултатите се простират върху 73 стандартни страници, онагледени с 58 фигури и 44 таблици. Фигурите са с много добро качество и ясно визуализират тезите на дисертационния труд. Осъществен е анализ на локализацията и експресията на основните невротрофини лигандите NGF и BDNF, и на техните рецептори (TrkA, TrkB и p75NTR) в паренхимните и стромалните клетки на простатната жлеза при карцином и доброкачествена хиперплазия. **От особена новост е локализацията на невротрофини и техни рецептори в перипростатната мастна тъкан.** Подобен анализ е нов световен мащаб и съдържа в себе си сериозен потенциал за разкриването на нови механизми на развитието на простатния рак.

Данните от експресията са корелирани с клинично-лабораторни показатели, като тегло на простатната жлеза, плазмената концентрация на простат-специфичен антиген (PSA), индекс за телесна маса, с клиничното стадиране (TNM и Gleason score) на тумора. Данните на автора показват, че разликите в невротрофиновата експресия за невротрофини в различни зони на простатния карцином и перипростатните тъкани допринася за по-точната диагноза, особено при сложни за решаване случаи. Силната експресия на лигандите NGF и BDNF се свързва с инвазивност и увеличена пролиферативна активност. Това

предполага, че рецептори на невротрофините представляват сериозни нови мишени на фармакологично лечение и/или маркери с прогностично и предиктивно значение при простатния рак.

Заклучение: представените резултати са с изключително високо качество и подкрепят тезите на дисертационния труд.

VIII. Оценка на главите Обсъждане, Изводи и Заклучение на дисертацията

Обсъждането е подробно (в обем от близо 30 страници) и отново демонстрира добрата литературна осведоменост и аналитично мислене на доц. Евтимов. Собствените резултати са коментирани в светлината на задълбочен синтез на познатите данни в литературата.

Изводите са формулирани 12 точки, отразяващи по-важните резултати, постигнати от дисертанта. Приемам така представените изводи като отговарящи на резултатите.

Въвеждането на отделна глава *Заклучение*, подпомага обобщението на резултатите и открива врата към нови, бъдещи изследвания. Доц. Евтимов е резюмирал фазите на туморигенезата на простатния карцином и мястото на представените в дисертационния труд оригинални научни данни в цялостната концепция за онкогенетичния процес на този злокачествен тумор.

Заклучение: представеното Обсъждане, Изводи и Заклучение коректно и прецизно дискутират и резюмират основните пунктове на дисертационния труд.

IX. Оценка на приносите на дисертацията

Като основен принос на дисертационния труд оценявам представените резултати върху плътността на експресията на NGF и BDNF и специфичните им рецептори, обективизиращи сигнификантна пропорционална зависимост между експресия на BDNF и NGF и малигнеността на простатния карцином. За пръв път се прави комбинирана оценка на експресията на BDNF и NGF в зависимост от стойностите на Gleason score/PSA/TNM класификация. Изброени са още 7 оригинални приноса на дисертацията, които приемам.

Заключение: Смятам, че приносите са достатъчни за придобиване на НС „Доктор на науките“.

X. Оценка на наукометричните показатели на доц. Евтимов

Приложена е справка от Библиотеката на МУ-Варна, от която се вижда, че общият импакт фактор на доц. Евтимов е 20.4. В базата данни на Google Scholar е видно, че трудовете на доц. Евтимов имат над 30 цитирания към момента.

Цялостно заключение върху дисертационния труд

Дисертационният труд на доц. д-р Николай Тодоров Евтимов, д.м. от УС по Урология на Катедрата по хирургически болести, Факултет по Медицина, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр.Варна е посветен на един извънредно актуален проблем. Дисертантът е представил редица оригинални резултати, изготвени в резултат на прилагането на клинични, лабораторни и морфологични методи, които авторът умело използва за

решаване на поставените задачи. Дисертацията е с подчертано интердисциплинарен характер и включва оригинални научни данни от поне няколко области на медицината, между които урология, онкология, невронауки. Считаю, че дисертационният труд напълно отговаря на ЗРАС на РБ и Правилника за РАС на МУ-Варна за придобиване на НС „Доктор на науките“. Ето защо аз ще гласувам положително и си позволявам да препоръчам същото на останалите членове на уважаемото Научно Жури, определено със Заповед № Р-109-662 от 14.12.2018г. на Ректора на Медицински Университет – Варна.

Рецензент:



Проф. д-р Антон Б. Тончев, д.м.н.
Катедра Анатомия и клетъчна биология
Медицински Университет – Варна

Варна, 04.02.2019г.