

РЕЦЕНЗИЯ

от

ПРОФ. Д-Р ДИМИТЪР ДИНКОВ МЛАДЕНОВ, ДМН
Катедра по урология, Медицински университет, София
Началник Направление „Обща урология”, Клиника по урология
УМБАЛ „Александровска”, София

на

дисертационния труд на **ДОЦ. Д-Р НИКОЛАЙ ТОДОРОВ ЕВТИМОВ, ДМ**
Катедра по хирургични болести, НС Урология
Медицински факултет,
Медицински университет „Проф. П.Стоянов“, Варна

на тема:

РОЛЯТА НА NGF, BDNF И ТЕХНИТЕ РЕЦЕПТОРИ TrkA, TrkB И p75NTR ЗА ВЪЗНИКВАНЕ И МЕТАСТАЗИРАНЕ НА ПРОСТАТНИЯ КАРЦИНОМ

за присъждане на научна степен

“ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ”

Днес благодарение на съвременните диагностични методи 90% от установените простатни карцином са в стадий T1-T2. Въпреки това е налице тенденция за висок риск при тези пациенти от биохимична прогресия, метастази и летален изход. Извършване на хистохимична оценка може сравнително успешно да подобри прогнозата за изхода от заболяването след извършеното оперативно лечение. Предполаганата продължителност на живот и смъртност през следващите години биха позволили индивидуален избор на поведение в следоперативния период.

През последните години се увеличават проучванията относно корелацията между затлъстяване, обем на простатната туморна тъкан и Gleason Score при пациенти с простатен карцином. Механизма, по който наднорменото тегло влияе върху простатният карцином е все още неизяснен. Най - вероятно жлезата се повлиява от карциномните адипокини, които регулират туморният процес.

Редица автори проучват потенциалната роля на NGF и BDNF и свързания с тях синтез на невроендорфини. Последните се отделят от перипростатната мастна тъкан при пациенти с простатен карцином.

Първият открит невротрофин е NGF. Той се синтезира предимно в нервната система, но и в слюнка, бъбреци и простата. Играе важна роля за диференциацията, растежа и апоптозата не само на нервните клетки. Той е необходим и за оцеляването на симпатиковите и сензорните нерви.

В групата на невротрофините принадлежат още BDNF (Derived Neurotrophic Factor), Neurtrophin -3 (NT-3) и Neurtrophin - 4/5. BDNF се синтезира основно в хипоталамуса и кората на главният мозък. Той е отговорен за растежа, диференциацията на невроните и синапсите и стимулиране растежа на аксоните.

Основни рецептори за NGF са Trk A (Transmembrane Tyrosine kinase), p75 и p75 (LNGFR) (Low-Affinity Nerve Growth Receptor).

Откриването на NGF и BDNF постави началото на две нови концепции в клетъчната биология:

- концепция за клетъчните растежни фактори - диференциацията и функциите на различните клетъчни видове се регулират от специфични сигнални протеини, наричани клетъчни растежни фактори. Днес те заемат централно място в патогенезата на редица заболявания.

- концепция за „невротрофна теория“ – ефекторните клетки секретират NGF, BDNF и други невротрофини, които се транспортират ретроградно до ядрената зона на неврона. Там се експресират гените, отговорни за структурната и функционалната биология на нервните клетки.

Определянето на Gleason Score представлява важен прогностичен фактор. Той е задължителен диагностичен показател за стадиране на простатния карцином и определяне вида на оперативно и консервативно лечение.

Логично е наличието на връзка между плътността на експресия на пролиферативните невротрофини и Gleason Score. Ето защо е съвсем естествено да се търси връзка между BDNF и NGF като участници в паракринната междуклетъчна регулация, клиничния стадий и експресията на проследяваните невротрофини.

В тази насока са и проучванията на дисертанта. Похвални са желанието и усилията на доц. Н. Евтимов да отдели голямо внимание на този проблем, който е актуален за урологичната практика. Това заслужава нашата позитивна оценка, тъй като не е самоцел на дисертанта. Честно и с вътрешна убеденост трябва да оценим неговият дългогодишен интерес към диагностиката и лечението на простатния карцином. До момента в нашата научна литература липсват последователни научни дирения и обобщени резултати по проблема. В този смисъл настоящия научен труд има изключително значим научно-практически и приложен характер.

