

## СТАНОВИЩЕ

на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен  
"доктор"  
област на висше образование 4. „Природни науки, математика, и информатика”,  
професионално направление 4.3. Биологически науки, научна специалност “Биохимия”

Автор на дисертационния труд: **Богдан Русев Хаджиев**

Тема на дисертационния труд: **“ВРЪЗКА МЕЖДУ ВИТАМИН D И АНДРОГЕНЕН СТАТУС  
ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПРОСТАТАТА“**

Научен ръководител: **проф. Бистра Цанева Калчева, дф**

Изговил становище: **проф. Бистра Цанева Калчева, дф**  
Катедра по Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика  
Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" –  
Варна  
ул. "Марин Дринов" 55, 9002 Варна  
тел: 677050 вътр.2883; e-mail: [bistra.galunska@gmail.com](mailto:bistra.galunska@gmail.com)

Със заповед No P-109-247/15.05.2018 на Ректора на МУ-Варна съм определена да представя становище, относно дисертационния труд на ас. Богдан Русев Хаджиев за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност „Биохимия“.

### 1. Актуалност на разработения в дисертационния труд проблем

В последните години се наблюдава ренесанс в научните изследвания върху витамин D. Една от причините за това е разкриването на неговите „некласически“ функции, отвъд калциевата хомеостаза. Тези некалциемични ефекти на калцитриола са свързани с участието му в регулацията на редица хронични възпалителни, автоимунни, неопластични, имунодефицитни, метаболитни и други заболявания. Другата причина е свързана с факта, че витамин D дефицита има вече епидемични размери и се определя като рисков фактор за развиване на някои социално-значими хронични заболявания, каквито са заболяванията на простатата. Една от множеството функции на витамин D е свързана с антипролиферативни и проапоптозни действия върху простатните клетки. Това го превръща в потенциален антипролиферативен и антитуморен метаболит срещу различни заболявания на простатата, включително и простатен карцином.

Друг фактор, играещ важна роля върху риска и прогресията на простатния карцином е андрогенният статус. Разбирането на андрогенния метаболизъм е от съществено значение при търсенето на нови терапевтични таргети при простатен карцином. С прогресиране на заболяването настъпват промени в метаболизма на андрогените, поради променена експресия на стероидогенни ензими, мутации в отделните компоненти от метаболизма и транспорта на андрогените. Тези промени могат да бъдат причина както за прогресия и повишена агресивност на туморния процес, така и за резистентност към хормоналната терапия.

Въпросът за връзката на витамин D и андрогенния статус с риска и прогресията на простатния карцином е все още не напълно изяснен. В България има единични пилотни проучвания върху D статуса при заболявания на простатата. По-комплексни и многостранни изследвания не само върху витамин D статуса, но и върху взаимовръзките му с андрогенния

статус и с клинични детерминанти за доброкачествено или злокачествено заболяване на простатата не са провеждани.

Настоящият дисертационен труд е посветен на именно на такова изследване, поради което считам темата за изключително актуална и значима както за науката, така и с конкретното си практическо приложение.

## **2. Технически данни за дисертационния труд**

Дисертационният труд на ас. Богдан Русев е изложен на 155 страници, добре структуриран и включва следните раздели: въведение – 3 страници, литературен обзор – 39 страници, цел и задачи - 3 стр., материал и методи – 11 страници, резултати и обсъждане – 65 страници, изводи – 2 страници и приноси – 2 страници. Дисертацията съдържа общо 25 таблици, и 26 фигури. Книгописът съдържа 333 броя литературни източника, от които от които 6 на кирилица и 327 на латиница. 226 броя (68%) са от последните 10 години. В литературата не са включени публикации на докторанта. Използваните съкращения са изнесени в отделен списък. Приложен е списък на публикации и участия в научни форуми, свързани с темата на дисертационния труд – 1 страница, списък на съкращенията -3 страници. Прави добро впечатление актуалността на литературните източници, като от цитираните литературни източници основната част са от последните години.

## **3. Литературен обзор на дисертационния труд**

В дисертационния труд е направен подробен обзор и критична оценка на съвременното състояние на проблема, предмет на дисертацията. Литературният обзор е разделен на осем части, от които първите пет са посветени на витамин Д статуса и неговата роля за развитието и хода на бенигнни и малигнни заболявания на простатата, а следващите две части са посветени на андрогенния статус и ролята му при заболявания на простатата. В отделна част е направен критичен анализ на литературата за взаимовръзката между витамин Д, андрогенен статус и заболявания на простатата.