Представеният за рецензия дисертационен труд е се разработва за първи път в България. Той е написан на 232 стандартни машинописни печатни страници, в които са включени 44 таблици и 58 фигури, чернобели и цветни, разположени в хронологична последователност в текста. Трудът има справка за приносите. Библиографията включва 290 заглавия, от които 27 на кирилица и 263 на латиница. Всички заглавия на кирилица са от български автори. Авторите не са подредени по азбучен ред, а по последователност на появата им в текста според изискванията на American Medical Association (AMA). Представеният книгопис показва високата информираност на автора по проблема. Прави добро впечатление, че по-голямата част от цитираните литературни източници са от последните няколко години, което правидобро впечатление. Дисертационният труд е актуален и написан на ясен и професионален език. Във всички глави личи собственото мнение и отношение на автора към дискутираните проблеми.

Разпределението на материала по глави е както следва:

1. Увод - 7 стр.
2. Литературен обзор – 56 стр.
3. Цел и задачи – 1 стр.
4. Материал и метод - 18 стр.
5. Резултати - 74 стр.
6. Обсъждане – 27 стр.
7. Изводи - 2 стр.
8. Научни приноси – 3 стр.
9. Библиография - 19 стр.

Научните публикации във връзка с дисертационния труд са 10 в реферирани и 14 в нереперирани списания.

Литературният обзор е написан професионално, задълбочено, подробно и всеобхватно. Той се състои от 4 подглави.

В първата от тях се разглеждат стромно - епителните паракринни взаимодействия, които модулират растежа на простатата. Сериозно и задълбочено внимание е обърнато на проучванията на няколко автори, които установяват клетъчна регулация при мезенхимното увеличаване на простатата. Те извършват хистохимичен анализа на цитоплазмата на епителните клетки в простатните ацини. Установено е, че невроендокринните клетки произвеждат невротрофни растежни фактори. Това потвърждава, че локалният паракринен механизъм регулира простатния растеж и диференциация. Авторът показва личното си мнение, отношение и виждане по обсъждания проблем.

Във втората подглава доц. Н. Евтимов описва ролята на NGF в простатата. Проучванията от последните години показват, че медиаторите на диференциацията, пролиферацията и апоптозата се синтезират в периорганната мастна тъкан. Той разглежда и обръща внимание на редица растежни фактори и установява, че най - слабо проучени са NGF и BDNF. И не на последно място след проучване на достъпната литература изказва предположение, че ДПХ и простатния карцином е развитие на едно и също заболяване, но различната изява на болестта се влияе от различни тенетични и епигенетични фактори.

В третата подглава дисертантът прави задълбочен преглед на невроендокринните клетки в простатата. Те са специфични клетки, които регулират нейната хиперплазия под влияние на редица растежни фактори като EGF, IGF и FGF. Той разглежда предположението на някои автори, че отделните растежни фактори на простатните стромни клетки стимулират пролиферацията на неоплазмите при мишки и мъже. Заедно с това обсъжда опита на редица съвременни автори и обръща внимание на твърдението, че невротрофините определят програмираната клетъчна смърт на невроните.

В четвъртата подглава авторът проучва невротрофните рецептори. Той ги разглежда последователно. Особено важни за урологичната практика са Trk (tropomyosin receptor kinase) и p75 рецептора. Интерес представляват проучванията на редица автори на базоцелуларната архитектура на простатните дуктуси, вероятния патофизиологичен път на развитие на простатния карцином, връзката му с тирозин - киназните рецептори и трансмембранните молекули на плазмалемата. Доц. Н. Евтимов разглежда подробно и задълбочено хипотезата за развитие на простатния карцином и механизма на неконтролируемата пролиферация. Той представя селективен списък на адипокино - асоциираните заболявания и обсъжда вероятната връзка и патогенеза между затлъстяването и простатния карцином. И не на последно място обръща внимание на предиспозиционните генетични рискови фактори за неговото развитие и епигенетичните промени у мъжа. Навсякъде личи сериозният научен подход на дисертанта при интерпретацията на научните факти от проучената литература.

Литературният обзор е направен информативно и балансирано. Той завършва с анализ и поставяне на акцент от автора върху най - важните нерешени проблеми. Обзорът е подкрепен с голям брой литературни източници.