Много добро впечатление прави обобщението в края на литературния обзор и изводите, направени от него и на тяхна база извеждането на основните нерешени въпроси, което обосновава целта и задачите на дисертационния труд.

## **4. Формулиране на целите и задачите на дисертационния труд**

От направения анализ в литературния обзор логично е изведена основната **цел** на дисертацията " *Да се направи сравнителен анализ на витамин D и андрогенен статус при пациенти с простатен карцином и пациенти с доброкачествени заболявания на простатата и да се проучат взаимовръзките между андрогени, витамин D и утвърдени клинични и биохимични параметри, характеризиращи тези заболявания*". Целта и произтичащите от нея задачи са ясно и конкретно дефинирани и са в логична последователност.

Задачите са разделени в три групи: задачи, свързани с оценка на витамин Д статуса при пациенти с бенигнни и малигнни заболявания на простатата като за целта са изследвани два нови параметъра: бионаличен калцидиол и витамин Д свързващ серумен глобулин (VDBP), както и изследване и оценка на потенциални взаимовръзки между витамин D статус и клинични параметри за хода на заболяването; задачи касаещи оценка на андрогенния статус по серумните нива на андрогени и техни прекурсори (общ и свободен тестостерон, андростендион, дехидроепиандростерон сулфат (DHEAs), серумен алфа-глобулин, свързващ полови хормони (SHBG) и оценка на влиянието на ИТМ и наличието на сезонни вариации в андрогенния статус. Третата група задачи включва изследване на причинно следствени връзки между витамин D, андрогенен статус и клинични детерминанти за хода на заболяването при пациенти с доброкачествени и злокачествени заболявания на простатата, както и изследване на

прогностичната стойност и диагностичната ефективност на витамин D и андрогени при злокачествени заболявания на простатата.

В съответствие с така формулираните цел и задачи в логична последователност са представени останалите раздели на дисертационния труд.

## **5. Експериментална част и методология**

Проучването е проспективно напречно срезово и включва общо 142 мъже, от които 54 с бенигнни и 88 с малигнни заболявания на простатата. Подробно са описани критериите на включване и изключване на участниците в проучването.

В отделен раздел в тази глава е описан дизайна на изследването. Проучването не включва контролна група мъже на същата възраст без заболявания на простатата. Всички показатели, анализирани при пациентите с простатен карцином са съпоставяни с тези при болните с доброкачествени заболявания и са търсени съответните статистически значими различия.

Представени са клиничните и хистоморфологичните изследвания, извършени за целите на проучването, като са посочени лабораториите, осъществили анализите. Описани са хроматографския метод, използван за анализ на серумните нива на калцидиол и имунохимичните методи за анализа на андрогените.

Посочени са основните статистически методи, използвани при анализа на резултатите, като е направена подробна обосновка при техния избор.

## **6. Резултати и обсъждане**

Резултатите в дисертационния труд са представени в три части: а) определяне на витамин D статуса и връзката му със заболявания на простатната жлеза; б) определяне на андрогенния статус и връзката му със заболявания на простатна жлеза и в) установяване на взаимозависимости между витамин D статус, андрогенен статус и клинични детерминанти при пациенти със заболявания на простатата.

Накратко основните резултати включват:

1. Доказване на по-неблагоприятен витамин D статус при болните с простатен карцином, със значимо по-ниски нива на калцидиол и бионаличен калцидиол в сравнение със стойностите на тези показатели при болните с доброкачествени заболявания на простатата. Установяване на изразена сезонност в нивата на калцидиола и при двете групи изследвани пациенти. При пациентите с карцином на простатата са установени понижени нива на калцидиол и бионаличен калцидиол с нарастване на риска от костни метастази, оценен чрез PSA над 20ng/ml, на риска от биохимичен рецидив и при по-агресивните тумори. Установена е и негативна корелация между нивата на циркулиращия витамин D, бионаличния калцидиол и риска от биохимичен рецидив, а за серумния калцидиол с агресивността на тумора, оценена по скората на Глисън.
2. Установено е значимо поноижаване на общ, свободен тестостерон и техния прекурсор DHEAs при карциномните пациенти в сравнение с техните стойности при пациентите с доброкачествено засягане на жлезата като тези показатели са в обратна корелативна зависимост с PSA при карциномните болни. При карциномните пациенти серумните нива на общия тестостерон се намаляват с увеличаване на риска от биохимичен рецидив и с агресивността на тумора. Установена е и негативна корелативна връзка между общия тестостерон и туморната агресивност, свободния андрогенен индекс и риска от биохимичен рецидив и агресивността на простатния карцином. При двете групи пациенти, с доброкачествени и злокачествени заболявания на простатата, е доказана положителна корелативна връзка между серумен калцидиол и процента свободен тестостерон, което дава основание на дисертантът да направи предположението, че витамин D статуса повлиява нивата на тестостерона.