Целта на дисертацията е формулирана кратко, точно и ясно. Тя е в съответствие със заглавието на проучването за оценка на имунохистохимичната плътност на невротрофините NGF и BDNF и техните тирозин киназни рецептори. Авторът ще документира експресията на NGF и BDNF и специфичните им рецептори като система за паракринна регулация при

простатния карцином и вероятната им роля за възникване и метастазиране на това заболяване.

Дисертантът си поставя 14 **задачи**, които са описани подробно. Те звучат малко тромаво и затрудняват в известна степен читателя. От друга страна те обобщават детайлно натрупания му опит по проблема и отговарят на въпросите, поставени в литературния обзор.

В глава **“Материал и методи”** доц. Н. Евтимов проследява ретроспективно по отделни параметри 257 пациенти. Те са с диагностициран локализиран карцином на простатата и извършена радикална простатектомия в Клиниката по урология на болница „Света Анна”, Варна в периода между 2010 и 2016 година. Пациентите са разделени в 2 групи в зависимост от вида на операцията, стойностите на ПСА (20), TNM класификацията (pT2N0M0), стадирането на тумора (G II) и Gleason Score (7).

Той детайлно описва клиничните, морфологичните, имунохистохимичните и статистически методи на изследване и анализ на данните. За обработка на данните доц. Н. Евтимов използва програмния пакет SPSS Version 07 и голям брой различни статистически методи – вариационен, алтернативен, непараметричен и графичен анализ, коефициент на Wilcoxon – Wilks’ Lambda и др. Това гарантира получаване на достатъчно достоверна информация по проблема и реализиране научните дирения на дисертанта по отношение на неговите цели и задачи.

В глава **“Резултати”** дисертантът представя своите проучвания, сравнява и дискутира резултатите си и достига до съответните изводи. Ясно личи стремежа на автора да подчертае и изясни подробно спорните и неясни моменти. По всички дискутирани и нерешени проблеми изразява личното си отношение и предлага мнението си за тяхното решаване.

Доц. Н. Евтимов извършва огромна по обем работа. Той разделя пациентите си в две големи основни групи според вида и достъпа на радикалната простатектомия - 27 пациенти с лапароскопски достъп и 157 пациенти с отворена операция. Пациентите от двете групи са сравнени и анализирани последователно в зависимост от клиничните показатели, възрастта, стойностите на ПСА, теглото на простатната жлеза, хирургичните критерии (продължителност на операцията, интраоперативна кръвозагуба, пред- и следоперативни усложнения, продължителност на уретралната катетеризация), среден болничен престой. Представен е интересен и с голяма стойност сравнителен предоперативен анализ на Gleason Score, на извършената pTNM класификация, хистопатологична оценка на препарата, статуса на резекционната линия, на регионалните лимфни възли и др.

Дисертантът представя интересни резултати за пръв път в нашата литература. Той отделя специално внимание на основната си цел - да установи наличие на зависимост между избраните от него параметри и степента на експресия на нефротрофините. Много добро впечатление прави извършения задълбочен сравнителен анализ на пациентите от двете оперативни групи според имунохистохимичните параметри. Доц. Н. Евтимов представя интересни статистически достоверни данни от корелационния анализ между плътността на експресия на BDNF, NGF, TrkA, TrkB, p75 и антропометричните параметри, БМИ, възрастта, обема на простатата, ПСА, Gleason Score, клиничния стадий pTNM и грейдинга на тумора. Това дава възможност да се извърши комбинирана оценка на гореспоменатите резултати, което има съществено значение за прогнозата и лечението на простатния карцином у нас.

В глава **“Обсъждане”** доц. Н. Евтимов обсъжда задълбочено двете основни групи параметри, проследени от него по време на проучването - клинични и имунохистохимични. Научното проучване има съществен практическо - приносен характер. Той доказва корелация между БМИ, обема на простатата, ПСА, Gleason Score и плътността на експресия на

невротрофините, както и тяхното комбинирано използване. Това му дава възможност да създаде прогностичен модел с висока позитивна предиктивна стойност. Според дисертанта комбинираната оценка дава възможност да се определи група от пациенти с нисък риск от лимфни метастази, поради което те не се нуждаят от разширена тазова лимфна дисекция.

Изводите в края на дисертационния труд са 10 на брой. Те обобщават огромния и задълбочен труд на дисертанта.

Първите 4 извода са относно корелацията между антропологичните показатели на пациентите (обиколка на талия, шия, ханш и БМИ) и промяната на Gleason Score.