3. Регресионният анализ, оценяващ взаимовръзките между витамин D статус, андрогенен статус и клинични детерминанти при пациенти със заболявания на простатата показва, че процентът свободен тестостерон влияе позитивно върху серумния калцидиол, а нивата на SHBG го повлияват негативно. За изследваните андрогени, калцидиол и утвърдени рискови фактори за простатен карцином е установено, че върху агресивността на тумора PSA има положително влияние, а нивата на калцидиол влияят отрицателно. Проведеният ROC-анализ, изследващ диагностичната ефективност на андрогени и витамин D за отдиференциране на пациентите с доброкачествено заболяване от тези с простатен карцином, установява по-висока диагностична ефективност на калцидиол в сравнение с по-широко използвания тестостерон.

## **7. Направени изводи**

Изводите съответстват на поставените цел и задачи. Те са добре формулирани и логично изведени от получените резултати.

## **8. Основни приноси на дисертационния труд**

Дисертационният труд на ас. Богдан Русев заслужава висока оценка. Той определено има конкретен научен и практически принос. Ще цитирам някои от по-важните оригинални и научно-приложни приноси на дисертационния труд:

1. За първи път е направен сравнителен анализ на витамин D статуса на представителна извадка болни от българската популация с хронично засягане на простатната жлеза – доброкачествени заболявания на простатата и простатен карцином.
2. За първи път в оценката на витамин D статуса са изследвани два нови биомаркера, бионаличен калцидиол и витамин D свързващ глобулин, първият от които е с по-голямо значение, съпоставимо с това на калцидиола.
3. За първи път е направен сравнителен анализ на андрогенния статус на представителна извадка болни от българската популация с хронично засягане на простатната жлеза – доброкачествено и злокачествено.
4. За първи път андрогенният статус е оценяван освен чрез рутинно използваните общ и свободен тестостерон, но и с въведен разширен панел от андрогени, андрогенни индекси и основен транспортен белтък за андрогени.
5. Настоящото проучване е единствено до момента, оценило чрез ROC-анализ диагностичната ефективност не само на рутинни лабораторни параметри, използвани в диагностиката и наблюдението на болни с простатен карцином, но и на калцидиол, андрогени и техни индекси за отдиференциране на доброкачествено от злокачествено заболяване на простатата.

## **9. Оценка на приносите на дисертанта при разработване на дисертационния труд**

Дисертационният труд и от направените публикации по него, показват, че той е изпълнен от докторанта, подпомаган от научния си ръководител.

## **10. Оценка на публикациите по дисертационния труд**

От представените научни публикации и участия в научни форуми личи, че резултатите от дисертационния труд са добре популяризирани сред научната общност. Във връзка с дисертационния труд са представени 4 публикации в пълен текст в научни медицински списания, едно от които е с SJIF 4.639. В три от публикациите ас. Богдан Русев Хаджиев е първи автор. Резултатите са докладвани на 6 международни научни форума, 3 от които в чужбина. На всички научни съобщения дисертантът е първи автор, което недвусмислено показва неговият основен принос при разработване на дисертацията.

## 11. Оценка на автореферата

Представеният автореферат отразява актуалността на проблема, поставената цел и задачи, получените резултати, направените изводи и очерващите се приноси на дисертационния труд.

## 12. Заключение

Дисертационният труд на ас. Богдан Русев Хаджиев *“ ВРЪЗКА МЕЖДУ ВИТАМИН D И АНДРОГЕНЕН СТАТУС ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПРОСТАТАТА ”* е посветен на един изключително актуален проблем. Полученият експериментален материал са достатъчен, за да бъдат получени важни за практиката резултати. Използвани са съвременни инструментални, клинично-лабораторни и биохимични методи за анализ. Статистическата обработка на данните е направена много прецизно с широк и подходящо избран набор от информативни статистически методи. Считаю, че е постигната поставената цел и свързаните с нея задачи. Приносите на дисертационния труд са с определена практическа важност.

Казаното до тук показва, че представения ми за становище дисертационен труд напълно отговаря на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, ППЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет - Варна за получаване на образователната и научна степен “доктор”. Убедено гласувам с „ДА“ и предлагам на членовете на Почитаемото Научното Жури да гласуват положително за присъждане на ОНС “доктор” на ас. Богдан Русев Хаджиев.

Варна, 23.05.2018 г.

Изготвила становище:  
проф. Б. Галунска, дф