Пети, шести и седми изводи са относно експресията на NGF в перипростатната и пери ректална тъкан и експресията на BDNF в простатните епителни клетки, микросъдовите и глиални тъкани. Последните се свързват с метастазирането на солидните тумори и се приема за негативен прогностичен индикатор.

Осми и девети изводи коментират високата експресия на TrkA и ниската експресия на TrkB в простатната карциномна тъкан.

Десети извод акцентира върху комбинираната оценка между експресията на NGF и BDNF и трите фактора Gleason Score, ПСА и pTNM и тяхната положителна корелация.

Научните приноси на дисертационния труд са 8 с оригинален и 5 с потвърдителен характер. Без съмнение те са важни за урологичната практика и специалистите, които се занимават с този проблем. По-важните от тези с оригинален характер са следните:

1. За първи път в България се проследява експресията и плътността на NGF и BDNF и техните рецептори с оглед използването им като прогностичен критерий при пациенти с простатен карцином.
2. За първи път се прави корелация между антропометричните показатели на пациентите и експресията на невротрофините и техните рецептори в простатната жлеза, както и комбинирана оценка на тяхната експресия и стойностите на Gleason Score, ПСА и pTNM.
3. За първи път се предлага възможност за използване на плътността на невротрофините в серума и урината на пациенти с простатен карцином като прогностичен маркер за метастазиране на простатния карцином.
4. За първи път се предлага използването на невротрофините като възможни таргети за лечение на простатния карцином.

Наред с всичко казано до тук искам дебело да подчертая, че съм изключително удовлетворен от завършения вид на представения дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доц. Николай Тодоров Евтимов е роден на 21.05.1960 г. във Варна. Той е женен с 2 деца. През 1984 г. завършва медицина във Висш медицински институт, Варна. Между 1985 до 1995 г. работи последователно като ординатор-хирург, изпълнителен директор и завеждащ хирургично отделение в Районна болница, Тутракан. Между 1995 и 2005 г. работи като пластичен хирург в Клиника по пластична хирургия и изгаряния във ВМИ, Варна и уролог. От 2005 г. до момента работи като уролог в МБАЛ „Света Анна“, Варна и Клиника и поликлиника по урология в Мартин Лутер Университет, Хале, Германия. През този период двукратно специализира в Университетска Клиника по урология и андрология, Залцбург, Австрия.

От 1992 г. има призната специалност по хирургия, а от 1998 г. – по урология.
През 2013 г. защитава дисертация на тема “Системен възпалителен отговор при лапароскопска и класическа радикална простатектомия при карцином на простатната жлеза. Хирургично и функционално сравнение” и придобива научната и образователна степен “доктор”. На 06.10.2017 г. е избран за доцент към Катедрата по хирургични болести, Медицински университет "Проф. П. Стоянов", Варна.
Доц. Николай Евтимов владее писмено и говоримо английски, немски, френски и руски езици и притежава компютърна грамотност. Специализирал е в Германия и Австрия в областта на лапароскопската и робот асистиранията урология.
Член е на Българско урологично дружество. Взема активно участие с доклади и презентации в редица научни прояви.

В заключение подчертавам, че представения дисертационен труд на доц. Н. Евтимов е наистина фундаментален. Той дискутира много актуално медицинско и социално значимо заболяване при мъжа. Проучването е уникално научно - практическо обобщение на новостите при диагностиката и лечението на простатния карцином. Броят на проучените пациенти е напълно достатъчен, за да се направят научно - обосновани и статистически достоверни изводи. Използваните клинични диагностични методи, клиничен материал и комплексен подход при тяхната интерпретация са гаранция за добро владение на материала и сериозни приноси на дисертанта по този проблем.

Имах възможността и удоволствието да проследя лично и отблизо научните дирения и практическата дейност на доц. Н. Евтимов през годините. Неговият голям практически опит и задълбочена научна обработка на данните са доказателство за високите качества на представения дисертационен труд. Посочените собствени приноси имат научна и приложна стойност за урологичната практика у нас.

Оценката ми за усилията на дисертанта и резултатите от дисертационния труд е високо положителна. Всичко това ми дава право и морално основание да препоръчам на уважаемите членове на почитаемото научно жури да гласуват положително и присъдят на доц. Николай Тодоров Евтимов научната степен „доктор на медицинските науки”.

20.01.2019

София

Рецензент:

(Проф. Д-р Д. Младенов, дмн)

